

Capítulo 12

HIPOGONADISMO MASCULINO: ABORDAGENS CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS

PEDRO AUGUSTO CARACCIOLO LAGANARO¹
HELENA ATROCH MACHADO²

¹Discente - Graduando em Medicina pela Universidade Santo Amaro

²Docente - Departamento de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Santo Amaro

Palavras-chave: Depressão; Hipogonadismo; Deficiência de Testosterona; Terapia de Reposição Hormonal;

INTRODUÇÃO

O hipogonadismo masculino é uma condição endocrinológica de considerável complexidade, caracterizada pela deficiência na síntese de testosterona pelas células de *Leydig*, no interstício testicular, e, consequentemente pelo comprometimento da espermatogênese nas células de Sertoli, nos túbulos seminíferos dos testículos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2023). Estes processos são fisiologicamente modulados pelos hormônios gonadotróficos secretados pela adeno-hipófise: hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), respectivamente.

A hipossecreção de testosterona pelos testículos compromete não apenas a espermatogênese, ou seja, a capacidade reprodutiva masculina, mas também afeta adversamente a saúde do homem no aspecto físico e psico-emocional (SMITH *et al.*, 2018).

Esta condição endocrinológica diverge em duas principais variantes:

- (i) o hipogonadismo primário ou hipergonadotrópico, decorrente de falhas intrínsecas aos testículos, e
- (ii) o hipogonadismo secundário ou hipogonadotrófico, resultante de disfunções nas regiões regulatórias do hipotálamo e da adeno-hipófise (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

Apesar de a condição ser classificada como primária e secundária, é certo que existem diversos agentes etiológicos que podem causar o hipogonadismo em homens, que serão explorados adiante.

Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo elucidar as bases fisiopatológicas e as implicações clínicas do hipogonadismo masculino, focando na diferenciação entre suas vari-

antes primária e secundária e nas estratégias terapêuticas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

MÉTODO

Este estudo consistiu em uma revisão de literatura, conduzida entre abril e junho de 2024, destinada a compilar e analisar conceitos e abordagens clínicas e terapêuticas para o hipogonadismo masculino, utilizando-se da literatura médica consagrada (*textbooks*), bem como de artigos científicos provenientes de pesquisa realizada nas bases de dados (PubMed e Scielo). Foram utilizados os descritores: “*male hypogonadism*”; “*testosterone*”; “*testosterone replacement therapy*”; “*androgen deficiency*”; “*hypogonadism epidemiology*”; “*obesity*”. Desta busca foram localizados artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês, publicados no período de 2001 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática, meta-análise, revisão de literatura e revisão narrativa disponibilizados integralmente. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 8 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando a conceituação clínica do hipogonadismo, diferenciando suas formas primária e secundária e explorando os processos fisiológicos e disfunções associadas. Foram identificados os principais agentes etiológicos, incluindo tanto fatores genéticos quanto adquiridos.

Ademais, foram discutidas as manifestações clínicas do hipogonadismo e seu impacto significativo no paciente, destacando efeitos em aspectos como saúde física e composição corporal, além de aspectos psicossociais. Foram verificados os métodos diagnósticos, bem como as opções de tratamento disponíveis, com foco na terapia de reposição hormonal e outros medicamentos potencialmente eficazes para a condição descrita.

Esta revisão fornece uma visão ampla sobre o hipogonadismo masculino, servindo como base para futuras investigações e aprimoramento das estratégias de manejo clínico desta condição endocrinológica complexa que abarca diversos espectros da saúde do indivíduo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O hipogonadismo masculino constitui uma síndrome clínica decorrente da deficiência testicular na produção de andrógenos, em níveis fisiológicos, com comprometimento frequentemente concomitante da espermatogênese. Esta condição endócrina pode ser classificada em (i) hipogonadismo primário, caracterizado por uma disfunção testicular intrínseca, ou (ii) hipogonadismo secundário, resultante de disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, o qual realiza a regulação fisiológica dos hormônios sexuais (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

A insuficiência androgênica – mais especificamente a deficiência de testosterona – é o fator fundamental no desenvolvimento do hipogonadismo masculino. Esse distúrbio desencadeia uma ampla gama de manifestações clínicas, que incluem tanto sinais e sintomas físico-estruturais quanto psíquicos.

