

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição XI

Capítulo 16

HIPOGONADISMO MASCULINO FUNCIONAL ASSOCIADO À OBESIDADE

ALIESCA SITTA BERTOLDI¹
BRUNO NADAL MANFROI¹
CAROLINE NADAL BROCK¹
DAVY VARGAS TEIXEIRA CAVALHEIRO¹
GUSTAVO REIS BOGORNI¹
ISADORA ECKERDT LECH¹
LETÍCIA MORANDINI³
LUIZE PAGNUSSAT¹
MARIA EDUARDA FRAGOZO GIARETTA¹
MARIA EDUARDA STEFINI DAMIANI²
MARIA ISABEL STEFANES ROSS²
MARIANA STAPELBROEK LAMPERT¹
MATHEUS MORAES DOS SANTOS BORGMANN¹
MILENA MORAES¹
VALENTINA TRAMONTINA VIVAN²

¹Discente - Medicina na Universidade de Passo Fundo.

²Discente - Medicina na Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e Missões.

³Discente - Medicina no Centro Universitário IDEAU.

Palavras-chave: Hipogonadismo Funcional; Obesidade; Revisão Bibliográfica.

DOI

10.59290/3300319734

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

Durante as últimas décadas, o sistema alimentar global passou por mudanças, enquanto os alimentos tornaram-se mais ultraprocessados, sem nutrientes e altamente calóricos, o tempo destinado à atividade física é escasso. No período entre 1976 e 2016 a prevalência de obesidade, definida como índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² passou de 3% para 12% aos homens (SUNG *et al.*, 2019).

A obesidade, cuja prevalência está comprovadamente aumentando globalmente, é a principal condição clínica associada ao hipogonadismo masculino. A obesidade acentuada tem a possibilidade de inibir o eixo hipotálamo-hipófise-testicular (HPT), resultando em hipogonadismo funcional (GROSSMAN, 2018).

O hipogonadismo associado à obesidade mostra um ciclo vicioso bidirecional que está associado ao aumento da morbimortalidade em homens (CARRAGETA *et al.*, 2019). Algumas delas são as complicações cardiometabólicas como a hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica e doença cardiovascular (MOLINA-VEGA *et al.*, 2018).

MÉTODO

Para a elaboração deste capítulo sobre hipogonadismo masculino funcional associado à obesidade, será realizada uma revisão narrativa da literatura com abordagem sistematizada, com o objetivo de integrar evidências sobre epidemiologia, mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, diagnóstico e estratégias terapêuticas. A busca será conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando descritores como “*male hypogonadism*”, “*functional hypogonadism*”, “*obesity*”, “*testosterone deficiency*”, “*insulin resistance*”, “*aromatase*” e “*metabolic syndrome*”, combinados por operadores booleanos (AND, OR). Serão incluídos estudos publicados preferencialmente nos últimos 10 anos, com ênfase em revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos e diretrizes internacionais. Os critérios de inclusão compreenderão pesquisas envolvendo homens adultos com obesidade e hipogonadismo funcional, avaliando desfechos hormonais, metabólicos, reprodutivos e terapêuticos. Serão excluídos estudos com baixo rigor metodológico, populações não representativas ou foco não diretamente relacionado ao tema. A análise será conduzida de forma descritiva e crítica, integrando aspectos fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos. A síntese final buscará fornecer base teórica consistente para o reconhecimento e manejo dessa condição no contexto da prática clínica.

rone deficiency”, “*insulin resistance*”, “*aromatase*” e “*metabolic syndrome*”, combinados por operadores booleanos (AND, OR). Serão incluídos estudos publicados preferencialmente nos últimos 10 anos, com ênfase em revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos e diretrizes internacionais. Os critérios de inclusão compreenderão pesquisas envolvendo homens adultos com obesidade e hipogonadismo funcional, avaliando desfechos hormonais, metabólicos, reprodutivos e terapêuticos. Serão excluídos estudos com baixo rigor metodológico, populações não representativas ou foco não diretamente relacionado ao tema. A análise será conduzida de forma descritiva e crítica, integrando aspectos fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos. A síntese final buscará fornecer base teórica consistente para o reconhecimento e manejo dessa condição no contexto da prática clínica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definição e classificação

O funcionamento fisiológico das gônadas masculinas é essencial para a virilização, força física, comportamento e reprodução. Os testículos têm duas principais funções seminais, sendo uma delas a produção de testosterona pelas células de Leydig, e a outra sendo a espermatogênese que ocorre dentro dos túbulos seminíferos. O hipogonadismo refere-se ao comprometimento de alguma dessas funções (BASARIA, 2014).

O hipogonadismo pode ser classificado de acordo com dois sistemas principais, um é a classificação anatômica, baseada no nível da disfunção do eixo HPT, e o outro é a classificação etiológica, baseada na natureza orgânica ou funcional da causa (BHASIN *et al.*, 2018).

O hipogonadismo primário resulta da anormalidade no nível testicular, o qual caracteriza-se por concentrações baixas de testosterona,

comprometimento da espermatogênese e aumento nos níveis de gonadotrofinas como o LH e FSH, sendo a espermatogênese mais afetada do que a produção de testosterona, a causa mais comum é a Síndrome de Klinefelter. Já o hipogonadismo secundário é ocasionado por defeitos no hipotálamo ou hipófise, é caracterizado por baixas concentrações de testosterona, espermatogênese reduzida e níveis baixos de gonadotrofinas, com ambas as funções testiculares sendo afetadas igualmente (DE SILVA *et al.*, 2024), as causas mais comuns são a radiação craniana e traumatismo craniano grave (ANAWALT *et al.*, 2026). Enquanto o hipogonadismo misto resulta tanto da anormalidade no nível testicular quanto a algum defeito no hipotálamo ou hipófise, o qual afeta as gonadotrofinas de acordo com a anormalidade predominante (DE SILVA *et al.*, 2024).

