



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

MONIQUE TONANI NOVAES

DESENVOLVIMENTO DE UM ESCORE PREDITIVO DE
DEFICIÊNCIA DE TESTOSTERONA EM HOMENS

FEIRA DE SANTANA
2023

MONIQUE TONANI NOVAES

**DESENVOLVIMENTO DE UM ESCORE PREDITIVO DE
DEFICIÊNCIA DE TESTOSTERONA EM HOMENS**

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

Orientador: Prof. Dr. José de Bessa Júnior

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo de Paula Miranda

Área de concentração: Saúde Coletiva

Linha de pesquisa: Saúde de grupos populacionais específicos.

FEIRA DE SANTANA

2023

Ficha catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteado - UEFS

Novaes, Monique Tonani
N816d Desenvolvimento de um escore preditivo de deficiência de
testosterona em homens / Monique Tonani Novaes. – 2023.
107f.: il.

Orientador: José de Bessa Júnior

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Feira de Santana.
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2023.

1. Deficiência de testosterona. 2. Síndrome metabólica. 3.
Escore preditivo. 4. Inteligência artificial. I. Bessa Júnior, José de,
orient. II. Universidade Estadual de Feira de Santana. III. Título.

CDU: 612.616.3

Rejane Maria Rosa Ribeiro – Bibliotecária CRB-5/695

MONIQUE TONANI NOVAES

**DESENVOLVIMENTO DE UM ESCORE PREDITIVO DE
TESTOSTERONA MASCULINA**

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

Área de concentração: Epidemiologia

PARECER:

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

Data da aprovação ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof. Dr. José de Bessa Júnior (Orientador)
Docente da Universidade Estadual de Feira de Santana

Prof. Dr. Fabrício Leite de Carvalho
Docente da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Prof. Dr. Eduardo Barbosa Coelho
Docente da Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Ricardo Brianezi Tiraboschi
Docente da Universidade Estadual de Feira de Santana

Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho
Docente da Universidade Estadual de Feira de Santana

Dedico esta tese à minha família e ao meu Deus!

AGRADECIMENTOS

Meu coração se enche de gratidão nesse momento, há tanto e tanto para agradecer. Em primeiro lugar quero agradecer à Deus, Ele que sempre é minha força e meu combustível principalmente nos momentos mais desafiadores de minha vida. Agradeço imensamente a Deus por esta realização, por estar comigo, por me apoiar e sentir todo seu amor e presença durante toda essa jornada.

Depois quero agradecer ao meu amado esposo, Gustavo, que é meu companheiro de caminhada, de luta, parceiro nas minhas decisões, pai amoroso e que está verdadeiramente comigo. Eu o agradeço por estar presente em minha vida e durante todo este processo. Agradeço às minhas queridas filhas, Antonella, que é minha luz, meu amor. Ela que me ensina tanto, tanto que nem sei descrever, me ensina todos os dias que somos capazes, que eu sou mais capaz por ela, que me ensinou o que é verdadeiramente ressignificar. Ressignificar tudo, e que esteve comigo em todo esse processo de doutoramento, pois quando me inscrevi para no processo seletivo ela já estava em meu ventre. Eu agradeço muito a você, minha Lellita, e esta tese é dedicada a você, para que um dia você veja que também é capaz de qualquer coisa que quiser, independente do que possam dizer. Agradeço a minha pequena Bella, que me ensinou que o amor sempre é capaz de multiplicar, e mesmo pequena sempre está sorridente. Que completou nossa família e mostrou que Deus sempre nos prepara algo maravilhoso. Me ensinou a ser mãe novamente e também de uma forma diferente e que também amo imensamente.