Na fase intrauterina, ainda no desenvolvimento embrionário, a referida deficiência pode resultar em uma diferenciação sexual inadequada, caracterizada por genitália ambígua, ou

seja, quando não há desenvolvimento típico do órgão genital masculino ou feminino. Durante a puberdade, a ausência ou o déficit de testosterona prejudica o desenvolvimento ideal das características sexuais secundárias, como alterações no timbre da voz, surgimento de pelos androgênicos e aumento da massa muscular esquelética.

Na vida adulta, esta condição pode se manifestar por meio de uma redução significativa da libido, disfunção erétil, osteopenia ou osteoporose, além de alterações na composição corporal e desequilíbrios metabólicos, refletindo a importância sistêmica dos andrógenos no organismo masculino. (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

Hipogonadismo Primário

O hipogonadismo primário resulta de uma disfunção testicular que impossibilita ou cria óbice à produção de testosterona. Esta disfunção pode ser originada a partir de atipias genéticas (congenitas) ou ser adquirida ao longo da vida.

Uma causa genética de hipogonadismo primário, é a síndrome de *Klinefelter*, na qual uma configuração cromossômica anormal (47, XXY) leva a uma disfunção testicular manifestada pela redução na síntese de testosterona, à luz de um cromossomo X adicional no cariótipo do homem. Existem, porém outras condições congênitas como mutações genéticas nos receptores de gonadotrofinas, varicocele, distrofia miotônica e criptorquidia.

Do ponto de vista do hipogonadismo primário adquirido, a infecção pelo HIV é um relevante fator que merece destaque. Isso porque, o vírus pode afetar diretamente as células de *Leydig* (produtoras de testosterona), diminuindo sua função através de mecanismos inflamatórios ou pela invasão viral direta. Além disso, infecções oportunistas na AIDS, também têm o

potencial de danificar as gônadas. Outras infecções não necessariamente relacionadas ao HIV, como a caxumba (Paramyxovirus), também podem afetar diretamente o tecido gonadal e prejudicar a função da glândula.

Ressalta-se que, no caso do HIV, a infecção pode ser uma causa primária do hipogonadismo, mas também pode resultar em hipogonadismo secundário devido a processos patológicos que afetam o hipotálamo ou a hipófise. A supressão da secreção de GnRH ou gonadotrofinas pode ocorrer por danos nas áreas hipotalâmicas ou hipofisárias causados por tumores. Esses tumores podem ser benignos, geralmente causando sintomas por compressão direta ou pela secreção excessiva de prolactina por adenomas hipofisários, ou malignos, tanto primários quanto metastáticos, incluindo linfoma do sistema nervoso central (WONG *et al.*, 2017).

Ademais, fatores externos como exposição à radiação, medicações citotóxicas como cetozol e suramida, corticosteroides, eventos traumáticos, como torção testicular, doenças autoimunes com dano aos testículos, bem como insuficiência hepática também são conhecidos por comprometerem a funcionalidade gonadal (WONG *et al.*, 2017).

Hipogonadismo Secundário

Por sua vez, o hipogonadismo secundário resulta não diretamente de uma disfunção testicular, mas de um distúrbio hormonal regulatório originário do hipotálamo ou da adeno hipófise.

Um dos fatores mais significativos, especialmente devido à prevalência atual e à incidência futura da doença, é a obesidade. Esta condição é considerada uma das principais causas de hipogonadismo secundário, mas também pode amplificar os efeitos do hipogonadismo primário por meio de mecanismos endócrinos específicos, mas também ser causa secundária da doença.

Quanto maior o acúmulo de tecido adiposo, maior a regulação positiva (*upregulation*) da enzima aromatase, ocorrendo, portanto, um aumento na quantidade ou na sensibilidade dos receptores hormonais nas células-alvo, resultando em uma maior conversão de testosterona em estrogênio.

O excesso de estrogênio circulante, convertido a partir da testosterona, reduz a amplitude do pulso de secreção de LH, por retroalimentação negativa, podendo levar ao estímulo à adipogênese (GENCHI *et al.* 2022).

