



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO ACADÊMICO

TACIANA LEONEL NUNES TIRABOSCHI

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA DE TESTOSTERONA E SÍNDROME
METABÓLICA EM HOMENS IDOSOS NA REGIÃO METROPOLITANA DE
FEIRA DE SANTANA**

FEIRA DE SANTANA

2021

TACIANA LEONEL NUNES TIRABOSCHI

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA DE TESTOSTERONA E SÍNDROME
METABÓLICA EM HOMENS IDOSOS NA REGIÃO METROPOLITANA DE
FEIRA DE SANTANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC) da Universidade Estadual de Feira de Santana para obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. José de Bessa Júnior

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo de Paula Miranda

Área de concentração: Epidemiologia

Linha de pesquisa: Saúde de grupos populacionais específicos.

FEIRA DE SANTANA

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteado - UEFS

Tiraboschi, Taciana Leonel Nunes
T51a Associação entre deficiência de testosterona e síndrome metabólica em homens idosos na Região Metropolitana de Feira de Santana/ Taciana Leonel Nunes Tiraboschi. – 2021.
72f. : il.

Orientador: José de Bessa Junior
Coorientador: Eduardo de Paula Miranda

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Feira de Santana. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2021.

1. Deficiência de testosterona. 2. Envelhecimento. 3. Idosos. 4. Homem. 5. Obesidade. 6. Circunferência abdominal. 7. Síndrome metabólica. I. Bessa Junior, José de, orient. II. Miranda, Eduardo de Paula, coorient. III. Universidade Estadual de Feira de Santana. IV. Título.

CDU: 612.616.3:616-008.847.9

TACIANA LEONEL NUNES TIRABOSCHI

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA DE TESTOSTERONA E SÍNDROME
METABÓLICA EM HOMENS IDOSOS NA REGIÃO METROPOLITANA DE FEIRA
DE SANTANA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Epidemiologia

PARECER:

1. Trabalho aprovado sem alteração ()
2. Trabalho aprovado com sugestão (X)
3. Trabalho não aprovado ()

Data da aprovação 20/08/2021

Banca Examinadora

Prof. Dr. José de Bessa Júnior (Orientador)

Docente da Universidade Estadual de Feira de Santana

Prof. Dr. Ernesto Reggio

Universidade de Joinville

Prof. Dr. Jarbas de Sá Roriz Filho

Docente da Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Carlos Alberto Lima da Silva Lima

Docente da Universidade Estadual de Feira de Santana

À minha família,
minhas raízes e asas!

AGRADECIMENTOS

Sou genuinamente feliz e grata pelo que Deus reservou para a minha vida e por me iluminar nas minhas escolhas.

Para essa dissertação minha gratidão especial ao Professor José de Bessa Junior, exemplo de antíteses que se combinam perfeitamente nessa figura ímpar e especial: cientista e humanista, desligado e focado, sociável e reservado, divertido e sério, sempre questionador e incentivador. Tenho orgulho e reconhecimento pelo privilégio de poder conviver e aprender com este orientador e amigo.

Minha gratidão a toda minha amada família, presentes mesmo à distância geográfica! À minha família de origem, aos “Leonel Nunes”: afeto e colo, conforto e segurança. Minha família “Brianezi Tiraboschi”: confiança e apoio, sentimento de pertencimento. Ao Ricardo, minha principal escolha de vida, catalisador de sonhos e ressignificação. À nossa família “Nunes Tiraboschi”, erguida com resiliência, amor e dedicação, a partir dos nossos filhos, que nos transbordam de sentimentos indescritíveis e escolhas diárias de querer ser cada dia melhor.

Minha gratidão pela minha formação médica, pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que semeou a importância do Ensino, Pesquisa e Extensão e possibilitou meu interesse nessa área do saber.

Meus agradecimentos aos colegas e funcionários do Colegiado de Medicina e do Departamento de Saúde da UEFS, que me apoiaram para a realização desse Mestrado, fundamentado na expectativa de busca de qualificação, com constante crescimento pessoal e profissional.

Meus agradecimentos às colegas do Mestrado, companhias acolhedoras e exemplos de dedicação. Simbolizo-as no nome de Cíntia Maria Moraes Carneiro, representante de turma que, além da amizade e ajuda acadêmica, incluindo a formatação dessa dissertação, retratou bem o grupo constituído apenas por mulheres fortes e determinadas.

Meus agradecimentos aos docentes do Mestrado que conseguem transmitir a importância e abrangência da Saúde Coletiva e estimulam a curiosidade e o conhecimento.

Meus agradecimentos ao Grupo UroS, grupo de pesquisa liderado pelo “Professor Bessa”, que agrega pessoas fantásticas, reflete o quanto pessoas

interessadas são interessantes! Destaco Caroline Santos Silva, veterana do grupo, com participação sempre ativa e dicas importantes.

Meus agradecimentos a Goreth Pinto e Jorge Barros, que desempenham a importante missão de secretariar e organizar tantas demandas do Curso, especialmente em vigência da pandemia, estiveram sempre disponíveis, ajudando para que a tragédia que afetou o mundo todo não prejudicasse nossos projetos.

Meus agradecimentos a CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio ao programa de Saúde Coletiva e promoção da Ciência.

Meus agradecimentos a Dayone Rocha de Cerqueira, não só secretária, mas amiga, organiza com tanto cuidado minha vida com meus idosos e minha agenda para que eu pudesse me transformar em várias “Tacias” e estar presente de corpo e alma em tantos locais nesses últimos anos.

Obrigada por fim aos membros da banca de examinadores, que me darão a honra do seu valioso tempo e preciosas avaliações.

“O homem nasceu para aprender, aprender tanto quanto a vida lhe permita”.

Guimarães Rosa

RESUMO

Há algumas controvérsias sobre a Deficiência de Testosterona (DT) em homens idosos, dentre elas que a DT pode ser justificada por comorbidades, mais do que pelo próprio envelhecimento. A Síndrome Metabólica, e principalmente a obesidade, têm sido associadas à DT. A população idosa é vulnerável, as políticas públicas devem ser construídas à partir de suas singularidades. Pouco se conhece sobre o tema em nosso meio e a compreensão destes aspectos faz-se importante dado a potencial reversibilidade da DT. Objetivou-se avaliar a prevalência da Deficiência de Testosterona em homens idosos aos 65-74 anos, 75-84 anos e 85 anos ou mais anos, bem como comparar com homens de meia idade (45-64 anos), além de avaliar possíveis associações da DT com a Síndrome Metabólica, assim como com seus componentes, com enfoque especial na obesidade. Buscou-se ainda validar o “Mets Nomograma” na população idosa. Foi realizado estudo transversal em um serviço de saúde de atenção primária. Uma amostra populacional aleatória de 3479 homens foi estratificada por idade em 4 grupos: 45-64 anos, 65-74 anos, 75-84 anos, >85+ anos. Os grupos foram comparados quanto à presença de DT (<300 ng/dL), Obesidade (circunferência abdominal, CA >102 cm) e Síndrome Metabólica, que foi determinada pela presença de três ou mais dos seguintes componentes: 1) circunferência da cintura abdominal >102 cm; 2) triglicérides elevados (≥ 150 mg/dL); 3) colesterol HDL baixo (<40 mg/dL); 4) hipertensão ($\geq 130/ \geq 85$ mmHg ou uso de medicamentos para pressão arterial); e 5) glicemia de jejum alterada (≥ 100 mg/dL ou uso de antidiabéticos). O “Mets Nomograma” foi validado a partir da sua acurácia diagnóstica estimada pela Curva ROC. Os resultados mostraram uma prevalência de DT semelhante entre todos os grupos: 19,4% no grupo 45-64 anos (n=2168), 20% no grupo 65-74 anos (n=805), 18,1% no grupo 75-84 anos (n=404), 18,6% no grupo >85 anos (n= 102); p = 0,795. A Síndrome Metabólica, assim como todos os seus componentes, foram associados à Deficiência de Testosterona com associação mais importante com a obesidade; Odds Ratio = 4,09 [IC95% 3,39-4,93]. Homens idosos com circunferências abdominais >110 cm (obesos) tiveram quase 5 vezes mais chance de ter DT do que aqueles com as menores CA, 94 cm. A acurácia do “Mets Nomograma” em prever idosos com DT foi de 74,5%. Concluiu-se que o envelhecimento não foi associado a DT. A maioria dos homens idosos apresentou níveis normais de testosterona, mesmo os muito idosos. Houve associação entre DT

e Síndrome Metabólica. Maior ainda foi a associação DT e Obesidade, com correlação positiva: quanto maior a CA, maior a DT. O “Mets Nomograma” apresentou boa acurácia para a previsão de DT em homens idosos podendo ser empregado como instrumento de triagem. Nossos resultados reforçam a ideia de que o efeito do envelhecimento isolado na Deficiência de Testosterona inexistente e que a Obesidade é um forte preditor de TD, mesmo dentre os homens muito idosos.

Palavras-chave: envelhecimento; idosos; homens; deficiência de testosterona; obesidade; circunferência abdominal; síndrome metabólica.

ABSTRACT

There are some controversies about Testosterone Deficiency (TD) in aging men. Some studies have shown that TD can be justified by comorbidities rather than aging per se. Metabolic Syndrome and especially Obesity have been associated with TD. The elderly population is a vulnerable one, and new public politics must be built based on its singularities. There are little data available in our country, and it is important to be clarified once TD is reversible. The objective was to investigate whether Testosterone Deficiency is different among aging men in their 65-74 years old (yo), 75-84 yo, and 85+yo, as well as comparing them to middle-aged men (45-64 years old). Furthermore to determine the association between TD and Metabolic Syndrome, the association between TD and each Metabolic Syndrome component, and to evaluate TD and Obesity according to different waist circumferences (WC). Complimentary, to determine the "Mets Nomogram" diagnostic accuracy in the Elderly Population. It was a cross-sectional survey on a primary healthcare service. A random population sample of 3479 men was age-stratified in 4 groups: 45- 64 yo, 65-74 yo, 75-84 yo, > 85+ yo. Groups were compared regarding the presence of TD (<300 ng/dL), Obesity (waist circumference, WC >102 cm), and Metabolic Syndrome as the presence of three or more of the following components: 1) increased waist circumference (>102 cm); 2) elevated triglycerides (≥ 150 mg/dL); 3) low HDL cholesterol (<40 mg/dL); 4) hypertension ($\geq 130/\geq 85$ mmHg or taking blood pressure medication); and 5) impaired fasting glucose (≥ 100 mg/dL or taking diabetes medication). Accuracy of "Mets Nomogram" as a predictor of Testosterone Deficiency was estimated by ROC curve analysis. The prevalence of TD was similar among all groups: 19.4% in group 45-64yo (n= 2168), 20% in group 65-74 yo (n=805), 18.1 % in group 75-84 yo (n=404), 18.6% in group >85 yo (n=102); p= 0.795. Metabolic Syndrome, as well as all its components, were associated with Testosterone Deficiency. Increased WC (Obesity) was the greater one associated with TD. On multivariable analysis, obesity OR=4.09 [3.39-4.93] IC95%) remained a significant predictor of TD. Furthermore, those with a larger WC >110 cm were almost five times more likely to have TD than those with WC<94 cm. Mets Nomogram accuracy in the elderly was 74.5%. Aging was not associated to TD. Most older adults presented normal testosterone levels, even the very elderly ones. There was an association between DT and Metabolic Syndrome; even greater was its association with Obesity. There was a positive correlation between WC and

TD. Testosterone Deficiency in the elderly was more associated with Obesity than aging by itself. Mets Nomogram had an excellent accuracy in predicting TD in this population. Our results reinforce the idea that in the absence of convincing longitudinal data, the effect of aging alone on T remains controversial. Obesity is a strong predictor of TD, even among older men.

Keywords: aging; elderly; aging men; testosterone deficiency; obesity; waist circumference; metabolic syndrome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Resumo das principais publicações encontradas na literatura sobre testosterona em idosos	26
Quadro 2 - Critérios de diagnóstico da Síndrome Metabólica (NCEP-ATP III)	48
Gráfico 1 - Prevalência de DT entre os grupos.	51
Gráfico 2 - Prevalência de DT de acordo com a Circunferência Abdominal	53
Gráfico 3 - Curva da acurácia do Nomograma/ Curva ROC	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Subdivisão dos grupos estudados de acordo com a idade	50
Tabela 2 -	Mediana dos dados gerais da coorte	50
Tabela 3 -	Associação entre componentes da Síndrome Metabólica e DT	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BSSM	Sociedade Britânica de Medicina Sexual
CA	Circunferência Abdominal
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID 11	Código Internacional de Doenças
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
Curva ROC	Receiver Operating Characteristic
DM	Diabetes Mellitus
DT	Deficiência de Testosterona
EMAS	European Male Aging Study
GLI	Glicemia de Jejum
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	High Density Lipoprotein
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
ISSM	Sociedade Internacional para Medicina Sexual
LH	Hormônio Luteinizante
LOH	Late Onset Hypogonadism
MOSH	Male Obesity-related Secondary Hypogonadism
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program's - Adult Treatment Panel III
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OR	Odds Ratio
PA	Pressão Arterial
PSA	Antígeno Prostático
SM	Síndrome Metabólica
TGL	Triglicérides
TTrials	Testosterona Trial
UEFS	Universidade Estadual de Feira de Santana
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	JUSTIFICATIVAS	19
3	REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1	Definição de envelhecimento e sua abrangência	20
3.2	Nomeação e Subdivisão do Segmento Idoso	22
3.3	Perfil da Testosterona no Envelhecimento	23
3.4	Principais publicações sobre testosterona em idosos	26
3.5	Critérios para Definição de Deficiência de Testosterona	28
3.6	Tipos de Hipogonadismo	29
3.7	Fatores de Risco Metabólicos Associados à Deficiência de Testosterona	31
3.8	Rastreamento da Deficiência de Testosterona	35
3.9	Controvérsias sobre a Reposição Hormonal	37
4	REFERENCIAL TEÓRICO	40
4.1	Vulnerabilidade em saúde no contexto do envelhecimento	40
5	OBJETIVOS	46
5.1	Objetivo geral	46
5.2	Objetivos específicos	46
6	MÉTODOS	47
6.1	Tipo de estudo	47
6.2	Procedimentos e instrumentos para coleta de dados	47
6.3	Análises dos dados	49
6.4	Aspectos éticos	49
7	RESULTADOS	50
8	DISCUSSÃO	55
9	CONCLUSÕES	63
	REFERÊNCIAS	64

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é uma realidade mundial, reflexo do avanço da saúde pública, da medicina e do desenvolvimento econômico e social. Populações em todo o mundo estão envelhecendo em um ritmo mais rápido do que no passado; essa transição demográfica terá um significativo impacto em quase todos os aspectos da sociedade. A Organização das Nações Unidas (ONU) declarou a atual década (2020-2030) como a década do envelhecimento saudável, demandando ações em diversos níveis e áreas.

Há várias lacunas sobre o processo do envelhecer, dentre estas a controversa diminuição da testosterona nos homens com o passar dos anos. O paradigma clássico é que ocorra uma diminuição constante nos níveis de testosterona durante o processo de envelhecimento fisiológico. Esse conceito apoia-se no achado de uma maior prevalência de Deficiência de Testosterona (DT) entre os idosos encontrada em alguns estudos epidemiológicos, assim como uma diminuição constante dos níveis deste hormônio continuamente ao longo dos anos (FELDMAN *et al.*, 2002; HARMAN *et al.*, 2001; MCKEE *et al.*, 2017; MORLEY *et al.*, 1997), mais especificamente, uma diminuição nos valores basais de 0,4-2% ao ano, e que se iniciaria no início da idade adulta (WU *et al.*, 2008).

Entretanto essa relação, Deficiência de Testosterona e envelhecimento, tem sido questionada nos últimos anos (AL-SHAREFI; QUINTON, 2020). Estudos robustos demonstraram que os níveis de testosterona mantiveram-se estáveis com o envelhecimento (SARTORIUS *et al.*, 2012; TRAVISON *et al.*, 2017). Essa controvérsia se amplia nos mais idosos; alguns estudos mostraram declínio acentuado após os 80 anos (HANDELSMAN *et al.*, 2015; HARMAN *et al.*, 2001), enquanto outros não demonstraram essa associação (CONNOLLY *et al.*, 2017; YEAP *et al.*, 2007).

A testosterona é o principal hormônio sexual masculino, responsável tanto pelos caracteres sexuais, quanto por funções de força muscular, distribuição de gordura corporal, composição óssea, produção de glóbulos vermelhos e até mesmo funções comportamentais (CELEC; OSTATNÍKOVÁ; HODOSY, 2015). Sua deficiência caracteriza-se por uma síndrome clínica e bioquímica associada a sinais e sintomas que podem ter profundo impacto na qualidade de vida do indivíduo (AL-SHAREFI; QUINTON, 2020).

Há uma singular dificuldade na identificação clínica da Deficiência de Testosterona. Os sinais e sintomas: falta de energia, desempenho físico diminuído, fadiga, depressão, baixa motivação e concentração, desejo sexual reduzido e disfunção erétil, são inespecíficos e prevalentes no contexto do envelhecimento. Além disso muitas vezes o indivíduo pode ser assintomático, o que aumenta a dificuldade da detecção a partir dos sintomas (LIVINGSTON *et al.*, 2017; STANWORTH; JONES, 2008; VERMEULEN; KAUFMAN, 2002).