O hipogonadismo orgânico é ocasionado por um distúrbio congênito, estrutural ou destrutivo, o que resulta em uma disfunção permanente do hipotálamo, hipófise ou testículos, pode ser classificado em primário ou secundário. Já o hipogonadismo funcional é causado por condições que inibem ou suprimem as gonadotrofinas e testosterona e são potencialmente reversíveis com tratamento, nesse quadro, incluem-se a obesidade, doenças sistêmicas, uso de opioides e corticosteroides (BHASIN *et al.*, 2018).

O diagnóstico atual do hipogonadismo secundário funcional é a testosterona total baixa, gonadotrofinas (LH e FSH) baixas ou inapropriadamente normais e SHBG reduzida pela hiperinsulinemia, além da diminuição da libido, disfunção erétil, redução de ereções espontâneas matinais e fadiga (RASTRELLI *et al.*, 2018).

Epidemiologia

A epidemiologia do hipogonadismo primário possui a prevalência de 5-10% em homens

acima de 65 anos, isso se deve à disfunção das células de Leydig com o passar dos anos, além disso a síndrome de Klinefelter é a principal causa da doença, com 2 em cada 1.000 homens sendo afetados (DE SILVA *et al.* 2024), todas as outras causas não iatrogênicas tem uma prevalência inferior a 1:5.000 na população e são raras (BASARIA, 2014). Já o hipogonadismo funcional tem uma taxa de prevalência que aumenta com a idade, 0,1% aos 40-49 anos, 0,6% em 50-59 anos, 3,2% em 60-69 anos e 5,1% em 70-79 anos. Além disso, o hipogonadismo funcional associado à obesidade ocorre em 2% a 8% dos homens e é a causa com potencial de reversão mais comum de hipogonadismo secundário (ANAWALT *et al.*, 2026), em um estudo transversal, a prevalência de testosterona livre baixa era de 50% em homens com obesidade e sem diabetes, enquanto em homens sem obesidade e diabetes era de apenas 26% (BASARIA, 2014). Ademais, o hipogonadismo funcional e síndrome metabólica detém uma alta prevalência na população geral e coexistem em homens com diabetes particularmente, (DIMOPOULOU *et al.*, 2018), em uma meta-análise de participantes individuais de 20 estudos observacionais, homens com baixas concentrações de testosterona apresentaram uma maior probabilidade de síndrome metabólica (BRAND *et al.*, 2014).

Fisiopatologia

O entendimento molecular do hipogonadismo secundário com obesidade masculina (MOSH) progrediu exponencialmente ultimamente. Mais que simples reflexo do peso excessivo, o MOSH se revela um problema endócrino e metabólico multifacetado, com uma via de mão dupla entre o excesso de gordura abdominal e a falha no eixo hipotálamo hipófise testicular (HPT) (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Sob a ótica da fisiopatologia endócrina, a anatomia das células hipofisárias e as células de Leydig permanecem estruturalmente íntegras. O problema principal aparece no controle central, onde a comunicação neuroendócrina é abatida por sinais das gorduras ruins (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019). Entender os cinco pilares dessa desregulação é essencial para o tratamento.

O desvio metabólico entre androgênio e estrogênio é um dos mecanismos-chave que levam ao hipogonadismo funcional em homens obesos. Tecido adiposo visceral aumentado demonstra densidades muito altas da enzima aromatase (o complexo enzimático CYP19A1). Essa enzima é a responsável pela conversão de androgênios circulantes em estrogênios, clivando especificamente a androstenediona em estrona (E1) e a testosterona em estradiol (E2) (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Por causa deste aumento na atividade enzimática periférica, notamos uma remoção mais rápida da testosterona livre do plasma, afetando as concentrações androgênicas sistêmicas. A hiperestrogenemia relativa resultante tem efeitos importantes no sistema nervoso central. O estradiol mostra uma afinidade e uma força inibitória, via *feedback* negativo, sobre os receptores de estrogênio no hipotálamo e hipófise muito maior do que a própria testosterona (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Este estímulo inibitório constante diminui a intensidade e a frequência dos pulsos de secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), o que resulta na diminuição da liberação de hormônio luteinizante (LH) em seguida. Forma-se assim o desvio testosterona-estradiol um ciclo que faz cair a testosterona, o que estimula o crescimento das células de gordura, aumenta a aromatase e piora a supressão central do

eixo HPT (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

O tecido adiposo hipertrófico associado à obesidade visceral deixa sua função primordial de mero reservatório de energia, tornando-se um órgão endócrino perpetuamente inflamado. O estresse celular junto à hipóxia tecidual, provocados pela expansão celular desmedida, recrutam e ativam os macrófagos do tecido, iniciando uma liberação maciça de citocinas com potencial inflamatório, exemplificadas pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-1 (IL-1) e a interleucina-6 (IL-6) (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Essas citocinas inflamatórias exercem um impacto prejudicial direto na sinalização neuroendócrina que ocorre no cérebro, atuando tanto localmente (parácrina) quanto em todo o corpo (sistêmica) para suprimir a expressão gênica e a liberação rítmica de GnRH e LH, ocasionando em um desestímulo ao crescimento testicular. Em simultâneo, essa sinalização inflamatória persistente acaba por obstruir as vias intracelulares do receptor de insulina, dando origem a um estado de resistência generalizada à insulina e uma consequente liberação excessiva e compensatória de insulina (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Num cenário de equilíbrio fisiológico, a insulina atua de forma auxiliar no hipotálamo, porém, uma hiperinsulinemia crônica compromete severamente a vitalidade e a comunicação dos neurônios que produzem a kisspeptina, situados no núcleo infundibular. Como a kisspeptina é reconhecida por ser o principal disparador biológico para que os neurônios da área pré-óptica liberem GnRH, a interrupção na sinalização da kisspeptina priva o eixo hipotálamo hipofisário testicular de seu estímulo central primário, resultando na instauração de uma deficiência an-

drogênica de natureza funcional e hipoglicêmica (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