Ademais, verificou-se que, em decorrência de sua natureza lipossolúvel, a testosterona pode sofrer um processo de sequestro pelo tecido adiposo, levando à redução dos níveis séricos de testosterona em indivíduos obesos (DINISIO, *et al.*, 2020).

Destarte, o aumento da ação da aromatase, a elevação de estrogênio, o sequestro de testosterona pelo tecido adiposo e a secreção de adipocitocinas disfuncionais do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, em conjunto, são fatores importantes na relação entre obesidade e hipogonadismo.

Etiologicamente, o hipogonadismo secundário também pode ser provocado por neoplasias hipofisárias, doenças infiltrativas como hemocromatose, insuficiências nutricionais, hiperprolactinemia, doenças crônicas sistêmicas em decorrência de infecções e efeitos iatrogênicos medicamentosos, como o uso inadequado de esteroides anabólicos androgênicos, sendo potencialmente reversível mediante a resolução da patologia subjacente. (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

Epidemiologia

Como explicado, existem diversas causas e agentes etiológicos do hipogonadismo masculino. Isso significa que a epidemiologia é variável conforme o tipo e causa da doença. Entretanto, existem estudos que buscaram avaliar a

prevalência da deficiência de testosterona, especialmente com base no avançar da idade dos homens.

O Estudo Longitudinal de Envelhecimento de Baltimore, por exemplo, mostra um aumento gradual na prevalência de baixos níveis de testosterona conforme os homens envelhecem, iniciando em 10% para homens entre 50 e 59 anos, subindo para 20% entre os de 60 a 69 anos, e alcançando até 70% nos homens de 70 a 80 anos. Outras investigações realizadas em populações dos Estados Unidos, Europa e Ásia, como os estudos de Framingham, Estudo Europeu sobre Envelhecimento Masculino (EMAS) e *Osteoporotic Fractures in Men* (MrOs), corroboram esse padrão, demonstrando uma prevalência de cerca de 10% em homens de 40 anos, que aumenta para 24% e 40% em homens com médias de idade de 60 e 73 anos, respectivamente (THIRUMALAI, 2022).

Além disso, um estudo mais recente realizado na Austrália em 2015 também destacou uma queda na testosterona sérica como uma característica associada ao envelhecimento. A pesquisa EMAS, que analisou mais de 3.000 homens entre 40 e 79 anos, revelou uma prevalência geral de hipogonadismo de 2.1%, ao levar em conta a combinação de baixa testosterona total e três sintomas sexuais específicos. Esta pesquisa apontou ainda que a incidência de hipogonadismo aumenta com a idade, de 0.1% em homens de 40 a 49 anos para 5.1% em homens de 70 a 79 anos.

Estudos adicionais em Massachusetts também mostraram uma prevalência inicial de hipogonadismo em torno de 6% em homens de 30 a 79 anos, que também tende a aumentar com a idade. Em um contexto mais amplo, uma pesquisa de coorte realizada em 2021 com mais de 6.000 homens chineses, com idades entre 40 e 79 anos e média de 57 anos, observou uma prevalência de hipogonadismo de cerca de 8% com

base em baixos níveis de testosterona sérica e sintomas sexuais indicativos de deficiência androgênica (THIRUMALAI, 2022).

Impacto Psicossocial da Testosterona

O hipogonadismo masculino é uma condição que não afeta apenas a saúde física, mas também repercute significativamente sobre a saúde mental e emocional dos homens, em decorrência da redução dos níveis circulantes de testosterona. Esta condição pode apresentar sintomas que se sobrepõem aos de transtornos psiquiátricos, especialmente a depressão e fadiga crônica.

Além de ser imperativa no desenvolvimento e funcionabilidade do sistema reprodutor e das características sexuais masculinas, a testosterona também é fundamental para o funcionamento cerebral, sendo sintetizada e metabolizada em áreas cerebrais como o córtex, a amígdala e o hipocampo – regiões envolvidas na regulação das emoções e do humor (SMITH, *et al.*, 2017).

Portanto, flutuações nos níveis de testosterona podem influenciar o humor por meio de ações que variam desde efeitos rápidos, como a interação com receptores de membrana, até efeitos mais lentos envolvendo interações genômicas em receptores nucleares.