Os critérios bioquímicos para o estabelecimento da Deficiência de Testosterona são distintos nas diferentes sociedades médicas, o que dificulta as análises e as definições do problema (KWONG; KRAKOWSKY; GROBER, 2019). Valor de testosterona sérica menor que 300 ng/dL tem sido o mais utilizado mais recentemente e será o considerado neste trabalho (BHASIN *et al.*, 2018; MULHALL *et al.*, 2018).

O tema torna-se ainda mais desafiador ao considerarmos as complexas inter-relações da testosterona com doenças crônicas comuns nessa fase da vida, como doenças cardiovasculares, Diabetes Mellitus (DM), depressão, dislipidemia, câncer e especialmente com a obesidade (CORONA; TORRES; MAGGI, 2020).

Obesidade é outra temática preocupante na agenda de saúde mundial. Há um aumento em todas as faixas etárias, em níveis crescentes na maioria dos países, podendo ser considerada uma verdadeira epidemia, com repercussão negativa em várias esferas da saúde (BLÜHER, 2019), incluso o fato de ser o principal fator associado a baixa testosterona em homens (CARRAGETA *et al.*, 2019; FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

A obesidade tem associação complexa com a Deficiência de Testosterona, provavelmente bidirecional e de “causa-consequência”. O acúmulo de evidências sugere que os efeitos da obesidade nas concentrações de testosterona parecem ser mais substanciais do que os efeitos da baixa testosterona na adiposidade (GROSSMANN, 2018; KELLY; JONES, 2015; ZITZMANN, 2009).

Os mecanismos específicos subjacentes à obesidade associada à baixa testosterona não foram completamente esclarecidos. A obesidade está associada à resistência à insulina periférica e central e à produção de citocinas pró-inflamatórias dos adipócitos e liberação de endocanabinóides do sistema nervoso central, todos candidatos potenciais para prejudicar a função endócrina hipotalâmica (WU *et al.*, 2008). A obesidade tem sido diretamente relacionada também à ausência de uma resposta hipofisária adequada (MOLINA-VEGA *et al.*, 2018; TAJAR *et al.*, 2010;

TRAVISON *et al.*, 2007).

Essa disfunção a nível central (hipotálamo-hipofisária) talvez seja a principal explicação para a Deficiência de Testosterona em obesos e acredita-se que o mesmo mecanismo ocorra nos idosos. Outra possível explicação seria falência testicular, com baixa produção primária do hormônio, a despeito da preservação da função hipofisária (BHASIN *et al.*, 2018; MOHR *et al.*, 2007).

Independente da etiologia ou fisiopatologia, existem evidências de que a testosterona seja um marcador da saúde. Valores normais de testosterona são apontados como um forte biomarcador de sobrevivência em idosos (FERLIN *et al.*, 2019; YEAP *et al.*, 2014). Noutro sentido, indivíduos com níveis baixos de testosterona têm maior risco de morte por todas as causas (CORONA *et al.*, 2011; KWONG; KRAKOWSKY; GROBER, 2019; MURALEEDHARAN; JONES, 2010).

Na trajetória recente de investigações acerca da pandemia da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), a testosterona baixa tem sido independentemente associada à maior gravidade da doença, apontada portanto um possível marcador dessa patologia que já deixou marcas indelévels em todo o mundo (DHINDSA *et al.*, 2021; ROWLAND; BERGIN, 2020).

Adicionalmente, a Deficiência de Testosterona tem sido considerada um fenômeno potencialmente evitável e ou reversível (CORONA *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2008). Dada as implicações associadas, a manutenção da sua “normalidade” entraria no rol de promoção do envelhecimento saudável e melhora da qualidade de vida em homens idosos.

O idoso possui características peculiares quanto à apresentação, instalação e desfecho dos agravos em saúde, traduzidas pela maior vulnerabilidade, necessitando de intervenções multidimensionais e multissetoriais com foco no cuidado e prevenção (BRASIL, 2014).

As políticas públicas devem ser condizentes com a realidade e conhecê-las é fundamental no aprofundamento das discussões na saúde pública. Há poucos estudos no Brasil sobre a testosterona no contexto do envelhecimento, incluindo a região metropolitana de Feira de Santana, que abarca 16 municípios baianos, tendo Feira de Santana como cidade sede.

A despeito de ser a segunda cidade mais populosa do estado e primeira do interior do nordeste, norte e centro-oeste, portanto um grande centro urbano, político, educacional, tecnológico, econômico, imobiliário, industrial, financeiro, administrativo, cultural e comercial do interior da Bahia e um dos principais do Nordeste, há que se

construir dados mais específicos da população idosa de Feira de Santana que agreguem valor ao atual conhecimento e motivem mudanças para essa população de maior vulnerabilidade.

JUSTIFICATIVA

Há poucos estudos sobre a Deficiência de Testosterona em idosos, especialmente no Brasil e região de Feira de Santana.

Investigações acerca da sua prevalência e suas associações fazem-se muito importantes, não só em nível individual, mas principalmente na saúde pública, visto ser fenômeno potencialmente evitável e ou reversível, além de um possível marcador de saúde.

Dados mais específicos da população de idosos são fundamentais para a construção de políticas públicas mais inclusivas para essa população sob vulnerabilidade biopsicossocial.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição de envelhecimento e sua abrangência

O envelhecimento populacional é uma realidade instalada que incita muitas dúvidas, novos conhecimentos, novas perspectivas, conquistas e quebra de paradigmas. Longevidade é assunto amplo, que abrange desde discussões antropológicas e filosóficas até tamanho de telômeros, na biologia molecular.

Uma primeira discussão abrange a própria definição de idoso: a partir de que idade o indivíduo passa a ser considerado idoso? Definir quem é idoso varia cultural e historicamente, não há um estágio biológico bem definido. O envelhecimento é muito heterogêneo, podendo haver grandes variações quanto às condições de saúde e nível de independência entre as pessoas idosas, em diferentes contextos.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece que, qualquer que seja o limite cronológico adotado, ele nunca será um marcador preciso para as alterações que acompanham o envelhecimento (WHO, 2002).

O critério atualmente utilizado para definir idoso foi estabelecido em 1982, na 1ª Assembleia Mundial do Envelhecimento promovida pela Organização das Nações Unidas (ONU). Considera-se idosos aqueles com idade superior a 60 anos nos países em desenvolvimento, entre eles o Brasil, e 65 anos nos países desenvolvidos (UN, 1982).

A escolha original do limite de idade de 65 anos remonta a mais de um século com os primeiros planos nacionais de aposentadoria. Naquela época, a grande maioria não alcançava essa idade (ORIMO *et al.*, 2006). Com os recentes avanços tecnológicos e especialmente nas ciências médicas, a expectativa de vida tem aumentado consideravelmente, chegando aos 85 anos, em países como Japão e Hong Kong, segundo dados da Organização Mundial da Saúde. No Brasil é de 76,7 anos, de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2020).

Com o aumento crescente da expectativa de vida em todo o mundo, tornam-se mais frequentes discussões com a pretensão de aumentar o limite cronológico para definição de idoso. Há propostas de mudanças desses critérios, especialmente pelos países mais desenvolvidos e com um envelhecimento populacional expressivo. No Japão, por exemplo, a Sociedade Japonesa de Gerontologia propõe a idade de 75 anos como ponto de corte (ORIMO *et al.*, 2006; OUCHI *et al.*, 2017).

No Brasil, pelo fato de sermos um país em desenvolvimento, adota-se, de maneira geral, o critério de 60 anos. Paradoxalmente, alguns direitos do próprio Estatuto do Idoso são reservados apenas àqueles com 65 ou mais anos, a exemplo do direito de transporte coletivo.

Há um Projeto de Lei, número 5383/19, que propõe alterar a legislação vigente para que as pessoas sejam consideradas idosas a partir dos 65 anos de idade, e não mais 60, em análise na Câmara dos Deputados, que trata da prioridade de atendimento.

A maioria dos trabalhos científicos e publicações internacionais sobre idosos e envelhecimento, incluindo os relatórios das Nações Unidas, reporta como idosos aqueles com idade superior a 65 anos. Por esse motivo, a despeito do Brasil ser um país em desenvolvimento, essa idade será a adotada como limite neste trabalho, visto que facilitará a comparação com futuros dados.

O envelhecimento populacional é uma das quatro “megatendências” que caracterizam a população global atual: envelhecimento, crescimento populacional, urbanização e migração internacional.

O envelhecimento, como referido, é reflexo dentre outras coisas, do avanço da saúde pública, da medicina e do desenvolvimento econômico e social. A extensão da longevidade humana e a redução dos níveis de fertilidade são responsáveis pela mudança na distribuição etária da população, de jovem para uma população idosa. Essa é a faixa etária que mais cresce em todo o mundo.

No relatório das Nações Unidas de 2019 havia 703 milhões de idosos na população global, e esse número deve dobrar para 1,5 bilhão em 2050. Globalmente, essa parcela da população passou de 6% em 1990 para 9% em 2019. Prevê-se que essa proporção suba para 16% em 2050, quando se espera que uma em cada seis pessoas no mundo tenha 65 anos ou mais (UNITED, 2019).

Mesmo com o envelhecimento populacional crescente, os idosos estão mal representados em ensaios clínicos, normalmente realizados na população adulta, de adultos jovens e homens de meia idade, e que incluem indivíduos com idades entre 18 e 64 anos (SHENOY; HARUGERI, 2015).

Esta constatação carrega uma importante contradição, visto que os idosos constituem a maior parte dos pacientes com patologias crônicas, como câncer e doenças cardiovasculares, e a maioria dos usuários dos medicamentos que tratam dessas condições crônicas.

Outra crítica em relação às eventuais *coortes* em idosos reside no fato que a

grande maioria não representa os pacientes da prática clínica, aqueles que de fato buscam consultórios médicos para possível diagnóstico ou mesmo tratamento (ZITZMANN; FABER; NIESCHLAG, 2006).

3.2 Nomeação e Subdivisão do Segmento Idoso

Apesar da heterogeneidade do envelhecimento entre diferentes indivíduos, há dentro do segmento idoso, peculiaridades mais prevalentes por faixas etárias. Quanto maior a idade, maior o risco de se tornar menos ativo e mais frágil, do ponto de vista de saúde global.

Na tentativa de minimizar essa heterogeneidade, os idosos têm sido divididos em subgrupos, buscando retratar de modo mais fidedigno as alterações, progressivas e variadas, ao longo do envelhecimento.

Há uma tendência atual em se dividir o segmento idoso em 3 faixas etárias, ou 3 subgrupos: entre 65 a 74 anos, “idoso jovem” ou “young-old”; entre 75 a 84 anos, “idoso” ou “idoso-idoso”, “middle-old” ou “old”; e acima dos 85 anos, os “muito idosos”, “oldest-old” ou “old-old” (FORMAN *et al.*, 1992; SCHNEIDER; IRIGARAY, 2008; ZIZZA; ELLISON; WERNETTE, 2009). Essa divisão foi utilizada no presente estudo.

Os termos criança, adolescente e adulto são usados na vida diária sem maiores questionamentos, no entanto, o termo “velho” suscita desgostos, e algumas pessoas até mesmo exigem que se deixe de usá-lo. Há, entretanto, idosos que gostam e até preferem ser chamados de velhos e isso sugere que a velhice tem uma “significação” individual. O uso de inúmeros termos e expressões para se referir às pessoas mais velhas e à velhice revela a existência de preconceitos sociais e do próprio indivíduo que envelhece (ÁVILA; GUERRA; RANGEL MENESES, 2007).

O termo idoso tem sido o mais utilizado no Brasil, inclusive em documentos oficiais, em substituição ao termo velho, pois parece agregar novas visibilidades e positivities (SCHNEIDER; IRIGARAY, 2008).

O tema idoso mantém gerando discussões. Recentemente a OMS propôs incluir o termo “idoso” (“old age”) como um novo tópico no código internacional de doenças (CID 11), sob o código MG2A, no capítulo 21, com proposta de entrar em vigor a partir de janeiro de 2022. Essa iniciativa tem gerado protestos de geriatras e gerontólogos em todo o mundo, pelo entendimento de que envelhecer seria um processo natural da vida e não doença (FUNG; XU; BODENREIDER, 2020).

Neste trabalho empregou-se os termos idoso jovem, idoso e muito idoso na

descrição e comparação dos subgrupos. Para comparação, estudou-se também os parâmetros de homens de meia idade, aqueles entre 45 e 65 anos.

3.3 Perfil da Testosterona no Envelhecimento

O processo de envelhecimento é marcado por várias alterações fisiológicas, próprias a este processo, assim como existe também maior prevalência de doenças, especialmente as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), com destaque para as cardiovasculares, respiratórias crônicas, neoplásicas e doenças metabólicas (SAÚDE, 2014).

Distinguir alterações fisiológicas de doenças no idoso, nem sempre é tarefa fácil, seja pela particularidade da anamnese e exame físico, pelas manifestações atípicas das doenças nesses indivíduos e pelas multimorbidades. Somam-se a estas dificuldades o conceito errôneo de que muitas condições patológicas são interpretadas como próprias ao envelhecimento (PORTO; GUIMARÃES; COSTA, 2012).

A deficiência da testosterona é um desses desafios na prática clínica diária. Parcela dos estudiosos admite que uma redução lenta e gradual da testosterona sérica seria umas das alterações fisiológicas descritas no envelhecimento masculino. Esse conceito é corroborado por diversos estudos, tanto prospectivos longitudinais quanto transversais, que demonstraram diminuição da testosterona com o envelhecimento (FELDMAN *et al.*, 2002; HANDELSMAN *et al.*, 2015; HARMAN *et al.*, 2001; MORLEY *et al.*, 1997).

A prevalência da Deficiência de Testosterona masculina é muito variável nos diversos estudos, a depender dos critérios escolhidos para sua definição, da população estudada, do desenho do estudo (longitudinal ou transversal), do período estudado (variações históricas) e aspectos geográficos, variando de 2,1 até 38,7% (ZAROTSKY *et al.*, 2014).

O Baltimore Longitudinal Study of Aging reportou prevalência progressiva de Deficiência de Testosterona: Variou de 12% aos 50 anos, até 49% em octogenários (HARMAN *et al.*, 2001).

Tais achados foram corroborados pelo European Male Aging Study (EMAS), que estudou 3220 homens entre os 40 a 79 anos e que mostrou um declínio dos valores séricos basais de 0,4% ao ano (WU *et al.*, 2008).

Handelsman e colaboradores demonstraram uma queda progressiva e gradual

partir dos 35 anos, além de um declínio mais marcante após os 80 anos (HANDELSMAN *et al.*, 2015).

No Brasil, os dados acerca destes aspectos são limitados. Em um estudo transversal que avaliou militares no Rio de Janeiro foi demonstrada queda da testosterona com o envelhecimento. Convém mencionar que apenas 8% dos indivíduos estudados tinham 70 anos ou mais, além de tratar-se de uma análise de uma subpopulação muito específica, militares do exército de um estado da Federação (NARDOZZA JÚNIOR *et al.*, 2011).

Contrariando esses dados acima, outros autores não puderam demonstrar decréscimo da testosterona com o envelhecimento (HARMAN; TSITOURAS, 1980; NIESCHLAG *et al.*, 1983; SPARROW; BOSSE; ROWE, 1980). Uma limitação destes estudos e razão para crítica reiterada foi o pequeno tamanho amostral: respectivamente 55, 42 e 23 sujeitos.

O *Health in Men Study*, que estudou 3645 homens idosos entre 70 e 89 anos, e com maior poder para detectar eventuais diferenças atribuíveis a idade, também foi incapaz em demonstrar queda da testosterona associada ao envelhecimento (YEAP *et al.*, 2007).

Do mesmo modo, estudo que usou amostras de sangue de quatro grandes coortes (EMAS, Framingham Heart Study, Osteoporotic Fractures in Men (MrOS), Male Sibling Study of Osteoporosis) e que avaliou um número expressivo de indivíduos, 9054 homens, entre 19 e 79 anos, demonstrou que os níveis de testosterona mantiveram-se estáveis com o envelhecimento.

O decréscimo de testosterona em idosos foi observada apenas nos percentis muito baixos de testosterona, quando se considerou dosagens abaixo de 264 ng/dL (TRAVISON *et al.*, 2017); os níveis de testosterona muito baixos foram mais comuns em idosos do que em jovens.

A diminuição associada à idade parece ser mais significativa e perceptível nos estudos longitudinais do que nos estudos transversais. Argumenta-se que isto decorra de um viés de seleção dos idosos mais saudáveis nos estudos transversais (KAUFMAN *et al.*, 2019). Complementarmente, idosos saudáveis tendem a não ter queda dos níveis de testosterona: 324 homens saudáveis avaliados a partir dos 40 anos, não apresentaram diferença estatística nos níveis de testosterona, fossem adultos ou idosos saudáveis (SARTORIUS *et al.*, 2012). Esse mesmo resultado foi repetido envolvendo 783 jovens entre 20 a 29 anos e 600 idosos entre 60 e 74 anos: idosos saudáveis apresentaram níveis de testosterona equiparáveis aos jovens

saudáveis (FROST *et al.*, 2013).