O MOSH classifica-se como um hipogonadismo hipogonadotrófico funcional secundário, demonstrando que a disfunção regulatória se encontra acima da glândula afetada. Pesquisas em curso revelam que indivíduos com MOSH preservam uma resposta secretora de LH e hormônio folículo-estimulante (FSH) completamente normal sob um estímulo exógeno agudo com GnRH (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Essas descobertas clínicas afastam o MOSH de condições estruturais ou orgânicas na hipófise, indicando o problema primordial na rede neuronal regulatória do hipotálamo, que falha na geração de pulsos endógenos adequados. Do ponto de vista gonadal, a consequência imediata do hipogonadotropismo central é a falta do estímulo tônico e pulsátil do LH nos receptores acoplados à proteína G das células de Leydig (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Na ausência da sinalização adequada do LH, a via da esteroidogênese intratesticular incluindo o transporte de colesterol pela proteína StAR até a transformação final de precursores androgênicos em testosterona torna-se seriamente prejudicada (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Além disso, a deficiência na regulação androgênica impacta negativamente a quantidade de receptores androgênicos no tecido adiposo, reduzindo a lipólise por beta-adrenorreceptores e direcionando células-tronco pluripotentes para a diferenciação em adipócitos, em vez de miócitos, perpetuando assim o acúmulo de gordura e a perda de massa magra (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Leptina, um hormônio peptídico secretado primariamente pelos adipócitos, cumpre fun-

ções cruciais na interação entre o balanço energético e a reprodução. Em condições fisiológicas normais, em indivíduos eutróficos, a leptina comunica aos neurônios do hipotálamo a suficiência dos estoques energéticos por meio de sua ligação aos receptores de kisspeptina, desempenhando um papel estimulatório chave para a liberação de GnRH e a manutenção do tônus do eixo HPT (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

No entanto, a expansão patológica do tecido adiposo na obesidade leva a um estado crônico de hiperleptinemia acentuada. Exposição prolongada a concentrações excessivas de leptina pode gerar uma dessensibilização central dos receptores, resultando no fenômeno da resistência central à leptina (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Neste quadro de resistência, a supressão da expressão gênica da kisspeptina hipotalâmica cessou o estímulo, o que reduziu a liberação de GnRH e LH. Adicionalmente, a hiperleptinemia exercita efeitos deletérios periféricos diretos através da resistência periférica à leptina: o excesso do hormônio liga-se aos receptores das próprias células de Leydig, gerando uma ação inibitória direta que bloqueia a estimulação esteroidogênica mediada por gonadotrofinas e, subsequentemente, diminui a produção de testosterona (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Para analisar laboratorialmente um paciente com suspeita de MOSH, é vital examinar com minúcia as proteínas transportadoras de hormônios, destacando a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). A maior parte da SHBG circulante é sintetizada e secretada pelo parênquima hepático. Em situações onde a obesidade visceral e a síndrome metabólica se manifestam, observa-se uma queda acentuada e constante nos níveis sanguíneos de SHBG (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Historicamente, a alta insulínemia era apontada como a causa dessa diminuição hepática, no entanto, dados mais recentes sugerem que a produção reduzida de SHBG é mais influenciada de forma impactante pela gordura excessiva no fígado (esteatose) e por componentes inflamatórios circulantes, como TNF-alfa e IL-1, os quais dificultam a síntese dessa proteína no fígado. Essa queda significativa nos níveis de SHBG impacta a mobilidade dos esteroides sexuais pelo organismo e embaralha o processo diagnóstico (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Dado que a testosterona no sangue está majoritariamente ligada de forma íntima à SHBG, um nível reduzido desta proteína resulta numa diminuição correspondente e aparente nos níveis de Testosterona Total medidos nos exames de rotina. Inicialmente, a testosterona livre pode apresentar-se dentro da normalidade devido a mecanismos compensatórios, contudo, com o piorar da inflamação e da desregulação do eixo HPT, tanto a testosterona total quanto a livre entram em declínio em conjunto (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Contudo, a SHBG possui propriedades anti-inflamatórias intrínsecas, atuando na supressão do acúmulo lipídico e da inflamação em macrófagos e adipócitos, logo, a sua redução no MOSH atua como mais um fator agravante no microambiente pró-inflamatório sistêmico (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Manifestações clínicas e fatores de risco

O hipogonadismo masculino funcional associado à obesidade é uma condição frequente em homens com excesso de peso, especialmente na presença de obesidade visceral e alterações metabólicas associadas. Suas manifestações clínicas podem comprometer significativamente a saúde sexual, física e psicológica dos pacientes

(FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; GROSSMANN, 2018).

As manifestações sexuais representam algumas das queixas mais comuns. Entre elas destacam-se a diminuição da libido, redução da frequência das ereções matinais, disfunção erétil, menor satisfação sexual e possível comprometimento da função reprodutiva masculina (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; CARRAGETA *et al.*, 2019). Esses sintomas tendem a apresentar impacto importante na qualidade de vida e frequentemente motivam a procura por atendimento médico.

Além dos sintomas sexuais, os pacientes podem apresentar manifestações físicas como fadiga persistente, diminuição da disposição, redução da força muscular, perda de massa magra e aumento da gordura corporal. Também podem ocorrer diminuição da capacidade funcional e redução do desempenho em atividades cotidianas (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; GROSSMANN, 2018).