Dessa forma, a testosterona também é, notavelmente, um hormônio regulador de liberação de neurotransmissores como a serotonina. Diversos estudos, tanto longitudinais quanto transversais consistentemente mostram que homens com testosterona reduzida, tendem a apresentar maiores índices de depressão em comparação com aqueles que possuem níveis normais do hormônio (SMITH, *et al.*, 2017).

Nesse contexto, é essencial entender o hipogonadismo e a deficiência de testosterona não apenas como problemas médicos isolados e específicos, mas também como influências

substanciais na qualidade de vida e na saúde mental dos homens afetados.

Diagnóstico do Hipogonadismo

O diagnóstico do hipogonadismo requer uma avaliação meticulosa, tanto clínica quanto laboratorial, para confirmar a deficiência de testosterona e identificar a etiologia subjacente, seja ela primária ou secundária. O processo diagnóstico exige uma combinação da anamnese detalhada, exame físico, testes bioquímicos e até exames de imagem.

A avaliação inicial deve focar na identificação de sinais e sintomas específicos relacionados à deficiência androgênica, tais como redução da libido, disfunção erétil, infertilidade, alterações de distribuição de pelos corporais, catabolismo musculoesquelético, ganho de gordura corporal, fadiga e alterações no humor. A presença destes sintomas, especialmente em combinação, pode indicar um possível hipogonadismo.

Ademais, o diagnóstico laboratorial do hipogonadismo envolve a medição dos níveis séricos de testosterona. Recomenda-se a coleta de amostras de testosterona total no período matutino, devido à variação diurna dos níveis hormonais. Em casos em que os resultados sejam inconclusivos, pode ser necessário repetir o teste ou realizar avaliações adicionais de testosterona livre e biodisponível para uma análise mais precisa (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

Destaca-se que a dosagem sérica de testosterona pode ser realizada de forma total, livre e biodisponível.

A testosterona total quantifica a totalidade deste hormônio presente no sangue. Isso inclui tanto a testosterona que está ligada a proteínas transportadoras, quanto a testosterona livre (que não está ligada às proteínas). A testosterona total é útil para fornecer uma visão geral

dos níveis de testosterona, mas pode não refletir precisamente a quantidade de hormônio ativamente disponível para realizar os efeitos endócrinos.

Por sua vez, a testosterona livre, refere-se à fração de testosterona que não está ligada a qualquer proteína transportadora no sangue, seja a SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais), que possui forte afinidade pela testosterona, ou pela albumina, que possui menor afinidade em relação à SHBG. A dosagem de testosterona livre é particularmente importante porque ela pode fornecer uma avaliação mais precisa da função androgênica, especialmente em condições em que as proteínas transportadoras estão alteradas, como em doenças hepáticas.

Por fim, a testosterona biodisponível é a fração do hormônio que inclui a testosterona livre e a testosterona ligada à albumina, ou seja, com maior facilidade de dissociação, visto que a testosterona ligada à albumina pode se dissociar facilmente e se tornar disponível para os tecidos, similar à testosterona livre. Portanto, a testosterona biodisponível é considerada uma medida mais representativa do hormônio que está efetivamente disponível para ação celular.

Importante ainda distinguir se a causa do hipogonadismo é primária ou secundária, a fim de garantir a melhor conduta e investigação do caso. Isso pode ser realizado mediante a dosagem da concentração de gonadotrofinas (LH e FSH). No hipogonadismo primário, ou hipogonadismo hipergonadotrófico, ocorre uma elevação dos níveis de LH e FSH devido à falha testicular em responder à estimulação hormonal das gonadotrofinas para a produção de testosterona. Essa insuficiência na síntese de testosterona impede o mecanismo de *feedback* negativo, que normalmente reduziria a produção de LH e FSH pela hipófise, levando a um aumento continuado desses hormônios. Já no hipogonadismo secundário, os níveis de LH e FSH estão

inapropriadamente normais ou baixos, indicando uma disfunção no eixo hipotálamo-hipofisário, por isso sendo chamados de hipogonadismo hipogonadotrófico (WONG *et al.*, 2017).