Estudo pioneiro em Feira de Santana, desenvolvido pelo grupo de pesquisa UroS, avaliou 902 homens com idade que variou entre 45 e 75 anos, observou que a idade não diferiu naqueles com e sem Deficiência de Testosterona. Demonstrou entretanto que a prevalência de DT aumentava com a gravidade da Síndrome Metabólica. Nessa série, a obesidade foi fortemente associada à Deficiência de Testosterona (SOARES *et al.*, 2015).

Noutro estudo, que avaliou idosos por 10 anos, ter boa saúde, com ausência de obesidade e alcoolismo acrescentava 10-15% aos níveis de andrógenos (FELDMAN *et al.*, 2002).

Tais achados são instigantes e a despeito da possibilidade de vieses, sugerem que a queda de testosterona em idosos decorra mais de comorbidades e que seja reflexo de distúrbios metabólicos, mais do que fenômeno puramente relacionado ao envelhecimento.

Nessa direção, mais recentemente e com maior frequência, a baixa testosterona tem sido cada vez mais associada com outras comorbidades, em detrimento de ser atribuída fundamentalmente ao envelhecimento (AL-SHAREFI; QUINTON, 2020).

Adicionalmente, chama a atenção a tendência secular de queda dos níveis de testosterona. Talvez possa ser justificada pelo aumento de doenças crônicas e pelas mudanças nos perfis populacionais ao longo dos últimos anos (TRAVISON *et al.*, 2007), realce para a obesidade, a qual será melhor abordada adiante e que tem sido considerada um verdadeira epidemia.

Estudos em octogenários ou muito idosos, são ainda mais escassos. Estudo neozelandês que estudou fragilidade e testosterona em homens acima de 80 anos, não mostrou diferença da idade entre aqueles com e sem DT (CONNOLLY *et al.*, 2017).

O perfil de testosterona considerado “normal” no envelhecimento, definitivamente, é um conceito aberto. Não há definição clara se os valores admitidos como normal para os mais jovens seriam os mesmos para os idosos (YEAP *et al.*, 2007).

Existem poucos dados na literatura acerca do hipogonadismo em idosos, especialmente na população muito idosa, acima de 85 anos (CONNOLLY *et al.*, 2017; TAJAR *et al.*, 2010). Os achados principais dos trabalhos sobre testosterona em idosos estão resumidamente apresentados na próxima seção.

3.4 Principais publicações sobre testosterona em idosos

Quadro 1: Resumo das principais publicações encontradas na literatura sobre testosterona em idosos entre os anos de 1997 e 2017.

Autor	Título / Trial	Tipo / Amostra	Achados	Ano
Morley	Longitudinal Changes in Testosterone, Luteinizing Hormone, and Follicle-Stimulating Hormone in Healthy Older Men	Longitudinal (15 anos) 77 homens 61-87 anos	Testosterona caiu 110 ng/LI por década	1997
Harmam	Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men <i>Baltimore Study</i>	Longitudinal 890 homens americanos 22-91 anos.	Queda da testosterona com envelhecimento 12, 19, 28 e 49% dos homens nos seus 50s, 60s, 70s e 80s	2001
Feldman	Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the <i>Massachusetts Male Aging Study</i>	Longitudinal 7-10 anos 1156 homens Americanos 40-70 anos.	Queda testosterona de 0,8% ano OBS: ter boa saúde (ausência obesidade, alcoolismo) acrescentava 10-15% aos níveis de andrógenos	2002
Orwoll	Testosterone and Estradiol among Older Men <i>Osteoporotic Fractures in Men Study</i>	Longitudinal 2623 >65anos	Queda da testosterona de 10% por década Obs: muitos idosos tiveram níveis normais de testosterona	2006
Yeap	In men older than 70 years, total testosterone remains stable while free testosterone declines with age. <i>The Health in Men Study</i>	Transversal 3645 homens 70-89 anos	Não houve queda da testosterona total com o envelhecimento	2007
Travison	A population-level decline in serum testosterone levels in American men.	Longitudinal 1374 homens 1987-99 906 homens 1995-97 482 homens 2002-04	Queda da testosterona, tendência secular, independentemente da idade.	2007
Wu	Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly men <i>European Male Aging Study (EMAS)</i>	Transversal 3369 40 a 79	Prevalência testosterona baixa 17% <11 (cerca de 300) 2,1 % < 11 + 3 sintomas	2010

Autor	Título / Trial	Tipo/ Amostra	Achados	Ano
Sartorius	Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study	Transversal 325 homens Acima 40 anos Ótima saúde	Testosterona não variou com a idade. *associação com obesidade	2012
Froste	Similar reference intervals for total testosterone in healthy young and elderly men: results from the Odense Androgen Study	Transversal, 783 jovens 20-29 anos 600 idosos 60-74 anos Dinarmques es	Testosterona não variou com idade.	2013
Kelsey	A Validated Age-Related Normative Model for Male Total Testosterone Shows Increasing Variance but No Decline after Age 40 Years	Revisão 13 estudos (N=10097)	Pico testosterona 19 anos Queda lenta até 40 anos Estável meia idade e maior dispersão no envelhecimento (variabilidade)	2014
Handelsman	Age-specific population centiles for androgen status in men.	10904 homens 3 cidades Austrália 35-100 anos Obs>85 anos 356 indivíduos	Queda a partir 35 anos, 0,5% ano Declínio mais marcante a partir 80 anos *Associação Com obesidade e baixa estatura	2015
Connolly	Testosterone in advance age: a New Zealand longitudinal cohort study: Life and Living in Advanced Age	Longitudinal >80 anos N 243	Média idade idosos foi a mesma para que tem testosterona normal ou baixa 83 anos	2017
Travison	Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe	Transversal 9054 homens, 19 a 79 anos	Os níveis de testosterona mantiveram-se estáveis com o envelhecimento Idosos: A tendência de queda de testosterona foi observada apenas quando se considerou testosterona abaixo de 264ng/Dl	2017

Fonte: **Tiraboschi** (2021).

3.5 Critérios para Definição de Deficiência de Testosterona

O diagnóstico de Deficiência de Testosterona requer ao menos uma dosagem de testosterona baixa, menor que <300 ng/dL, bem como a presença de sintomas e ou sinais específicos (MULHALL *et al.*, 2018). A dosagem sérica é mandatória.

As consequências clínicas do declínio da testosterona são, didaticamente, separadas em dois grandes grupos.

O primeiro grupo, considerado mais específico, inclui desenvolvimento sexual incompleto ou retardado; “eunucoidismo”; desejo sexual reduzido (libido); disfunção erétil; ginecomastia; diminuição dos pelos axilares, faciais e pubianos; testículos pequenos (isto é, volume <5 mL); infertilidade; fratura por baixo trauma; baixa densidade mineral óssea; e ondas de calor.

O segundo grupo inclui sinais e sintomas menos específicos, como diminuição de energia e motivação, humor deprimido, falta de concentração e memória, distúrbios do sono, anemia leve, redução da massa e força muscular, aumento da gordura corporal ou Índice de Massa Corporal (IMC), e desempenho físico reduzido (BHASIN *et al.*, 2010). Há que ressaltar a gama de alterações comportamentais (CELEC; OSTATNÍKOVÁ; HODOSY, 2015).

Muitos desses sintomas associados à baixa testosterona, especialmente os menos específicos, são prevalentes na população idosa e relacionados a outras comorbidades como depressão e demência, dentre tantas possibilidades diagnósticas (LIVINGSTON *et al.*, 2017; STANWORTH; JONES, 2008; VERMEULEN; KAUFMAN, 2002).

Os sintomas sexuais, apesar de entrarem na lista do grupo de sintomas específicos são de pouco auxílio na detecção, uma vez que a prevalência de sintomas sexuais é queixa comum entre os homens nessa faixa etária. A prevalência em homens com testosterona normal encontra-se entre 25 a 35%. Da mesma maneira, a prevalência de sintomas físicos é elevada nesse grupo, entre 5 a 21% (TAJAR *et al.*, 2010).

As tentativas de esclarecer as relações entre Deficiência de Testosterona e envelhecimento não foram definitivas e com fracas associações. Apesar das consequências clínicas do declínio da testosterona serem bem estabelecidas, não se sabe se tais repercussões podem ser responsáveis por alguns aspectos do envelhecimento normal bem como até que ponto ela representa um evento fisiológico ou patológico (AL-SHAREFI; QUINTON, 2020; BHASIN *et al.*, 2010; SNYDER, 2004).

O diagnóstico diferencial é, portanto, um desafio na prática clínica, mesmo para os sintomas mais específicos, como exemplo a disfunção erétil, que além de poder ser uma manifestação de Deficiência de Testosterona, pode estar presente em homens sem problemas hormonais, ou ser resultado de diabetes mellitus, doenças vasculares, comprometimento neurológico, causas psicogênicas ou causas medicamentosas. A baixa libido, da mesma forma, pode resultar de condições psiquiátricas ou condições clínicas subjacentes (MILLAR *et al.*, 2016).

Encontramos na literatura termos diversos como sinônimos para a Deficiência da Testosterona com o envelhecimento, como andropausa, menopausa masculina, síndrome da deficiência androgênica no envelhecimento (TAJAR *et al.*, 2010).

Há proposta para estabelecimento de critérios para o diagnóstico do hipogonadismo de início tardio “Late Onset Hypogonadism” (LOH), de uma forma mais específica, pela combinação de testosterona sérica baixa (<300 ng/dL) e de três sintomas sexuais: diminuição do interesse sexual, ausência de ereções matinais e disfunção erétil.

A partir desses critérios, a porcentagem de hipogonadismo foi de apenas 2,1% nos homens avaliados pelo European Male Aging Study (EMAS) que estudou 2966 homens entre 40 a 79 anos (TAJAR *et al.*, 2012). Os próprios autores reconhecem que, apesar da alta especificidade dos critérios propostos, a natureza e extensão da sintomatologia da Deficiência de Testosterona permanece incerta.

Na prática, a maioria dos clínicos diagnosticam Deficiência de Testosterona em idosos com base em seus baixos níveis séricos, com ou sem sintomas (MILLAR *et al.*, 2016).

Critérios semelhantes são adotados pela grande maioria dos pesquisadores em diferentes trabalhos (AL-SHAREFI; QUINTON, 2020; KWONG; KRAKOWSKY; GROBER, 2019). Essa abordagem foi utilizada nessa dissertação.

3.6 Tipos de Hipogonadismo

O mecanismo fisiopatológico da Deficiência de Testosterona em idosos é pobremente explicado e, por vezes, controverso.

A secreção da testosterona em homens acontece nas células de Leydig, nos testículos. Sua síntese e secreção estão sob a estimulação do hormônio luteinizante (LH), gonadotrofina da hipófise anterior. Aproximadamente 98% da testosterona circulante está ligada às proteínas plasmáticas, com os 2% restantes circulando

livremente (KELSEY *et al.*, 2014).

A classificação mais aceita considera os níveis de testosterona e LH. Pode ser categorizado como primário: falência testicular (testosterona baixa e altos níveis de LH), ou secundário: disfunção do mecanismo hipotálamo-hipofisário por causa extra gonadal (testosterona baixa e níveis normais ou baixos de LH).

O hipogonadismo primário, por falência testicular, é raro. O Estudo EMAS encontrou este tipo em 5,4% dos idosos (nos jovens a taxa foi de 0,1%). Considera-se que estes sejam os representantes da forma genuína de Deficiência de Testosterona do envelhecimento, ou seja, decorrente do envelhecimento testicular (TAJAR *et al.*, 2010).

Neste mesmo estudo em particular, os demais casos foram os de causa secundária, responderam por 10,4% dos idosos e 10,1% dos jovens. Em muitos casos os níveis do hormônio luteinizante não aumentavam adequadamente em resposta à diminuição dos níveis de testosterona. Isso levou à sugestão de que idosos desenvolveriam o tipo secundário devido ao envelhecimento da função do hipotálamo e ou da hipófise ou decorrente de condição sistêmica (MORLEY *et al.*, 1997).

A obesidade é a principal destas condições associadas ao hipogonadismo secundário decorrente da disfunção do mecanismo hipotálamo-hipofisário. Outros possíveis fatores comumente associados são o diabetes mellitus, o consumo de álcool, o uso crônico de glicocorticóides, esteróides anabolizantes e doenças sistêmicas associadas (BHASIN *et al.*, 2018).

O hipogonadismo secundário de causa orgânica, de origem central, como os tumores hipotalâmicos ou hipofisários ou as doenças infiltrativas são pouco prevalentes. A grande maioria tem origem funcional, abordaremos com mais detalhes no tópico a seguir.

Complementarmente e a partir nos níveis de LH e testosterona, outro padrão de disfunção foi proposta: o hipogonadismo compensado. Neste subgrupo os níveis de testosterona ainda seriam normais, porém acompanhado de níveis elevados de LH. Considera-se uma forma de pré-hipogonadismo primário, visto que com a testosterona sérica normal, muitos sujeitos apresentam sintomas atribuíveis à disfunção. A prevalência deste tipo, compensado, foi significativamente maior nos idosos que nos jovens, respectivamente 21,1% e 2,8% (TAJAR *et al.*, 2010).

Uma distinção mais simples, dicotômica, entre hipogonadismo “orgânico” e “funcional” está emergindo. O primeiro seria uma condição irreversível devido a danos congênitos ou “adquiridos” “orgânicos” dos centros cerebrais ou dos testículos. O

outro, funcional, seria uma forma potencialmente reversível, caracterizada por níveis de testosterona baixos ou limítrofes, associado a comorbidades relacionadas à idade e distúrbios metabólicos, incluindo a Síndrome Metabólica (CORONA *et al.*, 2020).

3.7 Fatores de Risco Metabólicos Associados à Deficiência de Testosterona

A obesidade tem sido considerada o principal fator associado à baixa testosterona em homens (CARRAGETA *et al.*, 2019; FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; MCKINLAY *et al.*, 2007; MOLINA-VEGA *et al.*, 2018; TAJAR *et al.*, 2010).

A relação entre obesidade e testosterona é ainda mais instigante dado sua bidirecionalidade: testosterona baixa por vezes é consequência, mas por vezes também a causa da obesidade (STANWORTH; JONES, 2015; LIVINGSTON *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2008). Essa relação bidirecional pode ser interpretada como um ciclo vicioso e atribuível a mecanismos fisiopatológicos complexos e multifatoriais (CARRAGETA *et al.*, 2019).

A Deficiência de Testosterona, dentre outras mudanças, induz um aumento na atividade da lipoproteína lipase, resultando em aumento da captação de ácidos graxos e formação de triglicérides (TGL) nos adipócitos, o que acaba estimulando a proliferação e o acúmulo de tecido adiposo, em especial o visceral, explicando o desenvolvimento da obesidade, particularmente obesidade visceral (PIVONELLO *et al.*, 2019).

O acúmulo da gordura visceral aumenta a síntese e a secreção de leptina. Níveis elevados de leptina circulante levam à sua resistência por saturação com consequente diminuição na expressão dos seus receptores. A diminuição da resposta à leptina será então responsável não apenas pela saciedade reduzida, com aumento da ingestão de alimentos e acúmulo de energia, mas também pela interrupção do eixo hipotálamo-hipófise-testículo, resultando na diminuição da produção de testosterona. Enquanto a testosterona antagoniza o acúmulo de lipídios no tecido adiposo, os baixos níveis de testosterona resultam na perda desse sinal inibitório, o que resulta em maior acúmulo de gordura (CARRAGETA *et al.*, 2019).

A obesidade, por sua vez, interrompe diretamente o eixo hipotálamo-hipófise-testículo e reduz ainda mais os níveis de testosterona. A obesidade está associada à resistência periférica e central à insulina e à produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF e IL-6) nos adipócitos, além de liberação de endocanabinóides pelo sistema

nervoso central, outras potenciais explicações da disfunção do eixo endócrino hipotalâmico-hipofisário apresentada (BOSELLO; VANZO, 2019). Essa disfunção compreende também ausência de mecanismo compensatório, não há aumento secundário do LH (WU *et al.*, 2008).

Este complexo ciclo vicioso se retroalimenta: a testosterona baixa leva ao aumento da obesidade, ao tempo que a obesidade mantém condições que levam a baixa testosterona.

As evidências sugerem que os efeitos da obesidade nas concentrações de testosterona parecem ser mais substanciais do que os efeitos da baixa testosterona na adiposidade (GROSSMANN, 2018; KELLY; JONES, 2015; ZITZMANN, 2009). O tecido adiposo tem sido considerado um “órgão” com papel significativo na homeostase metabólica, além de estar envolvido na gênese e manutenção de atividade inflamatória (ZAMBONI *et al.*, 2021).

O papel da obesidade como causa da baixa testosterona é reiterado na definição de Male Obesity-related Secondary Hypogonadism (MOSH), ou Hipogonadismo Masculino Secundário relacionado à Obesidade, todavia esta definição carece de dados científicos mais consistentes. Alguns estudos sugerem taxas de prevalência tão altas quanto 45-57,5%. Discute-se o quanto essa aparente superestimativa de MOSH decorra da imprecisão e variabilidade dos métodos de dosagens de andrógenos, como também de avaliações equivocadas de características clínicas atribuídas ao hipogonadismo (especialmente a função erétil e a libido), dado a certa subjetividade na avaliação destes parâmetros (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

Mulligan e colaboradores, em estudo que avaliaram 2165 homens com idade média de 60 anos, demonstraram um risco de Deficiência de Testosterona 2.38 vezes maior nos obesos (MULLIGAN *et al.*, 2006).