Alterações emocionais e cognitivas são frequentemente observadas. Homens com hipogonadismo funcional associado à obesidade podem apresentar sintomas depressivos, irritabilidade, desmotivação, diminuição da autoestima, piora da sensação de bem-estar e, em alguns casos, dificuldades de concentração, contribuindo para redução da qualidade de vida (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; GROSSMANN, 2018).

Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento dessa condição. A obesidade, especialmente a obesidade abdominal ou visceral, é considerada o principal fator de risco identificado na literatura (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; GROSSMANN, 2018). O risco aumenta progressivamente conforme ocorre elevação do índice de

massa corporal (IMC) e da circunferência abdominal (GROSSMANN, 2018; CARRAGETA *et al.*, 2019).

Outras condições frequentemente associadas incluem síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemias (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; GROSSMANN, 2018). Estudos demonstram que homens com essas comorbidades apresentam maior prevalência de níveis reduzidos de testosterona quando comparados à população geral.

O envelhecimento também constitui um fator de risco importante, principalmente quando associado ao ganho ponderal e à redução da atividade física. Além disso, sedentarismo, apneia obstrutiva do sono e manutenção prolongada da obesidade estão associados a maior probabilidade de desenvolvimento do hipogonadismo funcional (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; GROSSMANN, 2018; CARRAGETA *et al.*, 2019).

Dessa forma, o hipogonadismo masculino funcional associado à obesidade caracteriza-se por manifestações clínicas que envolvem principalmente alterações sexuais, físicas e psicológicas, estando fortemente relacionado à presença de obesidade visceral e de doenças metabólicas associadas. O reconhecimento desses sinais e fatores de risco é fundamental para o diagnóstico precoce e para o adequado manejo clínico dos pacientes (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; GROSSMANN, 2018; CARRAGETA *et al.*, 2019).

Diagnóstico

A avaliação clínica de pacientes com hipogonadismo masculino varia entre sinais e sintomas sugestivos e específicos. Entre a categoria sugestiva, aponta-se redução de libido, redução

das ereções espontâneas/disfunção erétil, mastalgia e ginecomastia, proporções corporais eunucoides, infertilidade associada a baixa contagem de espermatozoides, baixa densidade mineral óssea e sudorese. Os sinais e sintomas específicos são desenvolvimento sexual incompleto ou atrasado, perda de pelos púbicos e axilares e testículos de tamanho <6 cm (HOHL *et al.*, 2023).

Homens com hipogonadismo funcional apresentam sintomas inespecíficos e níveis de testosterona modestamente baixos, muitas vezes resultando em função testicular prejudicada e diminuição da produção de andrógenos e/ou espermatogênese prejudicada (HOHL *et al.*, 2023; HOHL *et al.*, 2026). O hipogonadismo é amplamente classificado em formas primárias (hipergonadotrópicas) e secundárias (hipogonadotrópicas), e no Estudo Europeu sobre o Envelhecimento Masculino (EMAS), apenas três dos 32 sintomas sexuais foram associados à deficiência de testosterona (HOHL *et al.*, 2023).

As manifestações clínicas de deficiência de testosterona são inespecíficas, variando sua apresentação de acordo com a idade de início, comorbidades e diferenças individuais do paciente, assim como o modo de vida e exposição prévia a tratamentos com hormônios. Todos os pacientes masculinos devem ser questionados durante a avaliação médica sobre os possíveis sinais e sintomas clínicos associados a baixos níveis de testosterona (HOHL *et al.*, 2023; HOHL *et al.*, 2026).

Ademais, a avaliação de características sexuais secundárias como pelos pubianos e faciais, desenvolvimento puberal, desenvolvimento de tecido mamário (ginecomastia), a distribuição corporal de peso e gorduras, massa muscular e IMC, além da estrutura/função esquelética, também devem ser abordadas na consulta com um profissional, de modo a avaliar os sintomas

sugestivos e específicos para o diagnóstico correto (HOHL *et al.*, 2023; HOHL *et al.*, 2026).

A dosagem hormonal indicada para o diagnóstico inicial de Hipogonadismo masculino é a concentração de testosterona total (HOHL *et al.*, 2023; HOHL *et al.*, 2026). Os níveis de testosterona costumam oscilar ao longo do dia, tendo seu pico durante a manhã e pode ser influenciado pela ingestão de glicose e pela alimentação. Para o diagnóstico correto, sem a intervenção de fatores externos, uma segunda testagem deve ser feita diante das mesmas condições, idealmente com 2 a 4 semanas de intervalo. É importante ressaltar que a dosagem não deve ser feita enquanto o paciente possui qualquer chance de doença aguda ou durante uma exacerbação de uma condição crônica (HOHL *et al.*, 2023).

Outras condições — como a obesidade — afetam e influenciam os resultados dos testes de testosterona total (HOHL *et al.*, 2023; HOHL *et al.*, 2026). Outrossim, a obesidade pode reduzir os níveis de Globulina de Ligação a Hormônios Sexuais (SHBG), aumentando a concentração da testosterona livre nos pacientes (HOHL *et al.*, 2023). A Sociedade de Endocrinologia, a Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial (IFCC) e o Programa de Padronização de Hormônios (HoSt) do CDC recomendam o uso de LC-MS/MS (Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas em Tandem) ou imunoensaios calibrados com padrões de referência rastreáveis (HOHL *et al.*, 2026).

A Declaração Conjunta de Posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM), da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) e da Associação Brasileira de Medicina e Saúde Sexual (ABEMSS) concorda que valores de testosterona total (TT) matinal <264 ng/dL corroboram o diagnóstico de hipogonadismo, valores >350 ng/dL geralmente

excluem a condição, e homens com TT entre 264 e 350 ng/dL necessitam de avaliação bioquímica adicional — particularmente quando há alterações nos níveis de SHBG (HOHL *et al.*, 2026). Em casos de TT entre 264 e 350 ng/dL, ou em condições que alteram os níveis de SHBG, é necessária avaliação laboratorial adicional (HOHL *et al.*, 2023; HOHL *et al.*, 2026).