Em alguns casos, podem ser necessários exames adicionais, como a realização de ressonância nuclear magnética para avaliação da região hipotalâmica e hipofisária, especialmente na suspeita de hipogonadismo secundário devido a tumores ou outras lesões estruturais (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

Além disso, medicamentos e deficiências nutricionais, que podem suprimir temporariamente a produção de testosterona, devem ser excluídos antes de confirmar o diagnóstico de hipogonadismo, por esse motivo é essencial a boa elaboração de uma anamnese.

Uma vez confirmado o diagnóstico de hipogonadismo, é essencial iniciar o monitoramento regular dos níveis hormonais e ajustar o tratamento conforme necessário para assegurar a manutenção dos níveis de testosterona dentro de um espectro fisiológico normal e mitigar os riscos associados a longo prazo.

Tratamento e Manejo

O manejo terapêutico do hipogonadismo masculino geralmente inclui a terapia de reposição de testosterona (TRT) para mitigar os sintomas da deficiência androgênica e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, essa abordagem necessita de uma monitorização cuidadosa devido aos possíveis efeitos adversos e colaterais. Ressalta-se que o objetivo da TRT é a restauração dos níveis considerados fisiológicos deste hormônio, devendo ser criteriosamente acompanhado para evitar acúmulo e consequentemente, níveis séricos supra fisiológicos, que podem ser prejudiciais ao paciente.

A TRT é uma escolha de tratamento do hipogonadismo masculino. Ela busca aumentar

os níveis séricos de testosterona e restaurar as funções dependentes de andrógenos, a fim de melhorar função sexual, restaurando a libido e melhorando a função erétil, aumento de massa e força muscular, aumento da densidade mineral óssea, melhora do humor e motivação, bem como restauração de parâmetros hematológicos como hematócrito e hemoglobina (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020). Apesar dos benefícios, a TRT apresenta efeitos colaterais significativos, incluindo a subfertilidade, devido à supressão da produção endógena de testosterona pelo feedback negativo do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HUIJBEN *et al.*, 2021).

Existem diversas formas de administração de testosterona:

Injeções intramusculares: o cipionato de testosterona (100 a 250mg) pode ser administrado a cada uma a duas semanas. O undecanoato de testosterona é uma opção de ação prolongada, com maior meia-vida em decorrência do tamanho do éster associado, administrada inicialmente com uma dose de 750 mg, seguida por doses a cada 10 semanas (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

Gel transdérmico: aplicado diariamente, o gel de testosterona permite absorção gradual e manutenção dos níveis séricos dentro da faixa normal (BHASIN, *et al.* 2010).

Adesivos transdérmicos: adesivos aplicados diariamente sobre a pele também são uma opção, fornecendo liberação contínua de testosterona (BHASIN, *et al.* 2010).

A eficácia e segurança da TRT exigem monitoramento regular. Recomenda-se avaliação periódica do paciente. Os níveis de testosterona devem ser monitorados para assegurar que se mantenham em níveis fisiológicos. O hematócrito também deve ser verificado periodicamente, especialmente se houver histórico de trombose e aterosclerose.

Uma outra abordagem de tratamento se baseia na utilização do citrato de clomifeno, um modulador seletivo dos receptores de estrogênio (SERM). O clomifeno bloqueia seletivamente os receptores de estrogênio no hipotálamo, induzindo uma elevação na liberação de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina), que por sua vez estimula a adeno-hipófise a secretar LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo-estimulante). O aumento de LH estimula os testículos a produzir testosterona, enquanto o FSH estimula a espermatogênese (HUIJBEN *et al.*, 2021).

Uma meta-análise envolvendo 19 estudos e 1.642 pacientes demonstrou que o tratamento com clomifeno aumenta significativamente os níveis de testosterona total e livre, além de melhorar sintomas clínicos como disfunção erétil e baixa libido. Os efeitos adversos foram raros e geralmente leves, afetando menos de 10% dos pacientes (HUIJBEN *et al.*, 2021).