O *HERITAGE Family Study*, que estudou homens mais jovens, com idade máxima de 60 anos, também mostrou associação de Deficiência de Testosterona e obesidade, para todas as faixas etárias avaliadas (COUILLARD *et al.*, 2000).

No EMAS, onde o hipogonadismo foi definido pela associação de 3 critérios clínicos associados a diminuição hormonal, aqueles que fecharam os critérios eram mais obesos (TAJAR *et al.*, 2012).

Na população idosa, obesidade é condição pouco estudada, subdiagnosticada e até mesmo controversa.

Os estudos epidemiológicos são limitados, alguns estudos mostram que, no

idoso, a associação obesidade e risco de mortalidade seria menos crucial.

Apesar de existir muitas críticas quanto aos vieses nestas interpretações, em alguns cenários, atribui-se a obesidade uma condição protetora para alguns desfechos negativos como a doença coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e insuficiência renal crônica.

Esse fenômeno que contaria o entendimento geral é conhecido como o “paradoxo da obesidade no envelhecimento” (BOSELLO; VANZO, 2019).

Ainda no contexto do envelhecimento, a obesidade sarcopênica, caracterizada por diminuição de massa e força muscular, associada a excesso de gordura também merece atenção (MCKEE *et al.*, 2017). Aqui, o papel negativo da obesidade é incontestado e a DT está fortemente associada a obesidade sarcopênica (BOSELLO; VANZO, 2019; MCKEE *et al.*, 2017).

Em todos cenários, a obesidade é um fator claro de confusão por afetar diretamente os níveis de testosterona, os efeitos do ganho de peso superdimensionando o que poderia parecer um efeito do envelhecimento (KAUFMAN *et al.*, 2019).

A obesidade é um dos pilares da Síndrome Metabólica. Apesar de podermos ter o diagnóstico de Síndrome Metabólica em pacientes magros, a obesidade tem papel importante na gênese e manutenção da condição.

A Síndrome Metabólica é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco metabólicos e cardiovasculares. Usualmente está relacionada à deposição central de gordura e à resistência à insulina. As raízes da Síndrome Metabólica são o sobrepeso/obesidade, a inatividade física, além de fatores genéticos. A National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) formulou definições para a SM que têm sido as mais utilizadas na prática clínica. Utiliza dados clínicos e laboratoriais que podem ser facilmente obtidos. A presença de 3 dos 5 fatores de risco é o bastante para o diagnóstico da SM: obesidade abdominal aferida pela Circunferência Abdominal (CA) em homens >102 cm e mulheres >88 cm; triglicérides ≥ 150 mg/dL; High Density Lipoprotein (HDL) Colesterol em homens <40 mg/dL mulheres <50 mg/dL; Pressão Arterial (PA) ≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg; Glicemia de jejum (GLI) ≥ 110 mg/dL (LIPSY, 2003).

Estudos clássicos demonstraram a associação da Síndrome Metabólica com a Deficiência de Testosterona.

Laakson e colaboradores estudaram 651 homens com menos de 60 anos com SM, acompanhados ao longo de 11 anos e estes apresentaram um risco de 2,6 vezes maior de desenvolver deficiência de testosterona (LAAKSONEN *et al.*, 2005).

Resultado similar foi observado em outro estudo com 864 homens com idade média de 52 anos: homens obesos com Síndrome Metabólica, particularmente aqueles com obesidade grave, tiveram diminuição significativa dos níveis de testosterona, em comparação com homens saudáveis (KAPLAN; MEEHAN; SHAH, 2006). Um quarto dos homens com idade entre 20 e 59 anos tiveram baixa testosterona e Síndrome Metabólica e uma cintura abdominal elevada aumentou o risco de baixa testosterona seis vezes nesse grupo. (GLEICHER *et al.*, 2020).

A DT tem se mostrado como um possível marcador de conversão para Síndrome Metabólica. No Massachusetts Male Aging Study que analisou 950 homens sem SM, os não obesos com testosterona baixa tiveram maior chance de conversão posterior para Síndrome Metabólica (KUPELIAN *et al.*, 2006).

A SHBG (proteína ligadora de hormônios sexuais) é um confundidor referido com frequência, em virtude da associação independente com Síndrome Metabólica. Quando a associação entre testosterona total e SM foi ajustada para SHBG, concluiu-se que não a testosterona total, mas a SHBG que esteve independentemente associada ao risco de Síndrome Metabólica (BHASIN *et al.*, 2010).

Outra questão ainda não respondida, especialmente na população idosa, é de quanto a obesidade em homens reduz o nível de testosterona livre, a testosterona biodisponível. A obesidade e o ganho de peso estão associados a níveis mais elevados de insulina, que suprimem a produção hepática de SHBG. Em contraste, o envelhecimento está associado a níveis mais elevados de SHBG (MOHR *et al.*, 2006).

Estudos demonstraram que a associação entre Síndrome Metabólica e risco de mortalidade não parece estar relacionada ao número dos componentes da Síndrome Metabólica que uma pessoa exhibe, assim como as possíveis diferenças entre homens e mulheres na prevalência das várias combinações de componentes da síndrome metabólica foram amplamente abolidas em adultos mais velhos (KUK; ARDERN, 2010).

Adicionalmente obesidade e diabetes mellitus tem aparente efeito aditivo na baixa testosterona, 1/3 dos homens com obesidade, DM ou Síndrome Metabólica tem alteração dos níveis dos androgênios (DHINDSA *et al.*, 2018). Diabéticos obesos tem menor testosterona que os diabéticos magros (MOHAMED-KHIER *et al.*, 2021). Um novo termo tem surgido na literatura que é a Diabesidade ("Diabesity"), junção de

diabetes mellitus e obesidade (DHINDSA *et al.*, 2018).

Importante ressaltar que apesar das associações descritas, ainda não está claro se os níveis baixos de testosterona são apenas um biomarcador em vez de um verdadeiro fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos (LAPAUW; KAUFMAN, 2020).

3.8 Rastreamento da Deficiência de Testosterona

A despeito do conceito que a Deficiência de Testosterona talvez seja um biomarcador de saúde, dada sua associação consistente a fatores de risco cardiovascular e distúrbios metabólicos, a dosagem da testosterona em indivíduos assintomáticos (rastreamento) é controversa na literatura.

A “*Endocrine Society*”, que engloba 10 comitês nos Estados Unidos, posiciona-se de modo contrário e argumenta não haver evidências suficientemente fortes que fundamentem exames de rastreamento com dosagem de testosterona na população geral. Recomenda que seja feita apenas em vigência de sintomas sugestivos (BHASIN *et al.*, 2018).

Tal recomendação torna-se questionável e com peculiaridades na população idosa pois, como apresentado, os sintomas atribuídos a DT são bastante prevalentes e pouco específicos, e sujeitos a abordagens e interpretações distintas pelos profissionais envolvidos nesse atendimento (ZITZMANN; FABER; NIESCHLAG, 2006).

Recentemente tem-se percebido um movimento em sentido inverso, por maior testagem, possivelmente decorrente do maior número de publicações reiterando a associação de DT à maior risco metabólico e de maior morbimortalidade nesses pacientes por causas diversas (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; LAOUALI *et al.*, 2018; LOPEZ *et al.*, 2018).

Em 2018, a partir de dados dos níveis de testosterona obtidos em 9 094 homens no Reino Unido, com idades entre 18 e 98 anos, avaliados por um período de 10 anos (2005 a 2015), identificou-se 21,2% de homens potencialmente hipogonádicos. A partir desse achado foi recomendado ao sistema primário de saúde britânico que fizesse esse rastreamento anualmente (LIVINGSTON *et al.*, 2018).

Esse mesmo estudo identificou que homens com situação socioeconômica mais vantajosa dosam a testosterona com maior frequência, e indica que a “vantagem social” possibilita que os homens procurem mais aconselhamento em relação aos

sintomas compatíveis com Deficiência de Testosterona.

Essas são reflexões de pesquisadores britânicos que não vivenciam o mínimo da malfadada desigualdade social brasileira, onde o binômio saúde-doença muitas vezes é mais bem representada pelo binômio saúde-pobreza, pelas iniquidades, injustiças e desigualdades de acesso à saúde dos diversos segmentos sociais em vulnerabilidade social.

De modo mais consensual, tem sido proposto que todo homem com fatores de risco metabólico, como Obesidade e Síndrome Metabólica, seja testado para a testosterona, devido à alta prevalência de hipogonadismo nessa população (DHINDSA *et al.*, 2018; FUGH-BERMAN, 2015).

A Sociedade Internacional para Medicina Sexual (ISSM) recomenda triagem para todos os homens com obesidade, diabetes mellitus ou Síndrome Metabólica, enquanto a Sociedade Britânica de Medicina Sexual (BSSM) recomenda triar homens diabéticos ou obesos Índice de Massa Corporal (IMC) >30 ou circunferência abdominal >102 cm) (AL-SHAREFI; QUINTON, 2020).

Entende-se que as dosagens hormonais podem ser bastante úteis no esclarecimento de queixas inespecíficas, o que por si já é muito importante na prática clínica geriátrica.

Permite definir prioridades como também funciona como reforçador no combate aos fatores de risco já mencionados, como a obesidade e a Síndrome Metabólica. Na impossibilidade da dosagem, dentre outros aspectos por questões econômicas, talvez se faça útil instrumentos que possibilitem identificar aqueles com maior probabilidade de DT.

Alguns questionários têm sido recomendados nessa análise decisória, porém com uso pouco difundido na atenção geriátrica.

Uma grande revisão sobre esse tópico demonstrou, de forma convincente, que o uso generalizado de questionários como ferramentas de triagem deve ser desencorajado, pela baixa especificidade e sensibilidade desses instrumentos (KAUFMAN; VERMEULEN, 2005).

Outra crítica reiterada quanto à aplicação de ferramentas padronizadas baseadas em perguntas para detectar baixos níveis de testosterona, uma vez que eles podem ser medidos em laboratório, de maneira definitiva, a despeito de custos agregados (ZITZMANN; FABER; NIESCHLAG, 2006). De fato, é um exame fácil de ser realizado e seu custo em 2021, em torno de 30 reais (aproximadamente 3% do salário-mínimo vigente em no país, nesse momento).

Entretanto, quando se fala em saúde pública, e especialmente nos países em desenvolvimento, onde qualquer custo adicional pode ser ainda mais impeditivo, ferramentas que possam ajudar na detecção precoce ou identificar indivíduos de maior risco, são bem-vindas.

Na busca de um preditor da DT, o grupo UroS desenvolveu um nomograma para detecção de Deficiência de Testosterona (MetS-Nomogram), em amostra de homens de meia idade, a partir da combinação dos componentes da Síndrome Metabólica.

O instrumento (MetS-Nomogram) apresentou uma acurácia de 73% na população de homens de meia idade, bastante superior aos questionários disponíveis. Tal nomograma ainda não foi validado na população de idosos (NOVAES *et al.*, 2018).

A compreensão destes aspectos nesta população talvez colabore para implantação de políticas públicas mais inclusivas e na melhoria dos cuidados da população geriátrica em nosso meio.

3.9 Controvérsias sobre a Reposição Hormonal

A reposição de testosterona, particularmente nos idosos, é controversa, com potenciais efeitos colaterais e com prescrição rotineira não recomendada, o que torna a discussão quanto a pertinência da dosagem ainda mais intrigante (BHASIN *et al.*, 2018).

O raciocínio intuitivo é que ao se detectar alguma anormalidade nas dosagens hormonais, pensar no tratamento em busca do restabelecimento ao status normal, não só dos níveis laboratoriais, mas com a expectativa principal de melhora clínica nos “endpoints” funcionais e seus potenciais benefícios.

A reposição da testosterona sabidamente melhora a libido, aumenta a massa muscular e diminui a massa gordurosa (SNYDER *et al.*, 2018).

Nos idosos a melhora almejada de vitalidade e funcionalidade é controversa: o ganho de massa magra não se acompanha de benefício funcional (SNYDER *et al.*, 2016).

A ausência de melhora da funcionalidade com a reposição limita sua prescrição em idosos, mesmo nos sarcopênicos, onde esperaríamos melhora de rendimento global.

A terapia com testosterona tem propriedades de imunorregulação negativa e

de reduzir a inflamação sistêmica, melhorando a sensibilidade à insulina e leptina e, assim, inúmeros parâmetros de obesidade e SM (LEISEGANG; HENKEL; AGARWAL, 2019). Por outro lado, até o momento, não há indicação do uso da testosterona para tratamento da obesidade ou da Síndrome Metabólica (LAPAUW; KAUFMAN, 2020).

Contraria a ideia de uma reposição mais liberal, um possível aumento de risco cardiovascular (CORONA *et al.*, 2020).

O “The Testosterone in Older Men (TOM) trial”, que estudou idosos frágeis, com média de idade de 74 anos em reposição hormonal foi descontinuado sem demonstrar benefícios, pelo aumento do risco cardiovascular observado no braço em tratamento com testosterona (BASARIA *et al.*, 2010).

A Agência Americana que regula o uso de medicamentos, o FDA, exige, desde 2015, alerta em bula para reposição de testosterona sobre possível aumento de risco cardiovascular, especialmente infarto e acidente vascular cerebral (CORONA *et al.*, 2020).

As evidências que mostraram um possível efeito deletério cardiovascular adviram de estudos com amostras pequenas e com pouco poder. Reside neste aspecto a principal crítica dos defensores da reposição mais liberal e sistemática. (CORONA *et al.*, 2020). Encontra-se em andamento, com data estimada de término em junho de 2022, um estudo multicêntrico para investigar o risco cardiovascular da reposição hormonal em longo prazo e que talvez possa dirimir essa dúvida. (CLINICALTRIALS, 2021).

Outra preocupação do uso decorre ação da testosterona na próstata e de possível aumento do risco de câncer próstata (DAVIDSON; MORGENTALER, 2016).

As evidências acumuladas até o momento não indicam nenhum risco significativo decorrente da reposição hormonal. No entanto, nenhum dos estudos pode excluir definitivamente riscos de eventos adversos do uso prolongado (CORONA *et al.*, 2020). Outra observação relevante é que os pacientes com Antígeno Prostático Específico (PSA) elevado ou antecedente de doença da próstata são usualmente excluídos dos trials (CORONA *et al.*, 2020). Há uma percepção crescente que a reposição não agregue maiores riscos, mas essa lacuna científica não foi devidamente dirimida. Outros possíveis efeitos colaterais associam-se a reposição hormonal, dentre os quais: hepatotoxicidade, tromboembolismo, policitemia, apnéia do sono e ginecomastia (TSAMETIS; ISIDORI, 2018). Aqueles que defendem uma conduta mais conservadora apegam-se nestes achados.

O Testosterona Trial (TTrials), uma síntese dos resultados de um conjunto de

sete ensaios duplo-cegos placebo controlados (para 7 diferentes desfechos, expostos a seguir), em 788 idosos com idade média de 72 anos para determinar a eficácia do incremento de testosterona em sujeitos com DT esclarece muitos dos riscos e benefícios da reposição em idosos (SNYDER *et al.*, 2018).

A reposição da testosterona aumentou a atividade sexual, o desejo sexual e a função erétil. No teste de função física, a testosterona não aumentou a distância percorrida em 6 minutos em homens cuja velocidade de caminhada era lenta. No teste de vitalidade, a testosterona não aumentou a energia. No teste da função cognitiva, a testosterona não melhorou a função cognitiva. No teste de anemia, a testosterona aumentou a hemoglobina. Na função óssea, a testosterona aumentou a densidade mineral óssea volumétrica e a força estimada da coluna vertebral e do quadril. No cardiovascular, a testosterona aumentou o volume da placa não calcificada da artéria coronária, avaliada por angiografia tomográfica computadorizada. Não houve eventos adversos cardiovasculares ou da próstata maiores que o placebo (SNYDER *et al.*, 2018).

Resumidamente, a resposta na função sexual foi positiva, como esperada, mas o resultado na função física e vitalidade não teve dados animadores, além de que o aumento da placa coronariana foi preocupante, apesar do número de indivíduos analisados não permitir extrapolação dos seus resultados. Ainda são dados frustrantes sobre o tratamento em idosos que nos faz desejar novos TTriaIs, com maior número de indivíduos e de tempo de seguimento. Sabemos o quão difícil é essa execução assim como o gasto financeiro, que no TTriaIs foi de 50 milhões de dólares.

A reposição de testosterona é controversa, pois a despeito dos benefícios postulados e da incontestável melhora nos sintomas relacionados à sexualidade, os efeitos colaterais, mesmo que relativamente poucos, por vezes são significativos. Os principais guidelines posicionam-se contra a reposição de testosterona baseado apenas nos seus níveis séricos, devendo cada prescrição ser individualizada pesando riscos x benefícios (AL-SHAREFI; QUINTON, 2020; BHASIN *et al.*, 2018; MULHALL *et al.*, 2018; SALONIA *et al.*, 2021).