Agradeço imensamente também toda minha família, meu pai Silvio, minha mãe Marta, que sempre me apoiaram para completar mais essa etapa de minha vida, e que desde cedo me ensinaram os valores e preceitos que carrego até hoje. Me ensinaram a prezar tanto por se buscar estudar e se apoiar na educação, seja ela acadêmica, seja ela religiosa. Às minhas queridas irmãs Marcela e Rafaella também minha gratidão por sempre estarem me apoiando, mesmo à distância. À minha querida avó Nilda, que me ensinou o mais profundo sentimento de amor, a minha querida tia Tata e minha prima quase irmã Jamile, que também amo muito. Vocês são minha fortaleza.

Gratidão imensa ao meu querido orientador Prof. Bessa, que esteve ao meu

lado nesse processo, muito além de um orientador, um mestre para me guiar por tantos percursos que precisava aprender e superar. Quantos conselhos de valor imensurável ganhei e que tenho total gratidão.

Também agradeço muito o grupo UROS, fazer parte desse grupo foi um privilégio, e de grande crescimento. Grupo esse que me acolheu, me apoiou, me incentivou, me fortaleceu. A todos meu muito obrigada, agradeço muito a Carol, Ricardo, Taci, Jean, Paloma.

Agradeço aos meus amigos queridos que esta cidade me deu, Maísa, Vanessa e aos meus colegas de doutorado também, em especial a Elis e aos colaboradores desse programa de pós graduação.

Por fim, o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, tendo assim meu agradecimento pelo apoio dessa Instituição para a realização deste.

"As pessoas mais interessantes que você encontrará são aquelas que não se encaixam em sua caixa ... Elas farão o que precisam, elas farão suas próprias caixas".

Temple Grandi

RESUMO

INTRODUÇÃO: Diversos estudos destacam que a deficiência de testosterona (DT) em homens está associada a um risco aumentado de desenvolver distúrbios metabólicos, sendo altamente prevalente na obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Além disso, os níveis de testosterona estão inversamente associados com marcadores de aterosclerose. DT pode influenciar não só a qualidade de vida dos homens, mas sua sobrevivência. Fortes evidências indicam que DT está associado a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas e doenças cardiovasculares. **OBJETIVO:** O objetivo principal deste estudo foi desenvolver um escore preditivo para DT em homens, com um nomograma e complementarmente um modelo preditivo de DT por Inteligência Artificial (IA). **METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo transversal, observacional sendo analisado um banco de dados com dados clínicos e laboratoriais, coletados em um centro de Saúde do Homem em atendimento clínico de rotina realizado entre 2014 e 2021. A partir do banco de dados foi realizada análise quantitativa e descritiva para identificar e descrever a prevalência de DT, definida como valor inferior a 300 ng/dL nos níveis séricos de testosterona total em homens com idade superior ou igual a 40 anos. Posteriormente, foram analisados os componentes da SMet: valor da circunferência abdominal aumentada (CA), presença de hipertensão (HAS), valores do perfil lipídico sérico (HDL diminuído e triglicerídeos elevados-TGL) e valor de glicemia sérica aumentada (GLI); sendo realizada a correlação destas variáveis com DT através de um modelo de regressão logística a fim de se obter um escore preditivo para DT baseado nessas variáveis e não em sinais e sintomas. Também foi aplicada a combinação de diferentes técnicas de IA, com quatro classificadores de *Machine Learning* (ANN, SVM, k-NN e *Random Forest*) e técnicas de amostragem (SMOTE, ROS, RUS, RENN e combinação delas) e limpeza dos dados (*Tomek links*), construindo um meta-classificador para tentar prever DT também baseado nas variáveis da SMet. **RESULTADOS:** A prevalência de DT foi de 23,4% e 19,3% na análise de dados por IA. O diagnóstico de SMet foi estabelecido em 30,2% dos indivíduos e associou-se com DT (OR=3,1, IC 95% 1,2-4,0, p<0,001). A idade não diferiu nos pacientes com e sem DT, em ambos os modelos preditos – escore/IA e não foi incluída no modelo final do nomograma. O escore desenvolvido obteve acurácia geral de 73% (IC 95% 69%-75%). Na análise por IA o meta-classificador teve acurácia geral de 87%. Em ambas análises CA seguida por TGL foram as variáveis da SMet com maior peso e impacto na predição de DT. **CONCLUSÕES:** O escore desenvolvido mostrou ser um ferramenta simples, de alta acurácia e fácil aplicação para o rastreamento de DT na prática clínica; já o meta-classificador gerado por meio de IA, mostrou ser promissor para a construção de aplicações web e móveis e com acurácia um pouco superior ao nomograma.