Após o diagnóstico inicial de Hipogonadismo masculino confirmado, é necessária a investigação da distinção entre causas primárias e secundárias, que podem ser definidas pelo exame das gonadotrofinas LH e FSH (HOHL *et al.*, 2023; HOHL *et al.*, 2026). Aqueles pacientes que apresentarem níveis baixos ou anormais de gonadotrofinas devem continuar em análise e serem submetidos a outros exames, como medição dos níveis de prolactina, da função tireoidiana e do índice de saturação da transferrina, para descartar síndromes de sobrecarga de ferro (HOHL *et al.*, 2026).

A avaliação do eixo gonadal deve avaliar o exame físico e análise laboratorial do sêmen. O exame físico dos testículos deve aferir o tamanho, a localização e a consistência, enquanto a avaliação peniana deve incluir tamanho e posição do meato uretral (HOHL *et al.*, 2023; HOHL *et al.*, 2026). A identificação de outras apresentações sindrômicas sugestivas de distúrbios associados ao desenvolvimento ou à genética é fundamental no processo diagnóstico (HOHL *et al.*, 2023). A análise laboratorial do sêmen é uma importante ferramenta para o diagnóstico de hipogonadismo, além de caracterizadamente avaliar a potencial fertilidade masculina — especialmente quando a fertilidade é uma preocupação do paciente — o exame fornece informações clínicas relevantes para determinar o quadro geral do paciente, assim como sua função testicular (HOHL *et al.*, 2023;

HOHL *et al.*, 2026). A caracterização de aspectos quantitativos e qualitativos da espermatogênese auxiliam no diagnóstico do hipogonadismo quando se apresenta os sinais e sintomas em conjunto (HOHL *et al.*, 2023).

O diagnóstico diferencial é necessário para homens com sobrepeso ou obesidade e hipogonadismo secundário à obesidade masculina, a condição mais comum associada a hipogonadismo masculino funcional. O hipogonadismo hipogonadotrófico também é associado com obesidade severa, também chamada de obesidade grau 3, na qual os pacientes apresentam Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou superior a 40 kg/m². Nesses casos, é recomendado a adoção de medidas para a redução de peso e melhora do estilo de vida (HOHL *et al.*, 2023; HOHL *et al.*, 2026).

Medicações com o potencial de supressão de níveis de testosterona devem ser revisadas atentamente no diagnóstico médico, considerando a retirada ou a modificação baseada no contexto clínico (HOHL *et al.*, 2023). As medicações que podem ser consideradas são glicocorticoides, opioides e esteroides anabolizantes (HOHL *et al.*, 2023; HOHL *et al.*, 2026). Ademais, níveis elevados de prolactina podem levar à supressão da síntese e liberação de GnRH e gonadotrofinas, as quais podem resultar de distúrbios primários do eixo hipotálamo-hipófise ou como efeito secundário de doenças crônicas e medicamentos (HOHL *et al.*, 2026).

Entre os mecanismos sugeridos para justificar a associação entre o excesso de tecido adiposo e a disfunção gonadal masculina destacam-se o aumento da síntese de estrogênio pelo tecido adiposo, a resistência à ação da leptina e o estado inflamatório crônico. A redução do peso corporal, independentemente da estratégia adotada para alcançá-la, pode contribuir para a nor-

malização dos níveis de testosterona. Entretanto, quando a função gonadal não é restabelecida após a perda de peso, deve-se considerar a possibilidade de uma causa orgânica subjacente (HOHL *et al.*, 2023; HOHL *et al.*, 2026).

Complicações

A disfunção erétil (DE) em homens obesos com hipogonadismo representa uma das manifestações mais relevantes de uma cadeia fisiopatológica complexa que articula disfunção endócrina, inflamação crônica e comprometimento vascular. As complicações e os impactos da DE em homens obesos com hipogonadismo são amplos e se estendem muito além da dimensão sexual, comprometendo também a saúde psicológica e a qualidade de vida do paciente e de seu parceiro. Estudos confirmam que homens com síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2 apresentam prevalência de hipogonadismo de aproximadamente 40%, com sintomas que incluem redução ou ausência de libido, disfunção erétil, além de manifestações físicas e psicológicas que contribuem para a deterioração da qualidade de vida (KHERA *et al.*, 2024). No âmbito psicossocial, a DE resulta em afastamento da intimidade sexual, problemas psicossociais como baixa autoestima, depressão e ansiedade, redução da produtividade no trabalho e queda na qualidade de vida tanto do homem afetado quanto de sua parceira (ELTERMAN *et al.*, 2021). Esse impacto é ainda mais pronunciado quando o hipogonadismo está presente: homens com hipogonadismo hipogonadotrófico isolado apresentam qualidade de vida e satisfação sexual significativamente inferiores às de controles pareados, com alta prevalência de DE (53,2%) e de sintomas depressivos, evidenciando que a deficiência androgênica amplifica consideravelmente as repercussões psicológicas e relacionais da disfunção sexual (KALUŽNA *et al.*, 2021).