O manejo do hipogonadismo masculino deve ser individualizado e baseado em evidências, considerando a etiologia e as comorbidades do paciente. A TRT permanece uma opção terapêutica principal, mas deve ser administrada com cautela. Alternativas como o citrato de clomifeno podem ser úteis em pacientes que não desejam realizar reposição hormonal ou que tenham qualquer contraindicação ao uso de esteroides androgênicos. Destarte, a escolha do tratamento deve buscar maximizar os benefícios terapêuticos enquanto minimiza os riscos associados.

Por fim, importante destacar que existem terapias alternativas que também mostram eficácia, especialmente em pacientes com hipogonadismo associado à obesidade, nos quais o simples tratamento da doença de base tem a capacidade de reestabelecer o equilíbrio hormonal e seus efeitos.

CONCLUSÃO

A análise apresentada neste capítulo sobre o hipogonadismo masculino enfatiza a complexidade desta disfunção endocrinológica, que afeta não somente a capacidade reprodutiva, mas também a saúde física e mental dos homens. A presente revisão da literatura elaborada, aponta que a adequada administração da terapia de reposição hormonal pode aliviar muitos dos sintomas causados pela insuficiência de andrógenos. No entanto, é essencial adaptar o tratamento às necessidades individuais de cada paciente, levando em conta suas condições de saúde concomitantes e possíveis efeitos colaterais, mantendo sempre um acompanhamento médico próximo ao paciente.

Este trabalho também destaca a importância de um diagnóstico rigoroso e de intervenções terapêuticas personalizadas, reforçando a necessidade de pesquisas contínuas para aprimorar as práticas de tratamento.

Estudos futuros devem aprofundar o entendimento sobre a relação entre o hipogonadismo e outras desordens crônicas, especialmente a obesidade, à luz da perspectiva de aumento da incidência e prevalência nas próximas décadas, a fim de desenvolver métodos de tratamento mais eficazes e menos danosos.

Além disso, investigações sobre alternativas terapêuticas, como os moduladores seletivos de receptores de estrogênio, podem oferecer opções mais seguras e eficientes, minimizando riscos e efeitos adversos. Assim, este capítulo não só consolida o conhecimento existente, mas também estabelece uma base sólida para pesquisas futuras que são fundamentais para evoluir no manejo do hipogonadismo masculino.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BHASIN, SHALINDER *et al.* Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. v. 95, p. 2536-59, 2010. doi: 10.1210/jc.2009-2354. Erratum in: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. v. 106, p. e2848, 2021.

DI NISIO, ANDREA *et al.* Testosterone is sequestered in dysfunctional adipose tissue, modifying androgen-responsive genes. *International Journal of Obesity*. v. 44, p. 1617-1625, 2020. doi: 10.1038/s41366-020-0568-9

GENCHI, VALENTINA A. *et al.* Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *International Journal of Molecular Sciences*. v. 23, p. 8194, 2022. doi: 10.3390/ijms23158194.

HARMAN, S. MITCHELL *et al.* Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. v. 86, p. 724-31, 2001. doi: 10.1210/jcem.86.2.7219.

HUIJBEN, MANOU *et al.* Clomiphene citrate for men with hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. v. 10, p. 451-469, 2022. doi: 10.1111/andr.13146.

JUNQUEIRA, LUIS CARLOS U.; CARNEIRO, JOSÉ. *Histologia Básica: Texto e Atlas*. 14ª edição. Grupo GEN, 2023.

MATSUMOTO, ALVIN M.; ANAWALT, BRADLEY D. Testicular Disorders. In: MELMED, S.; AUCHUS, RICHARD J.; GOLDFINE, ALLISON B.; KOENIG, RONALD J.; ROSEN, CLIFFORD J., editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14ª edição Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 668-775.

SMITH, JUSTIN B. *et al.* Low Serum Testosterone in Outpatient Psychiatry Clinics: Addressing Challenges to the Screening and Treatment of Hypogonadism. *Sexual Medicine Reviews*. v. 6, p. 69-76, 2018. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.08.007.

THIRUMALAI, ARTHI Epidemiology of Male Hypogonadism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. v. 51, p. 1-27, 2022. doi: 10.1016/j.ecl.2021.11.016.

WONG, NICHOLAS *et al.* Hypogonadism in the HIV-Infected Man. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. v. 9, p. 104-116, 2017. doi: 10.1007/s40506-017-0110-3.