Palavras chave: Deficiência de Testosterona, Síndrome Metabólica, Escore Preditivo, Inteligência Artificial.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Several studies highlight that testosterone deficiency (TD) in men is associated with an increased risk of developing metabolic disorders, being highly prevalent in obesity and type 2 diabetes mellitus. In addition, testosterone levels are inversely associated with markers of atherosclerosis. TD can influence not only men's quality of life, but their survival. Strong evidence indicates that TD is associated with an increased risk of all-cause mortality and cardiovascular disease. **OBJECTIVE:** The main objective of this study was to develop a predictive score for TD in men, with a nomogram and, in addition, a predictive model of TD by Artificial Intelligence (AI). **METHODOLOGY:** A cross-sectional, observational study was performed, analyzing a database with clinical and laboratory data, collected at a Men's Health center in routine clinical care carried out from 2014 to 2021. A quantitative and descriptive analysis was performed to identify and describe the prevalence of TD, defined as a value lower than 300 ng/dL in serum total testosterone levels in men aged 40 years or older. Subsequently, MetS components were analyzed: increased abdominal circumference (AC), presence of hypertension (SAH), serum lipid profile values (decreased HDL and elevated triglycerides-TGL) and increased serum glycemia value (GLI); the correlation of these variables with TD was performed using a logistic regression model in order to obtain a predictive score for TD based on these variables and not on signs and symptoms. The combination of different AI techniques was also applied, with four Machine Learning classifiers (ANN, SVM, k-NN and Random Forest), sampling techniques (SMOTE, ROS, RUS, RENN and their combination) and data cleaning (Tomek links), building a meta classifier to try to predict TD also based on SMet variables. **RESULTS:** The prevalence of TD was 23.4% and 19.3% in the AI data analysis. The diagnosis of MetS was established in 30.2% of subjects and was associated with TD (OR=3.1, 95% CI 1.2-4.0, $p < 0.001$). Age did not differ in patients with and without TD, in both predicted models – score/AI, and was not included in the final nomogram model. The score developed had a general accuracy of 73% (95% CI 69%-75%). In the AI analysis, the metaclassifier had an overall accuracy of 87%. In both CA analyzes followed by TGL, they were the MetS variables with greater weight and impact on TD prediction. **CONCLUSIONS:** The developed score proved to be a simple, highly accurate and easy-to-apply tool for tracking TD in clinical practice; the metaclassifier generated through AI, on the other hand, proved to be promising for building web and mobile applications and with a slightly higher accuracy than the nomogram.