A infertilidade masculina em homens obesos com hipogonadismo resulta de uma cascata fisiopatológica multifatorial que compromete de forma progressiva e abrangente a função reprodutiva, devido à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-testicular. Esse desequilíbrio hormonal é amplificado pela ação das adipocinas: a resistência à insulina, a hiperglicemia e as alterações nas concentrações séricas e gonadais de adipocinas como leptina, adiponectina, resistina e grelina estão implicadas como causas de infertilidade masculina em homens obesos, sendo que tais moléculas interferem na regulação hormonal reprodutiva normal e exercem efeitos diretos e indiretos sobre os genes esteroideogênicos (GEORGE *et al.*, 2024). Sendo assim, os impactos da obesidade paterna sobre a fertilidade extrapolam a geração atual: as modificações dos perfis hormonais, caracterizadas pela redução dos andrógenos e elevação do estrogênio, associam-se a menor concentração espermática e volume seminal, enquanto o estresse oxidativo testicular aumenta a proporção de espermatozoides com fragmentação de DNA, condição relacionada a alterações do desenvolvimento embrionário, maior risco de abortamento e desenvolvimento de morbididades crônicas na prole, incluindo cânceres na infância. Adicionalmente, alterações epigenéticas do espermatozoides relacionadas à obesidade paterna, como modificações na metilação do DNA, cromatina e pequenos RNAs, configuram determinantes ainda pouco compreendidos da transmissão intergeracional dos efeitos da obesidade (GEORGE *et al.*, 2024).

As doenças cardiovasculares (DCV) representam uma das complicações mais graves e letais associadas à coexistência de obesidade e hipogonadismo masculino, configurando uma via de risco sinérgica e bidirecional em que cada condição amplifica os efeitos deletérios da ou-

tra. Do ponto de vista clínico, estudos epidemiológicos demonstram que baixos níveis de testosterona estão associados a maior aterosclerose, doença arterial coronariana e eventos cardiovasculares. Além disso, há evidências emergentes de que a testosterona pode ter um papel terapêutico futuro no tratamento de insuficiência cardíaca, angina e isquemia miocárdica (RAAD *et al.*, 2017). No que tange à mortalidade, a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 aumentam significativamente o risco de DCV como doença arterial coronariana, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e morte súbita cardíaca, sendo esse risco proporcional ao índice de massa corporal, agravado por comorbidades como hipertensão e dislipidemia, e acrescido de fatores emergentes como resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau e tendência à trombose (FRAILE-MARTÍNEZ *et al.*, 2026). Finalmente, sob a perspectiva da intervenção, uma metanálise de 26 ensaios clínicos randomizados envolvendo 10.941 participantes demonstrou que, embora a terapia de reposição de testosterona (TRT) não tenha apresentado diferença estatisticamente significativa em desfechos como mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial, embolia pulmonar e trombose venosa, o contexto de hipogonadismo associado à obesidade permanece como indicador de alto risco cardiometabólico que exige manejo clínico conjunto (LIN *et al.*, 2023).

O impacto do hipogonadismo associado à obesidade sobre a qualidade de vida masculina é amplo, multidimensional e frequentemente subestimado na prática clínica. No plano sintomático, o hipogonadismo masculino está associado à fadiga, fraqueza muscular, humor deprimido, aumento da gordura corporal, irritabilidade excessiva e dificuldades de memória. Na análise

do Estudo Europeu do Envelhecimento Masculino (EMAS), dificuldade para realizar atividades extenuantes, fadiga e depressão foram significativamente correlacionadas com baixos níveis de testosterona, sendo o hipogonadismo secundário reconhecido como uma das principais consequências do excesso de peso e obesidade, especialmente em homens mais velhos (KHERA *et al.*, 2024). Nesse sentido, do ponto de vista psicológico e social, os baixos níveis de testosterona estão associados a maiores taxas de depressão, ansiedade, redução da motivação, menor qualidade de vida e comprometimento de comportamentos sociais. Além disso, evidências emergentes sugerem que a deficiência androgênica contribui para o declínio cognitivo acelerado, com associações a demência e doenças neurodegenerativas, indicando que o declínio secular da testosterona carrega implicações não apenas individuais, mas também demográficas e sociais mais amplas (RAAD *et al.*, 2017).

Manejo clínico

A associação entre o hipogonadismo funcional (deficiência de testosterona) e a obesidade pode ser controlada a partir de mudanças no estilo de vida do paciente que apresenta tal carência endógena, a fim de alcançar perda significativa de peso, sem a necessidade de reposição exógena do hormônio. Estudos longitudinais feitos pela *European Menopause and Andropause Society* (EMAS) revelaram que a alteração de hábitos diários concomitantemente à diminuição do IMC do indivíduo foi relacionada com um aumento significativo nos níveis de testosterona total e de SHBG (proteína produzida pelo fígado, a qual se liga a hormônios sexuais), devido à melhora da resistência insulínica (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Uma das medidas que pode ser aplicada na rotina da pessoa com essa disfunção metabólica

é a prática do exercício físico. A intervenção mostra-se eficiente, já que essa atividade aumenta a produção de LH e testosterona, por meio de uma resposta anti-inflamatória no hipotálamo e nos testículos, e, em alguns casos, tem a possibilidade de recuperar a função erétil de pacientes com hipogonadismo funcional. Além disso, a fusão do movimento corporal, principalmente pela prática aeróbica, e a terapia de reposição de testosterona (TRT) pode aumentar os efeitos do tratamento exógeno e sua resposta após a interrupção do TRT (GROSSMANN, 2018; FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Entretanto, embora ressalte-se a crucialidade da atividade física, o real efeito dessa ação não pode ser dissociado à terapia dietética. Estudos recentes concluíram que a dieta personalizada hipocalórica e hiperproteica induz alterações positivas na produção endógena na composição estrutural do corpo humano ao reduzir os níveis de massa gorda total e estradiol e ao aumentar os níveis de testosterona do indivíduo (KELLY; JONES, 2015).