Esses dados reforçam ainda mais a importância das ações preventivas para manutenção da testosterona e impulsiona a busca pela melhor compreensão do assunto.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Vulnerabilidade em saúde no contexto do envelhecimento

A melhor compreensão do tema na nossa dissertação inclui a tentativa de caracterização do fenômeno de saúde e doença pela descrição das populações de acordo com determinadas características e associações. Afinal, é este um dos preceitos da epidemiologia clínica, um dos pilares da saúde coletiva (PAIM; ALMEIDA-FILHO, 2016).

Nesse contexto, não podemos deixar de abarcar o conceito de “vulnerabilidade” em saúde, termo que, de maneira contemporânea, vem superando o conceito de risco como nova proposta da saúde coletiva (AYRES *et al.*, 2006).

O termo vulnerabilidade tem sido empregado para designar as suscetibilidades das pessoas a problemas e danos à saúde (BERTOLOZZI *et al.*, 2009). Há aplicabilidade deste termo em diferentes áreas do conhecimento, inclusive por órgãos internacionais e governamentais para análise da relação entre o processo saúde-doença e as condições de vida das populações (DIMENSTEIN; CIRILO NETO, 2020).

O conceito de vulnerabilidade pode ser entendido por três dimensões interdependentes: vulnerabilidade individual, vulnerabilidade social e vulnerabilidade programática (AYRES *et al.*, 2006)

A individual compreende os aspectos biológicos, emocionais, cognitivos, atitudinais e referentes às relações sociais. A social é caracterizada por aspectos culturais, sociais e econômicos que determinam as oportunidades de acesso a bens e serviços. A programática refere-se aos recursos sociais necessários para a proteção do indivíduo a riscos à integridade e ao bem-estar físico, psicológico e social, compreende também a avaliação dos programas para responder ao controle de enfermidades, além do grau e qualidade de compromisso das instituições, dos recursos, da gerência e do monitoramento dos programas nos diferentes níveis de atenção (AYRES *et al.*, 2006; RODRIGUES; NERI, 2012).

O grau de vulnerabilidade submete-se a uma série de combinações dos elementos presentes nos domínios físico, social e programático tanto no momento atual, bem como nas experiências relativas a cada um deles no passado, e como os indivíduos lidam com as facilidades e dificuldades da vida (BARBOSA; OLIVEIRA; FERNANDES, 2019).

A população idosa encaixa-se no conceito de vulnerabilidade em todas suas dimensões, portanto um grupo com maior suscetibilidade ao agravamento de doenças, desenvolvimento de complicações, além de maior mortalidade.

O envelhecimento implica em aumento do risco para o desenvolvimento de vulnerabilidades de natureza biológica, socioeconômica e psicossocial, em virtude do declínio biológico típico da senescência, o qual interage com processos socioculturais, com os efeitos cumulativos de condições deficitárias de educação, renda e saúde ao longo da vida e com as condições do estilo de vida atual. Em maior ou menor grau, aspectos individuais, coletivos, contextuais e históricos das experiências de desenvolvimento e de envelhecimento, geram possibilidades de adoecimento e dificuldades de acesso aos recursos de proteção disponíveis na sociedade (RODRIGUES; NERI, 2012).

Embora a senescência possa ser compreendida como um processo não patológico, há uma inevitável diminuição progressiva da reserva funcional, que em condições de sobrecarga e na vigência de complicações físicas ou emocionais, favorece a instalação de quadros patológicos crônicos, caracterizando, dessa forma, a senilidade, que pode favorecer a vulnerabilidade (RODRIGUES; NERI, 2012).

É fundamental identificar condicionantes e determinantes do processo saúde/doença nos idosos, em particular no que tange à capacidade funcional, a qual é dimensionada em termos de habilidade, independência e capacidade para realizar determinadas tarefas cotidianas relativas ao cuidado pessoal e a proteção. O desempenho funcional nas atividades básicas e instrumentais da vida diária tem sido um parâmetro amplamente aceito e reconhecido para avaliação da capacidade funcional. A perda da funcionalidade contribui significativamente para o comprometimento da qualidade de vida da pessoa idosa, de seus familiares e cuidadores (BARBOSA; OLIVEIRA; FERNANDES, 2019).

Pessoas idosas experimentam sentimento de vulnerabilidade devido ao declínio na saúde física e ou mental. Fatores como a deterioração da saúde, diminuição dos sentidos, déficits cognitivos, declínio psicológico, episódios recorrentes de quedas e fragilidade, estiveram fortemente relacionados. A presença ou a ausência de problemas físicos, psicológicos ou sociais influenciam portanto na qualidade de vida e na percepção de saúde (BROCKLEHURST; LAURENSEN, 2008; SARVIMÄKI; STENBOCK-HULT, 2016).

Nas reflexões sobre a vulnerabilidade em idosos alinha-se o grande número de idosos com analfabetismo, concomitância de doenças crônicas, baixos rendimentos, isolamento, solidão e escassez de redes de suporte sociais eficientes (ALTEROVITZ; MENDELSON, 2013; DE BRITO *et al.*, 2018). Idosos residentes em bairros socialmente vulneráveis apresentam um significativo comprometimento funcional, devido aos baixos salários, reduzida escolaridade, menor participação na comunidade e insatisfação com a vida social (AN; XIANG, 2015; BARBOSA; OLIVEIRA; FERNANDES, 2019).

Apesar de não especificados neste trabalho, estes diversos fatores deverão sempre estar na perspectiva das análises dos diferentes estudos envolvendo idosos.

Na abordagem da velhice na perspectiva de gênero, dentre os homens, que foi nossa população estudada, a velhice, como fenômeno universal, pode significar “aposentadoria”, “dependência”, “doença” e “finitude”. Alguns idosos consideram a velhice um fenômeno “ameaçador” para sua corporeidade, por isso, amedronta (FERNANDES; GARCIA, 2010).

A obesidade, outro importante tema estudado nessa dissertação, também merece ser debatida a partir do construto da vulnerabilidade.

A obesidade é uma epidemia e seus indicadores antropométricos estão consistentemente associados a maior vulnerabilidade social (FREITAS; MORAES, 2016).

O que parece um paradoxo (obesidade e vulnerabilidade social) é principalmente justificado pela insegurança alimentar, quando o acesso e a disponibilidade de alimentos são escassos. As escalas de insegurança abrangem situações de alimentação de má qualidade devido quantidade e qualidade adequadas, até a fome em larga escala. A situação pode ser crônica ou transitória e o acesso pode ser limitado a algum momento do ano, devido à falta de dinheiro e outros recursos. Se uma família não tem acesso regular e permanente à alimentação, ela está em situação de insegurança alimentar. A troca da qualidade dos alimentos com o objetivo de otimizar os recursos financeiros é muito comum nas famílias de baixa renda, e uma das consequências é a obesidade (BROWN *et al.*, 2019; DHURANDHAR, 2016).

A insegurança alimentar é uma grande preocupação de saúde pública, acomete 11,8% das famílias do país mais rico do mundo, que são os Estados Unidos (BROWN *et al.*, 2019). Nos países em desenvolvimento os dados são ainda mais preocupantes, como os dados do Brasil: resultados de um inquérito recente mostrou que menos da

metade dos domicílios brasileiros (44,8%) tinha seus(suas) moradores(as) em segurança alimentar (TITTONELL *et al.*, 2021).

A questão alimentar é ponto crítico também um maior risco de Deficiência de Testosterona, isoladamente: há associação descrita entre o consumo de dieta com maior ingestão de gordura saturada e carboidratos refinados, que tem sido chamada de dieta pró- inflamatória, associada a menor ingestão de frutas e vegetais frescos (ZHANG *et al.*, 2021).

Há diversas teorias que tentam explicar essa associação: a teoria de que esses “alimentos inflamatórios” estimulem as citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, IL-1b e fator de necrose tumoral- α que podem modular o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal para inibir a secreção de testosterona; há a teoria recentemente proposta de “Gelding” (endotoxina intestinal que leva a um declínio da função gonadal), que sugere que uma dieta rica em calorias e gorduras quebre a integridade da barreira mucosa intestinal e resulte em endotoxemia metabólica, um estado pró-inflamatório e consequente hipogonadismo (KELTON *et al.*, 2018); e ainda há a teoria do aumento da prevalência de “Leaky gut”, ou intestino permeável, onde um grau leve de inflamação intestinal possibilita entrada dos alimentos inflamatórios (ZHANG *et al.*, 2021).

A vulnerabilidade social também repercute em menor tempo de atividade física, com desfecho para a obesidade (AN; XIANG, 2015).

Há sempre que se atentar para as questões da inatividade física e hábito alimentar relacionados à obesidade e há autores que consideram a obesidade como doença de “contágio social” (EJIMA; AIHARA; NISHIURA, 2013; HUANG *et al.*, 2016).

Valendo-se da impossibilidade de restringir a gênese de processos à questão da ausência ou insuficiência de renda, a vulnerabilidade vem se delineando como categoria que equaciona mais amplamente a problemática, como parâmetro de reflexão e atuação para políticas públicas (DO CARMO; GUIZARDI, 2018).

Em um contexto bastante atual, não se pode deixar de citar a pandemia do COVID 19, que realçou de maneira pungente as iniquidades sociais e realçou a vulnerabilidade do segmento idoso sobremaneira, com mortalidade catastrófica que chegou a mudar os indicadores sociais, como diminuição da expectativa de vida dos brasileiros em quase dois anos desde início da pandemia (CASTRO *et al.*, 2021).

Ser idoso no contexto da pandemia envolve vulnerabilidade não só no maior risco de adoecer da doença, como vulnerabilidade social pelas consequências do isolamento social e todas suas repercussões envolvidas (CHEN *et al.*, 2021).

Afora o contexto da pandemia, o envelhecimento por si só favorece a busca acentuada por serviços de saúde. As queixas para obtenção de consultas médicas lamentavelmente caminham neste mesmo sentido. Estudos demonstram que ainda há uma parcela significativa de pessoas idosas que não realizam acompanhamento médico regularmente, dada à ineficiência de atendimento próximo de sua residência e à distância dos grandes centros de referência (BARBOSA; OLIVEIRA; FERNANDES, 2019).

O perfil socioeconômico exerce influência na busca por tais serviços. Os idosos mais envelhecidos e com menor nível de escolaridade, demonstraram menor busca pelos serviços de saúde. Ademais, tratamentos prolongados, efeitos colaterais das drogas e o próprio desconhecimento sobre a evolução da doença interferem na motivação das pessoas em busca ao atendimento qualificado (BRAGA *et al.*, 2010).

Esses dados certamente devem ser considerados ao se avaliar a amostragem ambulatorial deste trabalho.

Ressalta-se que a maioria dos serviços de saúde ainda são pautados em práticas curativistas, com baixa ênfase nas condições crônicas e nas necessidades específicas advindas com o envelhecimento. Verifica-se a violação dos direitos da população idosa através da omissão do Estado na oferta e na avaliação de instituições que oferecem assistência, assim como a falta de capacitação dos profissionais de saúde para orientar o idoso e seu cuidador. Logo, é necessário avaliar periodicamente a integralidade e a equidade das ações, assim como o acesso aos serviços, à qualidade destes e à existência de equipes multidisciplinares, dirimindo a vulnerabilidade programática na população assistida (AYRES *et al.*, 2006).

É essencial associar a vulnerabilidade também à precariedade no acesso à garantia de direitos e proteção social que caracteriza a ocorrência de incertezas e inseguranças e o frágil ou nulo acesso a serviços e recursos para a manutenção da vida com qualidade em idosos (DO CARMO; GUIZARDI, 2018).

Embora o termo “vulnerabilidade” seja amplamente utilizado em diversas disciplinas, sobretudo na Saúde Coletiva, ainda é incipiente as produções científicas no âmbito da Saúde do Idoso, principalmente a nível nacional (BARBOSA; OLIVEIRA; FERNANDES, 2019). O conceito da vulnerabilidade, definido como o indivíduo que

não necessariamente sofrerá danos, mas apresenta-se mais suscetível, visto que possui desvantagens significativas, repercute sobretudo na qualidade de vida. Ressalta-se que o estado de vulnerabilidade associa-se a situações e contextos individuais e, sobretudo, coletivos (DO CARMO; GUIZARDI, 2018).

A aceção da vulnerabilidade como parâmetro de reflexão e atuação implica o reconhecimento da concomitância de fatores éticos, políticos e técnicos contornando a incidência de riscos nos territórios e a capacidade humana para o seu enfrentamento.

A vulnerabilidade do grupo de idosos deve ecoar em todos os atuais planejamentos de saúde, incluindo planejamento nacional, com constantes reformulações e adaptações na Política de Saúde do Idoso, com políticas mais condizentes com a realidade, assim como planejamento mundial. É salutar o empenho da Organização das Nações Unidas que declarou essa década (2020-2030) como a Década do Envelhecimento Saudável, demandando ações em vários níveis e áreas.

O idoso possui características peculiares quanto à apresentação, instalação e desfecho dos agravos em saúde, traduzidas pela maior vulnerabilidade, necessitando de fato de intervenções multidimensionais e multissetoriais com foco no cuidado e prevenção (BRASIL, 2014).

A proximidade com os idosos faz parte da rotina diária da pesquisadora que vivencia de perto a problemática da vulnerabilidade e enxerga a possibilidade de mudanças nesse paradigma, o que certamente só ocorrerão com construção de novas políticas públicas. A compreensão dos fatores envolvidos facilitará a construção de novas abordagens.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

- Avaliar aspectos epidemiológicos da Deficiência de Testosterona em homens idosos na região metropolitana de Feira de Santana/BA.

5.2 Objetivos específicos

- Avaliar as prevalências da Deficiência de Testosterona nos idosos em geral e nos subgrupos, e compará-las a homens de meia idade.
- Avaliar a associação entre DT e Síndrome Metabólica.
- Avaliar a associação entre DT e os componentes da Síndrome Metabólica.
- Validar um nomograma desenvolvido a partir da combinação dos componentes da Síndrome Metabólica para predição de DT na população idosa.

6 MÉTODOS

6.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo com abordagem quantitativa, do tipo exploratória, de corte transversal/seccional. Foram analisados dados de homens idosos com idade acima de 65 anos avaliados em um Serviço de Urologia em Feira de Santana, no período de 2014 a 2020.

Dados de homens de meia idade, entre 45 e 64 anos, colhidos no mesmo serviço, foram utilizados como parâmetro de comparação.

6.2 Procedimentos e instrumentos para coleta de dados

Trata-se de um estudo transversal, observacional realizado a partir de um banco de dados construído com informações clínicas e laboratoriais, prospectivamente coletadas em atendimentos clínicos de rotina realizado de setembro de 2014 até março de 2020.

Neste banco constam as informações: idade, presença de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), circunferência abdominal, níveis de glicose e do perfil lipídico, e os valores dos níveis séricos de testosterona. Foram considerados com Deficiência de Testosterona sujeitos com Testosterona Total inferior a 300 ng/dL, conforme preconizado na literatura (BHASIN *et al.*, 2018; MULHALL *et al.*, 2018).

O diagnóstico da Síndrome Metabólica foi realizado de acordo com os critérios padronizados pela NECP-ATP III (GRUNDY *et al.*, 2005; LIPSY, 2003), a partir da presença de três ou mais dos componentes descritos no quadro a seguir.

Quadro 2: Critérios de diagnóstico da Síndrome Metabólica (NCEP-ATPIII)

COMPONENTES	NÍVEIS DE REFERÊNCIA
Obesidade abdominal por meio da circunferência abdominal	Circunferência Abdominal > 102 cm
Triglicerídeos	≥150 mg/dL
HDL Colesterol	Homens <40 mg/dL
Pressão arterial	≥130 mmHg ou ≥ 85mmHg ou uso de anti-hipertensivo
Glicemia de jejum	≥100 mg/dL ou uso de hipoglicemiantes

Fonte: Adaptado de Grundy *et al* (2015).

Em relação à obesidade, além da avaliação dicotômica, presença ou ausência pelo critério da NCEP, avaliamos diferentes pontos de corte de circunferências abdominais e associação com a DT: <94 cm, de 94 a 102 cm, de 103 a 109, e ≥110 cm; estes números provêm de estudos que associam as diferentes circunferências a diferentes desfechos.

Nomograma

O modelo a ser validado foi descrito inicialmente em trabalho anterior (NOVAES *et al.*, 2018).

Resumidamente, buscou-se avaliar a Deficiência de Testosterona com base num sistema de pontuação gerado a partir de um modelo de regressão logística. Este sistema atribui uma pontuação para cada uma das variáveis preditoras consideradas. Desta forma, é possível gerar um escore totalizando-se as pontuações para cada paciente, sendo que, quanto maior a pontuação, maior será a probabilidade de Deficiência de Testosterona.

O nomograma foi construído a partir do número de componentes da Síndrome Metabólica, sendo atribuído um valor preditivo para cada componente, a saber: aumento da circunferência abdominal =10, TGL alto =6, HDL baixo =4, níveis elevados de Glicose =2 e hipertensão arterial sistêmica 1.

6.3 Análises dos dados

As variáveis quantitativas estão descritas por suas medidas de tendência central (médias ou medianas) e pelas respectivas medidas de dispersão (desvio padrão, variação interquartil ou valores mínimo e máximo), enquanto as nominais ou qualitativas por seus valores absolutos, percentagens e proporções.

Para comparação das diferenças das variáveis contínuas, utilizamos o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney. Na comparação dos dados categóricos, utilizamos os testes de Fisher ou do qui-quadrado e suas variantes.

Razões de Prevalência ou Odds Ratio (OR) foram utilizadas na descrição da magnitude das associações com os respectivos Intervalos de confiança de 95% como medidas de precisão dos resultados.

A Receiver Operating Characteristic (Curva ROC) foi empregada para a avaliação das propriedades diagnósticas do Nomograma.

Modelos de Regressão foram empregados na avaliação da interação entre as associações, ou seja, testosterona e SM, além de testosterona e cada componente isolado da SM.

Resultados com valores de p menores que 0,05 ($p < 0,05$) foram considerados estatisticamente significativos.

Para as análises foram utilizados os programas estatísticos computacionais GraphPad Prism, versão 9.0.2, GraphPad Software, San Diego CA, USA e MedCalc® Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

6.4 Aspectos éticos

Trata-se de estudo aninhado ao projeto “Desenvolvimento e validação de um nomograma para predição de hipogonadismo masculino”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) com parecer número 3.057.301, CAAE 97443018.3.0000.0053 e registrado no CONSEPE sob o número 043/2019.

7. RESULTADOS

População Estudada

Foram estudados 3479 homens com idade mediana de 60[53-69] anos, e divididos em 4 grupos etários. A distribuição está detalhada na (tabela 1).

Tabela 1: Subdivisão dos grupos estudados de acordo com a idade

IDADE (ANOS)	SUBGRUPOS	N (%)
Adultos		
45-64	Homens de Meia-Idade	2168 (62,3%)
Idosos		
65-74	Idosos jovens	805 (23,1%)
75-84	Idosos – idosos	404 (11,6%)
85+	Muito idosos	102 (2,9%)

Fonte: Tiraboschi (2021).

Dados descritivos gerais da amostra estudada

Síndrome Metabólica foi observada em 1148 (32,9%) sujeitos da amostra. As medianas dos componentes metabólicos e a prevalência das disfunções estão detalhados na tabela 2.

Tabela 2: Mediana dos dados gerais da coorte

	Mediana	Disfunção N(%)
Glicemia	96 [88-107]	1350 (38,8%)
Triglicerídeos (TGL)	136 [97-183]	1479 (42,5%)
HDL	45 [39-52]	979 (28,1%)
CA	98 [92-105]	1115 (32,1%)
HAS		1801 (51,8%)

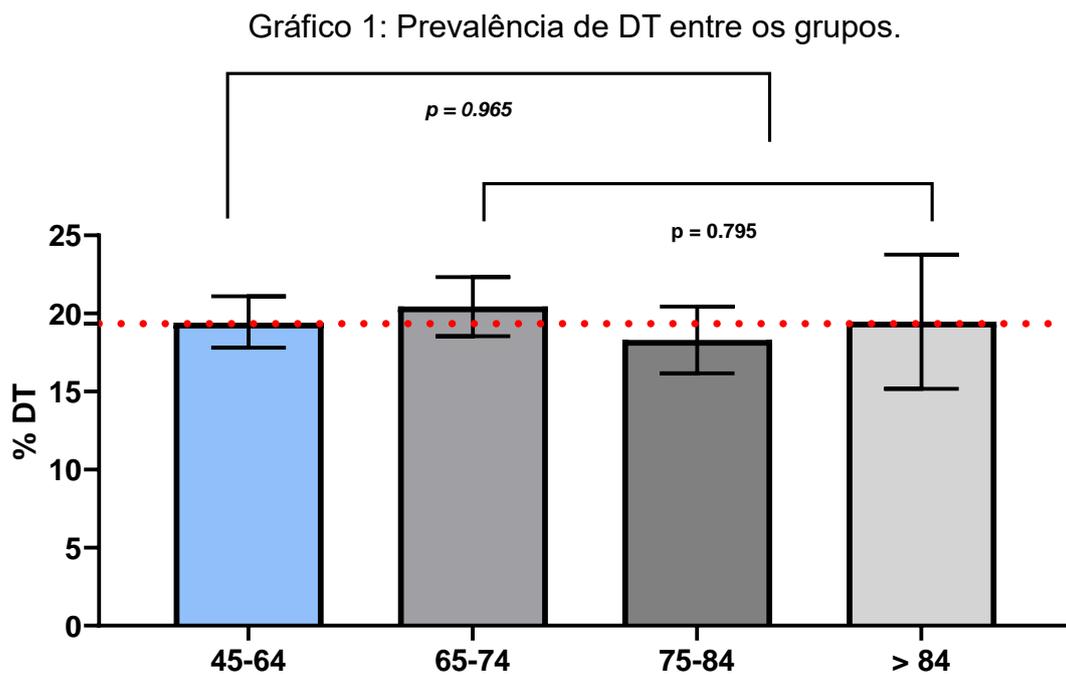
Fonte: Tiraboschi (2021).

Deficiência de Testosterona

A prevalência global de DT foi de 19,34% [IC95%= 18,07-20,69] e não diferiu entre idosos e não idosos ($p=0,965$), nem tampouco entre os grupos de idosos ($p=0,795$) (Gráfico 1).

A idade não diferiu entre aqueles com e sem DT, respectivamente 61 [54-60] e 60 [53-69] anos ($p=0,459$).

A prevalência de DT foi de 19,4% [IC95%= 17,8-21,1] em homens de meia idade, 20% [IC95%= 17,4-23,9] no grupo dos idosos jovens, 18,1% [IC95%= 14,7-22,1] nos idosos-idosos, e de 18,6% [IC95%=12,5-27,3] nos muito idosos.



Fonte: Tiraboschi (2021).

Associação entre componentes da Síndrome Metabólica e Deficiência de Testosterona

A análise de associação entre os componentes da Síndrome Metabólica e a Deficiência de Testosterona foi positiva para todos os componentes, assim como para a Síndrome Metabólica.

A prevalência dos componentes da Síndrome Metabólica nos grupos, a magnitude das associações estimada pela análise univariada, e as interações no modelo multivariado estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3: Associação entre componentes da Síndrome Metabólica e DT

	DT n= 672	%	Sem DT N=2807	%	Univariada Odds Ratio [IC95%]	P	Multivariada Odds Ratio [IC95%]	p
CA >	422	62,8	693	24,7	5,15 [4,30-6,15]	<0,0001	4,09[3,39 - 4,93]	<0,0001
GLI	351	52,2	999	35,5	1,98 [1,67-2,34]	<0,0001	1,39[1,15-1,67]	0,0006
HAS	423	62,9	1378	49,1	1,76 [1,48 -2,09]	<0,0001	1,23[1,01-1,48]	0,0341
TGL	416	61,9	1063	37,8	2,66 [2,24-3,17]	<0,0001	1,90[1,58-2,29]	<0,0001
HDL	262	38,9	717	25,5	1,86 [1,56-2,23]	<0,0001	1,40[1,15-1,69]	0,0006
SMET	395	58,7	753	26,8	3,89 [3,26-4,63]	<0,0001	-	-

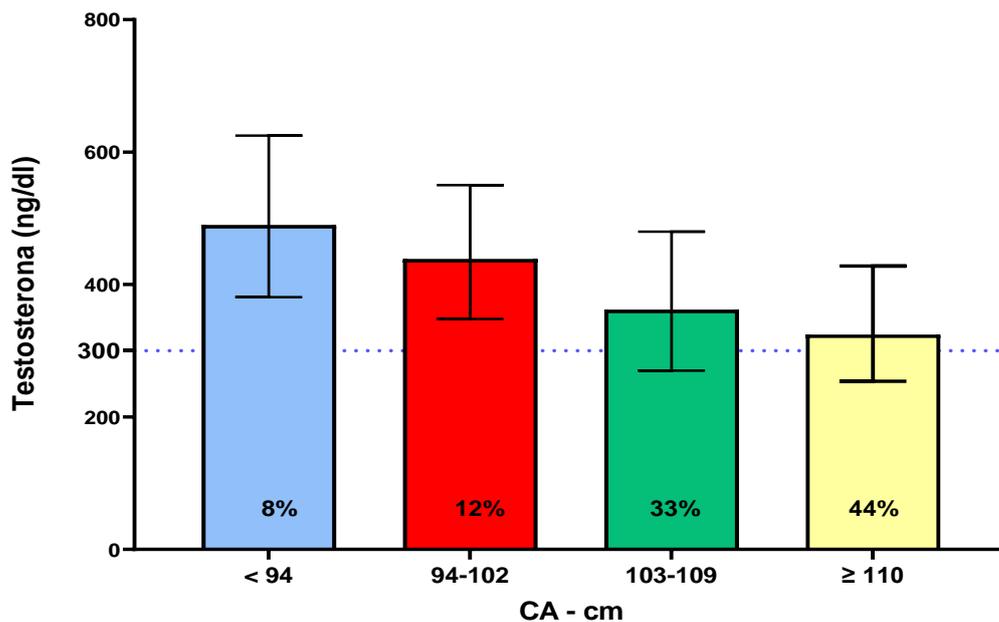
Fonte: Tiraboschi (2021).

Prevalência de Deficiência de Testosterona de acordo com a Circunferência Abdominal

Observamos significativa diminuição dos valores séricos da testosterona ($p < 0,001$), assim como aumento da prevalência de DT ($p < 0,001$) com o aumento da circunferência abdominal.

Os valores séricos da testosterona foram respectivamente de 490 [381-625], 438 [348-550], 362 [270-479] e 324 ng/dL [254-428] e a prevalência de DT foi de 8%, 12%, 33% e 44%, naqueles com CA <94, de 94 a 102, de 103 a 109, e ≥ 110 cm. Tais dados estão ilustrados no gráfico 2.

Gráfico 2: Prevalência de DT de acordo com a Circunferência Abdominal



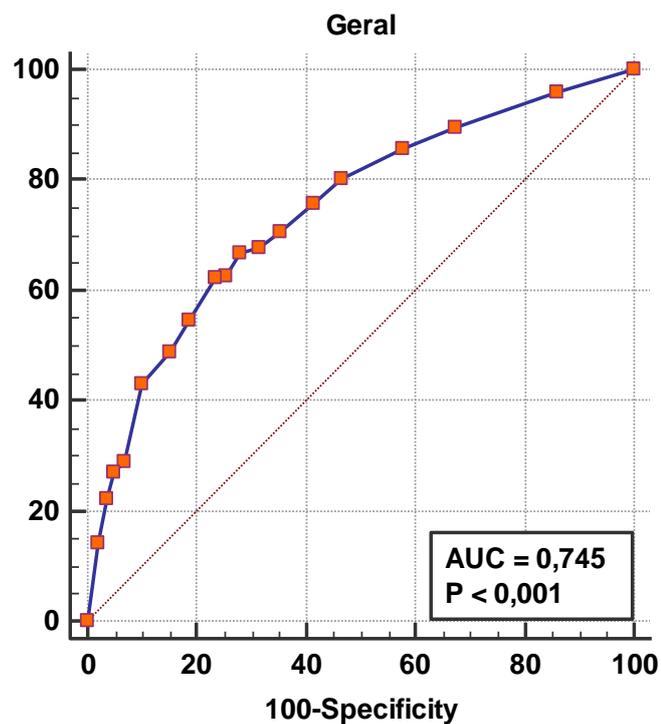
Fonte: Tiraboschi (2021).

Acurácia do Nomograma para prever DT em idosos a partir dos diversos Componentes da Síndrome Metabólica

A acurácia do “MetS Nomograma” em discriminar os idosos com e sem DT estimada pela área sob a Curva ROC foi de 74,5% ($p < 0,001$).

Escore >10 foi o ponto de corte com melhor poder discriminatório com Sensibilidade de 63% e Especificidade de 77%, e Índice de Probabilidade de 2,8.

Gráfico 3 - Curva da acurácia do Nomograma/ Curva ROC



Fonte: Tiraboschi (2021).

8 DISCUSSÃO

A prevalência global de Deficiência de Testosterona foi de 19,34% nesse estudo. Essa prevalência está de acordo com os dados disponíveis da literatura, que sugere uma taxa em volta dos 20% em estudos com critérios semelhantes (quando não são considerados sinais ou sintomas) (ARAUJO *et al.*, 2004; HARMAN *et al.*, 2001; SMITH; FELDMAN; MCKINLAY, 2000; VERMEULEN; KAUFMAN, 2002).

Na ausência desta especificação, há considerável heterogeneidade na prevalência da baixa testosterona em homens, que varia desde 2,1 a 38,7% nos diversos estudos, devido à grande variabilidade não só da definição operacional, bem como devido às diferentes populações de pacientes, desenho do estudo, período de estudo e geografia (ZAROTSKY *et al.*, 2014). Acredita-se que, com o aumento epidêmico da obesidade em todos os continentes, paradoxalmente mesmo nos países mais pobres e historicamente associados a desnutrição, estes números tenderão a se tornar mais homogêneos.

No presente trabalho não foram encontradas diferenças de prevalência de Deficiência de Testosterona em idosos em relação a homens de meia idade, assim como não houve diferença entre os agrupamentos de idosos por diferentes faixas etárias. Demonstrou-se, de modo ainda mais definitivo, o pouco efeito da idade neste processo, pois a idade não diferiu entre aqueles com e sem DT, respectivamente 61 [54-60] e 60 [53-69] anos.

Acredita-se que a diminuição dos níveis de testosterona associada à idade parece ser mais significativa e perceptível em estudos longitudinais do que em estudos transversais. Argumenta-se que isso decorra de um viés de seleção para idosos mais saudáveis em estudos transversais (KAUFMAN *et al.*, 2019; KAUFMAN; VERMEULEN, 2005).

Esse viés de seleção de fato pode estar presente neste trabalho. Foi realizado em um ambulatório geral, com procura por atendimento por idosos relativamente mais saudáveis. Por outro lado, foram obtidas média de Deficiência de Testosterona semelhantes aos da literatura, o que talvez minimize o viés.

Importante ressaltar a semelhança dos dados alcançados nesse estudo com os dados da literatura. A presente amostra decorre de uma população do semi-árido baiano, com características raciais e sociais peculiares, que, apesar de não terem sido detalhadamente descritas no trabalho, compõem esta população. Reforça-se a ideia

de que na região, a despeito das diferenças socio-culturais e econômicas, as interações que levam a DT estão presentes na mesma monta que em outros lugares do mundo.

Conseguiu-se avaliar mais de uma centena de idosos muito idosos, com 85 ou mais anos, e demonstrar que não diferiram no padrão de testosterona em relação aos demais grupos. Existem poucos estudos sobre testosterona em homens com mais de 80 anos (CONNOLLY *et al.*, 2017; HARMAN *et al.*, 2001; YEAP *et al.*, 2007). A maior parte das séries de testosterona inclui homens até os 79 anos de idade, como analisaram os robustos Four Cohort Studies nos Estados Unidos e na Europa, com 9054 homens (TRAVISON *et al.*, 2017), além de outras grandes séries, como o Massachusetts Male Ageing Study (FELDMAN *et al.*, 2002), ou o Odense Androgen Study (FROST *et al.*, 2013).

Na maioria das vezes, quando há octagenários e mais velhos, eles estão sub-representados (HANDELSMAN *et al.*, 2015; ORWOLL *et al.*, 2006). Outros trabalhos também demonstraram que octagenários mantiveram níveis estáveis de testosterona com o envelhecimento (CONNOLLY *et al.*, 2017). Acredita-se que esta seja uma contribuição interessante do presente estudo.

Demonstramos associação robusta entre a Deficiência de Testosterona e a obesidade, aqui avaliada a partir da circunferência abdominal.

Sujeitos com CA aumentada tiveram aproximadamente 5 vezes mais chance de apresentarem DT. O aumento da circunferência abdominal estava presente em aproximadamente 2/3 dos indivíduos com DT e em menos de 1/4 daqueles sem DT. Esse efeito é ainda mais perceptível quando analisa-se além da divisão binária, ainda de um modo categórico, porém mais amplo, pelos quatro grupos de circunferências abdominais crescentes. O efeito protetor da ausência da obesidade e o deletério dela é ainda mais claro.

A associação entre a obesidade e a Deficiência de Testosterona é bem estabelecida, apesar de ainda faltarem dados e definições mais específicos, ou de muitas vezes a relação de causa consequência não ser muito clara, pela bidirecionalidade: testosterona baixa é consequência e por vezes causa da obesidade (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019).

A associação entre nível baixo de testosterona e obesidade vincula uma tendência epidemiológica significativa, que é uma diminuição contínua ou secular nos níveis de testosterona sérica masculina com o tempo (MAZUR; WESTERMAN; MUELLER, 2013; TRAVISON *et al.*, 2009).

Outra tendência secular é o aumento alarmante da obesidade em todo o mundo. A prevalência da obesidade quase triplicou desde 1975, com repercussão negativa em várias esferas da saúde. Em verdade a obesidade já atingiu proporções epidêmicas, com quase 2 bilhões de pessoas com sobrepeso e pelo menos 650 milhões com obesidade clínica (CARRAGETA *et al.*, 2019).