A terapia de reposição de testosterona (TRT) mostrou-se muito eficaz para o controle do hipogonadismo masculino associado à obesidade. Isso porque tal remediação alcançou uma redução significativa de massa gorda, aumento de massa magra e aumento da hemoglobina glicada (HbA1c), por intermédio da melhora da função das células beta, produzidas no pâncreas, com o TRT. Além disso, outros ganhos obtidos por esse tratamento foram a melhora no IMC, circunferência da cintura, perfil lipídico, pressão arterial, hemoglobina, lipoproteína, glicemia de jejum, resistência à insulina e à leptina. (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; GROSSMANN, 2018; SOOD *et al.*, 2024).

A perda de massa corporal associada a TRT se deve exclusivamente à perda de massa gorda,

prevenindo a redução massa magra no organismo, a qual é induzida pela dieta hipocalórica e hiperproteica citada. Esses efeitos positivos dessa terapia são atribuídos à sinalização do receptor androgênico em adipócito e miócitos com o auxílio da reposição hormonal. Assim, salienta-se que a terapia de reposição de testosterona é eficaz para diminuir os níveis de IMC dos homens obesos com hipogonadismo funcional, independentemente do grau de obesidade (ELLIOTT *et al.*, 2017; GROSSMANN, 2018).

No entanto, estudos feitos pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA revelaram a relação direta da TRT com o aumento do risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) – evidência ainda muito conflitante no campo científico. Isso porque estudos mais recentes mostraram que a reposição de testosterona reduz a probabilidade de eventos cardíacos maiores, especialmente a homens com maior risco de doença venosa crônica (DVC) (OSTERBERG; BERNIE; RAMASAMY, 2014).

Esse tratamento também pode gerar alguns riscos metabólicos como câncer de próstata, insuficiência hepática, Policitemia, retenção hídrica e, em casos menos comuns, disfunções no sistema límbico, gerando quadros de hipersexualização, agressividade e sintomas psicóticos. Dessa forma, pelos diferentes sintomas que podem ser desenvolvidas pela TRT, a decisão terapêutica deve ser individualizada, considerando o equilíbrio entre os benefícios clínicos e potenciais riscos para cada paciente (LINCOFF *et al.*, 2023; ANAWALT, 2023).

CONCLUSÃO

O hipogonadismo masculino funcional associado à obesidade representa uma condição clínica de alta relevância, mas ainda subdiag-

nosticada na prática médica. Conforme discutido ao longo deste capítulo, trata-se de um distúrbio complexo e multicausal, no qual o excesso de adiposidade visceral, a resistência à insulina e a inflamação crônica de baixo grau convergem para promover a anulação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, resultando em baixos níveis de testosterona sem evidência de doença, lesão ou alteração estrutural nos órgãos responsáveis pela produção e controle deste hormônio.

Do ponto de vista fisiopatológico, três mecanismos centrais merecem destaque. O primeiro é o aumento da atividade da enzima aromatase no tecido adiposo, que converte testosterona em estradiol reduzindo a produção hormonal pelos testículos. O segundo é a resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória, que suprimem a produção testicular de testosterona e reduzem os níveis de SHBG, diminuindo a testosterona biodisponível. O terceiro mecanismo é o estado inflamatório crônico, causado pela liberação de substâncias inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo, como leptina, resistina e TNF- α , que interfere na sinalização hipotalâmica e na esteroidogênese testicular. Em conjunto esses mecanismos atuam harmoniosamente, criando um ciclo vicioso em que a obesidade agrava o hipogonadismo e a deficiência androgênica, por sua vez, favorece o acúmulo de gordura visceral e a piora do perfil metabólico.

As implicações clínicas deste quadro são amplas e impactam negativamente múltiplos sistemas. No âmbito sexual e reprodutivo, a disfunção erétil e a infertilidade são citadas entre as queixas mais frequentes, associadas a alterações na qualidade espermática, fragmentação do DNA espermático e modificações epigenéticas com potencial de transmissão intergeracional. No plano metabólico e cardiovascular, a deficiência de testosterona agrava a resistência à insulina, a dislipidemia, a hipertensão e o risco de

eventos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Já no campo psicossocial, observa-se maior prevalência de depressão, ansiedade, fadiga, declínio cognitivo e redução significativa da qualidade de vida, comprometendo não apenas o indivíduo, mas também suas relações interpessoais.

O manejo clínico da doença deve ser fundamentado em uma abordagem hierarquizada e individualizada. A primeira linha terapêutica consiste em intervenções no estilo de vida como, perda de peso, dieta hipocalórica e hiperproteica, e prática regular de exercícios físicos, especialmente aeróbicos, que têm o potencial de restaurar os níveis de testosterona de forma endógena, sem necessidade de reposição hormonal. Um estudo longitudinal multicêntrico (*European Male Aging Study* (EMAS)) demonstrou que a alteração de hábitos diários concomitantemente à diminuição do IMC foi relacionada com um aumento significativo nos níveis de testosterona total e de SHBG, mediado pela melhora da sensibilidade à insulina. Para casos selecionados, nos quais as medidas não farmacológicas não foram suficientes, ou nos quais há indicação clínica clara, a terapia de reposição de testoste-

rona (TRT) reserva-se para estes, sendo uma opção de melhora. A terapia mostra benefícios consistentes na redução da massa gorda, aumento da massa magra, melhora do perfil lipídico, da hemoglobina glicada e da função sexual. No entanto, a decisão terapêutica deve ser criteriosa, considerando os potenciais riscos, incluindo policitemia, eventos cardiovasculares, câncer de próstata e efeitos neuropsiquiátricos, ponderando o equilíbrio entre benefícios e riscos para cada paciente, sendo avaliada a prescrição de forma individualizada.