Uma associação dos dois fenômenos é quase intuitiva. Isso nos leva à reflexão do quanto a tendência secular de queda da testosterona não está embutida na tendência secular do aumento da obesidade, reflexo dessa última. A queda da testosterona não se justificaria pelo envelhecimento cronológico em si, mas pelo acúmulo de comorbidades associadas à idade, como a obesidade (AL-SHAREFI; QUINTON, 2020; MAZUR; WESTERMAN; MUELLER, 2013).

Vislumbra-se que o aparente “efeito protetor da idade” descrito nas séries iniciais desapareça ou até já tenha desaparecido em consequência, dentre outros aspectos, do aumento acelerado da obesidade e comorbidades correlatas.

Este trabalho avaliou a obesidade a partir da medida da circunferência abdominal. Aferir obesidade por meio da circunferência abdominal é uma maneira fácil e cada vez mais aceita na literatura. Dada sua simplicidade e acurácia tem se qualificado como eficaz medida vital de avaliação clínica, a semelhança de quando faz-se a aferição da pressão arterial (ROSS *et al.*, 2020; ROTTER *et al.*, 2018; WHO, 2011).

A circunferência da cintura está fortemente associada a todas as causas de mortalidade cardiovascular, com ou sem ajuste para o IMC, reiterando sua utilidade na saúde pública (ROSS *et al.*, 2020).

Os resultados mostraram que apenas 8% dos indivíduos com circunferência abdominal abaixo de 94 cm tiveram déficit de testosterona, taxa que aumentou para 12% naqueles com circunferência abdominal entre 94 a 102 cm e então saltando para 33% nos indivíduos com circunferência abdominal entre 103 a 109 cm e chegando aos 44% dos indivíduos com circunferência abdominal acima de 110 cm.

Ou seja, quando a Deficiência de Testosterona foi avaliada a partir das medidas de circunferência abdominal, houve associação entre as maiores circunferências

abdominais e o aumento da Deficiência de Testosterona. Entende-se que esses dados reforçam a importância da obesidade na fisiopatologia complexa e controversa do déficit hormonal de testosterona.

Um trabalho bastante similar, que estudou predição de testosterona a partir da medida de circunferência abdominal encontrou que o ponto de inflexão na curva roc, melhor ponto para predição de Deficiência de Testosterona foi 104 cm da circunferência abdominal (ROTTER *et al.*, 2018).

A maioria dos guidelines, como o utilizado para esse trabalho (NCEP-ATP III) adota o ponto de corte de 102 cm para homens como aumento do risco (GRUNDY *et al.*, 2005); mas há estudos que já sugerem aumento de risco para o ponto de corte de 94 cm (WHO, 2011), assim como há associação entre obesidade grau 1 a partir da circunferência abdominal de 110 cm, que foi outro dos pontos de corte da circunferência abdominal escolhido para ser utilizado neste estudo (ARDERN *et al.*, 2004).

A obesidade é um dos pilares da Síndrome Metabólica. Neste trabalho obteve-se associação com o déficit de testosterona maior para a obesidade, do que para a própria Síndrome Metabólica, refletindo a relevância da obesidade no déficit de testosterona.

Estudos prévios, consonantes a esse, já mostraram que a obesidade é o principal fator metabólico envolvido com a baixa testosterona (CHENG *et al.*, 2017; FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; GROSSMANN, 2018).

Nesta série, Síndrome Metabólica esteve fundamentalmente associada a CA aumentada, com praticamente uma superposição nas prevalências.

Há alguns dados críticos que devem ser discutidos quando a associação entre Síndrome Metabólica e DT é analisada. Um deles é que a Síndrome Metabólica é multidimensional, operacionalizada como três ou mais de cinco componentes, resultando em 16 possíveis combinações, as quais podem apresentar fisiopatologia e consequências diferentes, dependendo dos fatores presentes (KUK; ARDERN, 2010). Essa ressalva é importante para a discussão dos nossos dados a partir de cada componente da Síndrome Metabólica estudado individualmente, o resultado não é tão simplista.

Na presente amostragem, 32,9% dos indivíduos fecharam critérios para Síndrome Metabólica, similar às taxas dos Estados Unidos, onde estima-se que 1/3 dos adultos tenham Síndrome Metabólica (SAKLAYEN, 2018). É uma porcentagem

preocupante, além do que a incidência global da Síndrome Metabólica vem aumentando em todo o mundo, incluindo as sociedades orientais (JIANG *et al.*, 2016).

Os resultados mostraram associação entre Deficiência de Testosterona com todos os componentes da Síndrome Metabólica, independentemente. O mecanismo subjacente entre as fortes associações observadas entre Deficiência de Testosterona e outros parâmetros metabólicos, independentes da obesidade, permanece não esclarecido (CHENG *et al.*, 2017).

O mecanismo da obesidade associado a baixa testosterona é mais bem explicado, apesar de complexo, envolve um ciclo vicioso, com autoperpetuação (CARRAGETA *et al.*, 2019). O hipogonadismo masculino demonstrou estar associado ao excesso de morbidade e mortalidade em vários estudos clínicos (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; LAOUALI *et al.*, 2018; LOPEZ *et al.*, 2018). Complementarmente, Síndrome Metabólica, obesidade e testosterona baixa são independentemente fatores de risco para aumento de mortalidade e morbidade cardiovascular, além do que, têm tido taxas crescentes,

Medidas de controle e prevenção são fundamentais, apesar do direcionamento ou por onde começar, ser um desafio. Está fora do escopo dessa dissertação discorrer sobre as alternativas de combate contra a baixa testosterona, a obesidade ou a Síndrome Metabólica, mas algumas considerações e correlações são importantes no contexto da saúde pública.

Combater a obesidade parece ser o maior desafio na prática clínica e na saúde pública.

Meta-análise de estudos de intervenção indica que o tratamento da obesidade é um tratamento muito eficiente para reversão do hipogonadismo induzido pela obesidade (CORONA *et al.*, 2015). Há aumento significativo no nível de testosterona em homens proporcional à quantidade de peso perdido (KELLY; JONES, 2015), na média, cada 5% de perda de peso, aumenta a testosterona em 50 mg/dl (DHINDSA *et al.*, 2018).

Cada vez mais as doenças metabólicas tem sido associadas a inflamações crônicas que têm envolvidas na sua patogênese questões não claramente definidas, mas certamente envolvidas: hábitos de vida, como alimentação e atividade física (LEISEGANG; HENKEL; AGARWAL, 2019).

Acredita-se que a inflamação crônica seja via final comum que integre os vários aspectos, a despeito das interações de causa-efeito eventualmente presentes.

Em 2004 foi formulado pela Organização das Nações Unidas a estratégia global de Dieta, Atividade física e Saúde como prioridade de Saúde Pública (WHO, 2004). Tal iniciativa é fundamentada pelo racional de que a adequação da dieta e implementação de atividade física possibilitaria a prevenção da maioria das patologias crônicas, como doenças metabólicas, cardiovasculares, e câncer (WAXMAN, 2004). A adoção de um estilo de vida saudável parece ser a estratégia mais importante para controlar a obesidade e a Síndrome Metabólica, incluindo fontes nutricionais de qualidade adequadas e atividade física adequada, juntamente com o controle de peso (LEISEGANG; HENKEL; AGARWAL, 2019).

Essa estratégia global preventiva mantém o mesmo foco, com nova elaboração já refeita para anos de 2018-2030 (WHO, 2018).

Diversas questões relativas ao Envelhecimento Populacional, da mesma maneira, têm sido amplamente discutidas em todo o mundo e a necessidade da maior visibilidade dessas questões foi recentemente apoiada pelas Nações Unidas, que implantaram o Plano de Ação para a Década do Envelhecimento Saudável (2020-2030) (RUDNICKA *et al.*, 2020).

Dentre tantas, uma questão relevante é que idosos não são um grupo homogêneo e os dados devem ser desagregados para compreender melhor os vários aspectos que afetam sua saúde e bem-estar.

É esperado que, com o envelhecimento populacional, aumento da expectativa de vida, aumento da prevalência de obesidade haverá cada vez mais também casos também de Deficiência de Testosterona (NEHRA *et al.*, 2012; SEFTEL, 2006). Investigações acerca da sua prevalência e associações fazem-se muito importantes, não só em nível individual, mas principalmente na saúde pública, uma vez que a Deficiência de Testosterona é fenômeno potencialmente evitável e ou reversível (CORONA *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2008).

Além do mais, a Deficiência de Testosterona parece se constituir em um bom marcador da saúde, os indivíduos com níveis baixos de testosterona tem maior risco de morte por todas as causas (BHASIN *et al.*, 2010; MURALEEDHARAN; JONES, 2010), incluindo, em uma realidade recente o maior risco de adoecer pelo coronavírus (DHINDSA *et al.*, 2021).

Níveis normais de testosterona são apontados como um robusto biomarcador de sobrevida em idosos (FERLIN *et al.*, 2019; YEAP *et al.*, 2014).

Ainda não há consenso na literatura sobre triagem da deficiência da testosterona. Na atual conjuntura e ainda, especialmente, a partir dos achados apresentados, há tendência para apoiar a triagem, especialmente, para os pacientes com obesidade e Síndrome Metabólica.

Foi demonstrada uma boa acurácia do nomograma desenvolvido a partir dos componentes da Síndrome Metabólica na população de idosos, o que reforça, de uma maneira peculiar, a importância e magnitude da associação da obesidade e da SM com a DT.

É pungente a necessidade de se descortinar as diversas relações que colocam idosos em situação de vulnerabilidade, isso requer esforço constante e compreensões de diversas facetas da saúde do idoso, com compreensões menos reducionistas norteando o saber.

Espera-se que esse estudo aumente a visibilidade do tema proposto e, a partir dos resultados, a obesidade e a baixa testosterona possam ser avaliadas sob novas perspectivas, inclusive com a sugestão de que a obesidade parece ser mais decisiva para a diminuição da testosterona em homens idosos do que o envelhecimento por si só.

Acredita-se que a simples aferição de uma circunferência abdominal e a conscientização da sua repercussão negativa na saúde possa mudar a história ou, pelo menos, a abordagem das patologias de cunho metabólico e hormonal estudadas.

As principais limitações identificadas nesse estudo são o desenho transversal e o fato de ter-se uma população de uma área geográfica relativamente restrita, o que diminui a validade externa e limita a extrapolação dos dados.

Outra limitação foi a impossibilidade de dosar SHBG, hormônio luteinizante LH e testosterona livre, devido às dificuldades financeiras para obter uma avaliação hormonal completa. Entende-se essa como limitação menor. Reproduziu-se metodologia usual exigida por prestigiados consensos como a Endocrine Society (BHASIN *et al.*, 2018) e a American Urological Society (MULHALL *et al.*, 2018).

Uma coorte que acompanhasse o envelhecimento de homens de meia idade talvez pudesse responder muitas dessas lacunas.

Projeta-se que os resultados façam parte da rede da Década das Nações Unidas para o Envelhecimento Saudável (2021-2030).

Os dados apresentados dialogam de modo consistente com a realidade. Espera-se que eles se somem aos existentes para ajudar a impulsionar ações

nacionais e locais da saúde do homem e do idoso. Anseia-se por implementação de ações que diminuam as desigualdades e promovam o envelhecimento saudável e qualidade de vida como Política de Saúde inalienável.

9 CONCLUSÕES

- A prevalência global de DT não diferiu entre idosos e não idosos, nem tampouco entre os subgrupos de idosos.
- Não foi demonstrada associação entre envelhecimento e DT.
- Houve associação positiva entre a DT e os componentes da Síndrome Metabólica, com ênfase para a Circunferência Abdominal.
- Houve diminuição dos valores séricos da testosterona, assim como o aumento da prevalência de DT com o aumento da CA.
- O “MetS Nomograma” demonstrou boa acurácia em discriminar os idosos com e sem DT.

REFERÊNCIAS

- AL-SHAREFI, A.; QUINTON, R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. **Endocrinology and Metabolism**, v. 35, n. 3, p. 526, 30 set. 2020.
- ALTEROVITZ, S. S. R.; MENDELSON, G. A. Relationship goals of middle-aged, young-old, and old-old internet daters: An analysis of online personal ads. **Journal of Aging Studies**, v. 27, n. 2, p. 159–165, 1 abr. 2013.
- AN, R.; XIANG, X. Social vulnerability and leisure-time physical inactivity among US adults. **American Journal of Health Behavior**, v. 39, n. 6, p. 751–760, 1 nov. 2015.
- ARAUJO, A. B. *et al.* Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 89, n. 12, p. 5920–5926, dez. 2004.
- ARDERN, C. I. *et al.* Development of health-related waist circumference thresholds within BMI categories. **Obesity research**, v. 12, n. 7, p. 1094–1103, 2004.
- ÁVILA, A. ; GUERRA, M.; RANGEL MENESES, M. P. Se o velho é o outro , quem sou eu ? A construção da. **Pensamiento**, v. 3, p. 7–18, 2007.
- AYRES, J. R. DE C. M. *et al.* Risco, vulnerabilidade e práticas de prevenção e promoção da saúde. **Saúde em debate**, v. 170, p. 375–417, 2006.
- AYRES, J. R. DE C. M. *et al.* **Vulnerability human rights, and comprehensive health care needs of young people living with HIV/AIDS** *American Journal of Public Health* *Am J Public Health*, , jun. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16449593/>>. Acesso em: 30 maio. 2021
- BARBOSA, K. T. F.; OLIVEIRA, F. M. R. L. DE; FERNANDES, M. DAS G. M. ysis. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 72, n. 2, p. 337–344, 1 nov. 2019.
- BASARIA, S. *et al.* Adverse events associated with testosterone administration. **The New England journal of medicine**, v. 363, n. 2, p. 109–122, 8 jul. 2010.
- BERTOLOZZI, M. R. *et al.* The vulnerability and the compliance in collective health. **Revista da Escola de Enfermagem**, v. 43, n. SPECIALISSUE.2, p. 1320–1324, 2009.
- BHASIN, S. *et al.* Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 6, p. 2536–2559, 2010.
- BHASIN, S. *et al.* Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 103, n. 5, p. 1715–1744, 2018.
- BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 15, n. 5, p. 288–298, 1 maio 2019.
- BOSELLO, O.; VANZO, A. Obesity paradox and aging. **Eating and Weight Disorders**, n. 0123456789, 2019.
- BRAGA, L. DE S. *et al.* Diferenciais intra-urbanos de vulnerabilidade da população idosa.

Cadernos de Saude Publica, v. 26, n. 12, p. 2307–2315, dez. 2010.

BRASIL. **Diretrizes para o cuidado das pessoas idosas no SUS: proposta de modelo de atenção integral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014., 2014

BROCKLEHURST, H.; LAURENSEN, M. **A concept analysis examining the vulnerability of older people**. **British journal of nursing (Mark Allen Publishing)** Br J Nurs, , 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19060820/>>. Acesso em: 30 maio. 2021

BROWN, A. G. M. *et al.* Food insecurity and obesity: Research gaps, opportunities, and challenges. **Translational Behavioral Medicine**, v. 9, n. 5, p. 980–987, 30 set. 2019.

CARRAGETA, D. F. *et al.* Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. **Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 20, n. 8, p. 1148–1158, 1 ago. 2019.

CASTRO, M. C. *et al.* Reduction in the 2020 Life Expectancy in Brazil after COVID-19. 9 abr. 2021.

CELEC, P.; OSTATNÍKOVÁ, D.; HODOSY, J. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. **Frontiers in Neuroscience**, v. 9, n. FEB, 2015.

CHEN, Y. *et al.* **Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention** **Ageing Research Reviews** Elsevier Ireland Ltd, , 1 jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33137510/>>. Acesso em: 30 maio. 2021

CHENG, J. *et al.* Testosterone: Relationships with Metabolic Disorders in Men—An Observational Study from SPECT-China. **International Journal of Endocrinology**, v. 2017, 2017.

CLINICALTRIALS.. **A Study to Evaluate the Effect of Testosterone Replacement Therapy (TRT) on the Incidence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) and Efficacy Measures in Hypogonadal Men (TRAVERSE)** ,2021. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03518034>>. Acesso em: 24 set. 2020.

CONNOLLY, M. J. *et al.* Testosterone in advance age: A New Zealand longitudinal cohort study: Life and Living in Advanced Age (Te Puawaitanga o Nga Tapuwae Kia Ora Tonu). **BMJ Open**, v. 7, n. 11, p. 1–7, 2017.

CORONA, G. *et al.* **Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome** **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, abr. 2011.

CORONA, G. *et al.* Obesity and late-onset hypogonadism. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 418 Pt 2, p. 120–133, 15 dez. 2015.

CORONA, G. *et al.* Treatment of Functional Hypogonadism Besides Pharmacological Substitution. **The World Journal of Men's Health**, v. 38, n. 3, p. 256, 2020.

CORONA, G.; TORRES, L. O.; MAGGI, M. Testosterone Therapy: What We Have Learned From Trials. **Journal of Sexual Medicine**, v. 17, n. 3, p. 447–460, 2020.

COUILLARD, C. *et al.* Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: The HERITAGE family study.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 85, n. 3, p. 1026–1031, 2000.

DAVIDSON, E.; MORGENTALER, A. Testosterone Therapy and Prostate Cancer. **Urologic Clinics of North America**, v. 43, n. 2, p. 209–216, 2016.

DE BRITO, T. R. P. *et al.* Social network and older people's functionality: Health, well-being, and aging (SABE) study evidences. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, n. 2, 4 fev. 2018.

DHINDSA, S. *et al.* Hypogonadotropic hypogonadism in men with diabetes. **Diabetes Care**, v. 41, n. 7, p. 1516–1525, 2018.

DHINDSA, S. *et al.* Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 5, p. e2111398–e2111398, 3 maio 2021.

DHURANDHAR, E. J. **The food-insecurity obesity paradox: A resource scarcity hypothesis** *Physiology and Behavior* Elsevier Inc., , 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126969/>>. Acesso em: 30 maio. 2021

DIMENSTEIN, M.; CIRILO NETO, M. Abordagens conceituais da vulnerabilidade no âmbito da saúde e assistência social. **Pesqui. prá. psicossociais**, p. 1–17, 2020.

DO CARMO, M. E.; GUIZARDI, F. L. O conceito de vulnerabilidade e seus sentidos para as políticas públicas de saúde e assistência social. **Cadernos de Saude Publica**, v. 34, n. 3, 2018.

EJIMA, K.; AIHARA, K.; NISHIURA, H. Modeling the obesity epidemic: social contagion and its implications for control. **Theoretical biology & medical modelling**, v. 10, p. 17, 2013.

FE, M. K. *et al.* Total Serum Testosterone Level in Obese Patients with Type -2 Diabetes Mellitus. **International Journal of pharma and Bio Sciences**, v. 11, n. 3, 31 maio 2021.

FELDMAN, H. A. *et al.* Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 2, p. 589–598, 2002.

FERLIN, A. *et al.* Sperm Count and Hypogonadism as Markers of General Male Health. **European Urology Focus**, 2019.

FERNANDES, M. DAS G. M.; GARCIA, L. G. O sentido da velhice para homens e mulheres idosos. **Saude e Sociedade**, v. 19, n. 4, p. 771–783, out. 2010.

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, 1 set. 2019.

FORMAN, D. E. *et al.* PTCA in the Elderly: The “Young-Old” versus the “Old-Old”. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 40, n. 1, p. 19–22, 1992.

FREITAS, I. C. M. DE; MORAES, S. A. DE. O efeito da vulnerabilidade social sobre indicadores antropométricos de obesidade: Resultados de estudo epidemiológico de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 2, p. 433–450, 2016.

FROST, M. *et al.* Similar reference intervals for total testosterone in healthy young and elderly

men: Results from the Odense Androgen Study. **Clinical Endocrinology**, v. 78, n. 5, p. 743–751, 2013.

FUGH-BERMAN, A. Should Family Physicians Screen for Testosterone Deficiency in Men? No: Screening May Be Harmful, and Benefits Are Unproven. **American Family Physician**, v. 91, n. 4, p. 226–228, 15 fev. 2015.

FUNG, K. W.; XU, J.; BODENREIDER, O. The new International Classification of Diseases 11th edition: a comparative analysis with ICD-10 and ICD-10-CM. **Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA**, v. 27, n. 5, p. 738, 1 maio 2020.

GLEICHER, S. *et al.* Looking beyond hypogonadism: association between low testosterone and metabolic syndrome in men 20-59 years. **International urology and nephrology**, v. 52, n. 12, p. 2237–2244, 1 dez. 2020.

GROSSMANN, M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. **Clinical Endocrinology**, v. 89, n. 1, p. 11–21, 2018.

GRUNDY, S. M. *et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 25 out. 2005.

HANDELSMAN, D. J. *et al.* Age-specific population centiles for androgen status in men. **European Journal of Endocrinology**, v. 173, n. 6, p. 809–817, 1 dez. 2015.

HARMAN, S. M. *et al.* Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 2, p. 724–731, 1 fev. 2001.

HARMAN, S. M.; TSITOURAS, P. D. Response to Human Chorionic Gonadotropin. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 51, n. 1, p. 35–40, 1980.

HUANG, H. *et al.* A social contagious model of the obesity epidemic. **Scientific Reports**, v. 6, 28 nov. 2016.

JIANG, B. *et al.* The nine-year changes of the incidence and characteristics of metabolic syndrome in China: longitudinal comparisons of the two cross-sectional surveys in a newly formed urban community. **Cardiovascular Diabetology**, v. 15, n. 1, p. 84, 3 jun. 2016.

KAPLAN, S. A.; MEEHAN, A. G.; SHAH, A. The Age Related Decrease in Testosterone is Significantly Exacerbated in Obese Men With the Metabolic Syndrome. What are the Implications for the Relatively High Incidence of Erectile Dysfunction Observed in These Men? **Journal of Urology**, v. 176, n. 4, p. 1524–1528, 2006.

KAUFMAN, J. M. *et al.* **Ageing and the Male Reproductive System**. [s.l.: s.n.], v. 40

KAUFMAN, J. M.; VERMEULEN, A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. **Endocrine Reviews**, v. 26, n. 6, p. 833–876, 2005.

KELLY, D. M.; JONES, T. H. Testosterone and obesity. **Obesity Reviews**, v. 16, n. 7, p. 581–606, 2015.

KELSEY, T. W. *et al.* A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, 2014.

KELTON, T. *et al.* Endotoxin-initiated inflammation reduces testosterone production in men of

reproductive age. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 314, n. 3, p. E206–E213, 1 mar. 2018.

KUK, J. L.; ARDERN, C. I. Age and Sex Differences in the Clustering of Metabolic Syndrome Factors: Association with mortality risk. **Diabetes Care**, v. 33, n. 11, p. 2457, nov. 2010.

KUPELIAN, V. *et al.* Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 3, p. 843–850, 2006.

KWONG, J. C. C.; KRAKOWSKY, Y.; GROBER, E. Testosterone Deficiency: A Review and Comparison of Current Guidelines. **Journal of Sexual Medicine**, v. 16, n. 6, p. 812–820, 1 jun. 2019.

LAAKSONEN, D. E. *et al.* The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: A prospective cohort study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 2, p. 712–719, 2005.

LAOUALI, N. *et al.* Testosterone and all-cause mortality in older men: The role of metabolic syndrome. **Journal of the Endocrine Society**, v. 2, n. 4, p. 322–335, 2018.

LAPAUW, B.; KAUFMAN, J.-M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. **European Journal of Endocrinology**, v. 183, n. 6, p. R167–R183, 1 dez. 2020.

LEISEGANG, K.; HENKEL, R.; AGARWAL, A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 82, n. 5, p. e13178, 1 nov. 2019.

LIPSY, R. J. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 9, n. 1 Supp A, p. 2–5, 2003.

LIVINGSTON, M. *et al.* Serum testosterone levels in male hypogonadism: Why and when to check—A review. **International Journal of Clinical Practice**, v. 71, n. 11, p. 1–9, 2017.

LIVINGSTON, M. *et al.* Screening for Hypogonadism in Primary Healthcare: How to do this Effectively. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**, v. 126, n. 3, p. 176–181, 2018.

LOPEZ, D. S. *et al.* Double trouble: Co-occurrence of testosterone deficiency and body fatness associated with all-cause mortality in US men. **Clinical Endocrinology**, v. 88, n. 1, p. 58–65, 1 jan. 2018.

MAZUR, A.; WESTERMAN, R.; MUELLER, U. Is Rising Obesity Causing a Secular (Age-Independent) Decline in Testosterone among American Men? **PLOS ONE**, v. 8, n. 10, p. e76178, 16 out. 2013.

MCKEE, A. *et al.* **Sarcopenia: An endocrine disorder?** **Endocrine Practice** American Association of Clinical Endocrinologists, , 1 set. 2017.

MCKINLAY, J. B. *et al.* Male menopause - Time for a decent burial? **Menopause**, v. 14, n. 6, p. 973–975, 2007.

MILLAR, A. C. *et al.* Predicting low testosterone in aging men: A systematic review. **Cmaj**, v. 188, n. 13, p. E321–E330, 2016.

- MOHR, B. A. *et al.* The Effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. **European Journal of Endocrinology**, v. 155, n. 3, p. 443–452, 1 set. 2006.
- MOHR, B. A. *et al.* Testosterone, sex hormone-binding globulin, and frailty in older men. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 55, n. 4, p. 548–555, 2007.
- 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, 1 nov. 2018.
- MORLEY, J. E. *et al.* Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 46, n. 4, p. 410–413, 1997.
- MULHALL, J. P. *et al.* Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. **Journal of Urology**, v. 200, n. 2, p. 423–432, 2018.
- MULLIGAN, T. *et al.* Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: The HIM study. **International Journal of Clinical Practice**, v. 60, n. 7, p. 762–769, 2006.
- MURALEEDHARAN, V.; JONES, T. H. Review: Testosterone and the metabolic syndrome. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 1, n. 5, p. 207–223, 2010.
- NARDOZZA JÚNIOR, A. *et al.* Age-related testosterone decline in a Brazilian cohort of healthy military men. **International Braz J Urol**, v. 37, n. 5, p. 591–597, 2011.
- NEHRA, A. *et al.* The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 87, n. 8, p. 766–778, 2012.
- NIESCHLAG, E. *et al.* Reproductive function in young fathers and grandfathers. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v. 38, n. 3, p. 170–173, 1983.
- NOVAES, M. *et al.* MP74-14 NOMOGRAM USING METABOLIC SYNDROME COMPONENTS TO PREDICT TESTOSTERONE DEFICIENCY SYNDROME IN MEN. **Journal of Urology**, 2018.
- ORIMO, H. *et al.* Reviewing the definition of “elderly”. **Geriatrics and Gerontology International**, v. 6, n. 3, p. 149–158, 2006.
- ORWOLL, E. *et al.* Testosterone and estradiol among older men. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 4, p. 1336–1344, 2006.
- OUCHI, Y. *et al.* Redefining the elderly as aged 75 years and older: Proposal from the Joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. **Geriatrics and Gerontology International**, v. 17, n. 7, p. 1045–1047, 2017.
- PAIM, J. S.; ALMEIDA-FILHO, N. Saúde coletiva: teoria e prática. Jairnilson Silva Paim e Naomar de Almeida-Filho (orgs.). 1.ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2014. 720p. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 14, n. 1, p. 313–315, mar. 2016.
- PIVONELLO, R. *et al.* Metabolic disorders and male hypogonadotropic hypogonadism. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, n. MAY, p. 1–13, 2019.

PORTO, C. C.; GUIMARÃES, E. M. DE B.; COSTA, E. F. DE A. Semiologia do Idoso. **Semiologia Médica**, 2012.

RD, S.; TH, J. Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. **Clinical interventions in aging**, v. 3, n. 1, p. 25–44, 2008.

Report of the World Assembly on Aging, Vienna, 26 July to 6 August 1982. World Assembly on Ageing (1st: 1982: Vienna). [s.l.] UN, 1982. Disponível em: <<http://digitallibrary.un.org/record/36044>>. Acesso em: 24 set. 2020.

RODRIGUES, N. O.; NERI, A. L. Vulnerabilidade social, individual e programática em idosos da comunidade: Dados do estudo FIBRA, campinas, Sp, Brasil. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 17, n. 8, p. 2129–2139, ago. 2012.

ROSS, R. *et al.* Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. **Nature Reviews Endocrinology** 2020 16:3, v. 16, n. 3, p. 177–189, 4 fev. 2020.

ROTTER, I. *et al.* Cross-Sectional Inverse Associations of Obesity and Fat Accumulation Indicators with Testosterone in Non-Diabetic Aging Men. **International journal of environmental research and public health**, v. 15, n. 6, 8 jun. 2018.

ROWLAND, S. P.; BERGIN, E. O. Screening for low testosterone is needed for early identification and treatment of men at high risk of mortality from Covid-19. **Critical Care**, v. 24, n. 1, 19 jun. 2020.

RUDINICKA, E. *et al.* The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. **Maturitas**, v. 139, p. 6–11, 1 set. 2020.

SAKLAYEN, M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 2, 1 fev. 2018.

SALONIA, A. *et al.* European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health—2021 Update: Male Sexual Dysfunction. **European Urology**, 26 jun. 2021.

SARTORIUS, G. *et al.* Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: The healthy man study. **Clinical Endocrinology**, v. 77, n. 5, p. 755–763, 2012.

SARVIMÄKI, A.; STENBOCK-HULT, B. The meaning of vulnerability to older persons. **Nursing Ethics**, v. 23, n. 4, p. 372–383, 1 jun. 2016.

SCHNEIDER, R. H.; IRIGARAY, T. Q. O envelhecimento na atualidade: aspectos cronológicos, biológicos, psicológicos e sociais. **Estudos de Psicologia (Campinas)**, v. 25, n. 4, p. 585–593, 2008.

SEFTEL, A. D. Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism. **International Journal of Impotence Research**, v. 18, n. 2, p. 115–120, 2006.

SHENOY, P.; HARUGERI, A. Elderly patients' participation in clinical trials. **Perspectives in Clinical Research**, v. 6, n. 4, p. 184, 2015.

SMITH, K. W.; FELDMAN, H. A.; MCKINLAY, J. B. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. **Clinical endocrinology**, v. 53, n. 6, p. 703–711, 2000.

SNYDER, P. J. Hypogonadism in Elderly Men - What to Do until the Evidence Comes. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 5, p. 440–442, 2004.

SNYDER, P. J. *et al.* Effects of testosterone treatment in older men. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 7, p. 611–624, 2016.

SNYDER, P. J. *et al.* Lessons from the Testosterone Trials. **Endocrine Reviews**, v. 39, n. 3, p. 369–386, 2018.

SOARES, A. *et al.* MP51-10 DYSLIPIDEMIA AND OTHER METABOLIC SYNDROME TRAITS ARE ASSOCIATED WITH LOW TESTOSTERONE LEVEL IN MEN REGARDLESS THEIR AGE. **Journal of Urology**, 2015.

SPARROW, D.; BOSSE, R.; ROWE, J. W. The influence of age, alcohol consumption, and body build on gonadal function in men. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 51, n. 3, p. 508–512, 1980.

STANWORTH, D.M.; JONES, T.H. Testosterone and obesity. **Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 16, n. 7, p. 581–606, 1 jul. 2015.

TAJAR, A. *et al.* Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: Evidence from the European male ageing study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 4, p. 1810–1818, 2010.

TAJAR, A. *et al.* Characteristics of androgen deficiency in Late-onset hypogonadism: Results from the European Male Aging study (emas). **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, n. 5, p. 1508–1516, 2012.

TITTONELL, P. *et al.* Emerging responses to the COVID-19 crisis from family farming and the agroecology movement in Latin America – A rediscovery of food, farmers and collective action. **Agricultural Systems**, v. 190, p. 103098, 1 maio 2021.

TRAVISON, T. G. *et al.* A population-level decline in serum testosterone levels in American men. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 92, n. 1, p. 196–202, 2007.

TRAVISON, T. G. *et al.* Temporal trends in testosterone levels and treatment in older men. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 16, n. 3, p. 211–217, 2009.

TRAVISON, T. G. *et al.* Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the United States and Europe. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 102, n. 4, p. 1161–1173, 2017.

TSAMETIS, C. P.; ISIDORI, A. M. Testosterone replacement therapy: For whom, when and how? **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 86, p. 69–78, 2018.

UNITED, N. **World Population Ageing 2019**. New York. [s.n.].

VERMEULEN, A.; KAUFMAN, J. M. Diagnosis of hypogonadism in the aging male. **Ageing Male**, v. 5, n. 3, p. 170–176, 2002.

WAXMAN, A. WHO global strategy on diet, physical activity and health. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 25, n. 3, p. 292–302, 2004.

WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health.2004?. Disponível em: https://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf. Acesso em 30 agos 2021.

WHO. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. **WHO Expert**, v. 64, n. 1, p. 2–5, jan. 2011.

WHO. **Active ageing: a policy framework**. [s.l.: s.n.].

WHO. **Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world: at-a-glance**. [s.l.] World Health Organization, 2018.

WU, F. C. W. *et al.* Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: The European male aging study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 7, p. 2737–2745, 2008.

YEAP, B. B. *et al.* In men older than 70 years, total testosterone remains stable while free testosterone declines with age. The Health in Men Study. **European Journal of Endocrinology**, v. 156, n. 5, p. 585–594, 2007.

YEAP, B. B. *et al.* In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 1, p. 9–18, 2014.

ZAMBONI, M. *et al.* How does adipose tissue contribute to inflammaging? **Experimental gerontology**, v. 143, 1 jan. 2021.

ZAROTSKY, V. *et al.* Systematic Literature Review of the Epidemiology of Nongenetic Forms of Hypogonadism in Adult Males. **Journal of Hormones**, v. 2014, p. 1–17, 2014.

ZHANG, C. *et al.* The Association between Dietary Inflammatory Index and Sex Hormones among Men in the United States. **The Journal of urology**, v. 206, n. 1, p. 97–103, 1 jul. 2021.

ZITZMANN, M. **Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome** *Nature Reviews Endocrinology*, dez. 2009.

ZITZMANN, M.; FABER, S.; NIESCHLAG, E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4335–4343, 2006.

ZIZZA, C. A.; ELLISON, K. J.; WERNETTE, C. M. Total water intakes of community-living middle-old and oldest-old adults. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 64, n. 4, p. 481–486, abr. 2009.