Por fim, o hipogonadismo masculino funcional associado à obesidade deve ser reconhecido como uma entidade clínica distinta, potencialmente reversível e intimamente ligada ao estado metabólico do paciente, impõe ao médico uma abordagem integrada que articule endocrinologia, nutrição, atividade física e cuidado psicossocial, referindo individualizadamente a cada enfermo. Deve ser reforçada a importância de uma abordagem integrada, que articule endocrinologia, nutrição, atividade física e cuidado psicossocial, com o objetivo de restaurar o equilíbrio hormonal e metabólico e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida e reduzir o risco de complicações a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAWALT, B. D. The TRAVERSE trial: cardiovascular safety of testosterone therapy for older men. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 11, n. 10, p. 714-716, 2023. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00254-1.

ANAWALT, B. D. *et al.* Adult male hypogonadism: a review. *JAMA*, v. 335, n. 24, p. 2146-2159, 2026. DOI: 10.1001/jama.2026.8526.

BASARIA, S. Male hypogonadism. *The Lancet*, v. 383, n. 9924, p. 1250-1263, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61179-5.

BHASIN, S. *et al.* Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 103, n. 5, p. 1715-1744, 2018. DOI: 10.1210/je.2018-00229.

BRAND, J. S. *et al.* Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, v. 9, n. 7, e100409, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0100409.

CARRAGETA, D. F. *et al.* Obesity and male hypogonadism: tales of a vicious cycle. *Obesity Reviews*, v. 20, n. 8, p. 1148-1158, 2019. DOI: 10.1111/obr.12863.

DE SILVA, N. L. *et al.* Male hypogonadism: pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 12, n. 10, p. 761-774, 2024. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00199-2.

DIMOPOULOU, C. *et al.* The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism. *Metabolism*, v. 86, p. 61-68, 2018. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.03.024.

ELLIOTT, J. *et al.* Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*, v. 7, n. 11, e015284, 2017. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015284.

ELTERMAN, D. S. *et al.* The quality of life and economic burden of erectile dysfunction. *Research and Reports in Urology*, v. 13, p. 79-86, 2021. DOI: 10.2147/RRU.S285637

FERNANDEZ, C. J.; CHACKO, E. C.; PAPPACHAN, J. M. Male obesity-related secondary hypogonadism: pathophysiology, clinical implications and management. *European Endocrinology*, v. 15, n. 2, p. 83-90, 2019. DOI: 10.17925/EE.2019.15.2.83.

FRAILE-MARTÍNEZ, Ó. *et al.* Understanding the secular decline in testosterone: mechanisms, consequences, and clinical perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 27, n. 2, p. 692, jan. 2026. DOI: 10.3390/ijms27020692.

GEORGE, B. T. *et al.* The molecular basis of male infertility in obesity: a literature review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 1, art. 179, 2024. DOI: 10.3390/ijms25010179.

GROSSMANN, M. Hypogonadism and male obesity: focus on unresolved questions. *Clinical Endocrinology*, v. 89, n. 1, p. 11-21, 2018. DOI: 10.1111/cen.13723.

HOHL, A. *et al.* Care of patients with male hypogonadism: a joint position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), the Brazilian Society of Urology (SBU), and the Brazilian Association for Sexual Medicine and Health (ABEMSS). *International Brazilian Journal of Urology*, v. 52, n. 3, e20250610, 2026. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2025.0610.

HOHL, A. *et al.* Hipogonadismo masculino na síndrome metabólica e DM2. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes – 2024*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024. DOI: 10.29327/5238993.2023-5.

KALUŽNA, M. *et al.* Reduced quality of life and sexual satisfaction in isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 12, p. 2622, 2021. DOI: 10.3390/jcm10122622.

KELLY, D. M.; JONES, T. H. Testosterone and obesity. *Obesity Reviews*, v. 16, n. 7, p. 581-606, 2015. DOI: 10.1111/obr.12282.

KHERA, M. *et al.* Male hypogonadism: recommendations from the Fifth International Consultation on Sexual Medicine (ICSM 2024). *Sexual Medicine Reviews*, v. 13, n. 4, p. 548, 2024. DOI: 10.1093/sxmrev/qeae041

LIN, Y. *et al.* Cardiovascular outcomes of hypogonadal men receiving testosterone replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine Practice*, v. 30, n. 1, p. 56-66, 2024. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.09.012.

LINCOFF, A. M. *et al.* Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *The New England Journal of Medicine*, v. 389, n. 2, p. 107-117, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2215025.

MOLINA-VEGA, M. *et al.* Secondary male hypogonadism: a prevalent but overlooked comorbidity of obesity. *Asian Journal of Andrology*, v. 20, n. 6, p. 531-538, 2018. DOI: 10.4103/aja.aja_44_18.

OSTERBERG, E. C.; BERNIE, A. M.; RAMASAMY, R. Risks of testosterone replacement therapy in men. *Indian Journal of Urology*, v. 30, n. 1, p. 2-7, 2014. DOI: 10.4103/0970-1591.124197.

RAAD, G. *et al.* Paternal obesity: how bad is it for sperm quality and progeny health? *Basic and Clinical Andrology*, v. 27, n. 1, p. 20, out. 2017. DOI: 10.1186/s12610-017-0064-9.

RASTRELLI, G. *et al.* Symptomatic androgen deficiency develops only when both total and free testosterone decline in obese men who may have incident biochemical secondary hypogonadism: prospective results from the EMAS. *Clinical Endocrinology*, v. 89, n. 4, p. 459-469, 2018. DOI: 10.1111/cen.13756.

SOOD, A. *et al.* Cardiovascular outcomes of hypogonadal men receiving testosterone replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine Practice*, v. 30, n. 1, p. 2-10, jan. 2024. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.09.012.

SUNG, H. *et al.* Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 69, n. 2, p. 88-112, 2019. DOI: 10.3322/caac.21499.