Keywords: Testosterone Deficiency, Metabolic Syndrome, Predictive Score, Artificial Intelligence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Saúde do Homem na perspectiva da vulnerabilidade de Ricardo Ayres	49
Figura 2-	Critérios de diagnóstico da Síndrome Metabólica	53
Figura 3-	Fluxograma metodológico com etapas para análise dos dados por IA	57
Figura 4-	Média de idade no grupo com DT e sem DT	60
Figura 5-	Gráfico com prevalência dos componentes da SMet	61
Figura 6-	Valores medianos de testosterona (ng/dL) de acordo com número de componentes da SMet.	62
Figura 7-	Gráfico com aumento da prevalência (%) de DT de acordo com componentes da SMet.	63
Figura 8-	Curva ROC das probabilidades estimadas para os modelos de regressão logística	65
Figura 9-	Nomograma para o modelo 1A final – cinco variáveis	66
Figura 10-	Nomograma para o modelo 1B final – quatro variáveis	67
Figura 11-	Nomograma final dos componentes da SMet para DT – cinco variáveis e ajustada pontuação	68
Figura 12-	Gráfico com sensibilidade (%) e especificidade (%) do nomograma final	70
Figura 13-	Correlação entre variáveis da SMet e idade com valor de testosterona	72
Figura 14-	Análise da razão de ocorrência de DT em cada classe/variável	73
Figura 15-	Análise da curva ROC para melhor combinação: sem limpeza dos dados e com limpeza dos dados usando <i>Tomek links</i>	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Definição dos testes indicadores utilizados	55
Tabela 2 -	Métricas de acurácia com equações para os cálculos	58
Tabela 2 -	Componentes da SMet e sua prevalência	61
Tabela 4 -	Prevalência de DT (números absolutos/%) de acordo com número de componentes da SMet.	62
Tabela 5 -	Significância das variáveis nos modelos de regressão logística	64
Tabela 6 -	Área sob a curva ROC para modelos do nomograma	64
Tabela 7 -	Pontuações atribuídas às variáveis preditoras via nomograma	66
Tabela 8 -	Coordenadas da curva ROC para o modelo com as cinco componentes de SMet	69
Tabela 9 -	Análise descritiva dos pacientes avaliados	70
Tabela 10 -	Pontuação AUC de sete técnicas diferentes de combinações de subamostragem e sobreamostragem	75
Tabela 11 -	Análise detalhada da melhor combinação: SMOTE+RENN	75
Tabela 12 -	Pontuação AUC usando links Tomek como método de limpeza	75
Tabela 13 -	Análise detalhada da melhor combinação: SMOTE+RENN na método Tomek	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUA	<i>American Urology Association</i>
ADAM	<i>Androgen Deficiency in Aging Males</i>
ANN	<i>Redes Neurais Artificiais</i>
AMS	<i>Aging Males Symptom Score</i>
ASRM	<i>American Society for Reproductive Medicine guidelines/recommendations</i>
CA	<i>Circunferência Abdominal</i>
DCV	<i>Doença Cardiovascular</i>
DL	<i>Deep Learning</i>
DM2	<i>Diabetes Mellitus tipo II</i>
DT	<i>Deficiência de Testosterona</i>
EMAS	<i>European Male Aging Study</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GLI	<i>Glicemia de jejum</i>
GPU	<i>Unidade de Processamento Gráfico</i>
HAS	<i>Hipertensão arterial</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HS	<i>Amostragem híbrida</i>
IA	<i>Inteligência Artificial</i>
IC	<i>Intervalo de Confiança</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	<i>Índice de Massa Corpórea</i>
k-NN	<i>k-Nearest Neigh</i>
LH	<i>Hormônio Luteinizante</i>
LR	<i>Regressão Logística</i>

LOH	<i>Late Onset Hypogonadism</i>
ML	<i>Machine Learning</i>
MMAS	<i>Massachussetts Male Aging Study Questionary</i>
MS	<i>Ministério da Saúde</i>
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III</i>
OMS	<i>Organização Mundial de Saúde</i>
PNAB	<i>Política Nacional de Atenção Básica</i>
PNAISH	<i>Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem</i>
PA	<i>Pressão Arterial</i>
PSA	<i>Antígeno Prostático Específico</i>
PSVM	<i>Proximal Support Vector Machine</i>
RENN	<i>Repeated Edited Nearest Neighbor</i>
ROS	<i>Sobreamostragem</i>
FS-36	<i>Questionário De Estado De Saúde</i>
SHBG	<i>Proteína Ligadora de Hormônios Sexuais</i>
SMet	<i>Síndrome Metabólica</i>
SMOTE	<i>Sobreamostragem de minoria sintética Técnica</i>
SUS	<i>Sistema Único de Saúde</i>
SVM	<i>Supporting Vector Machine</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RUS	<i>Subamostragem</i>
RN	<i>Random Forest</i>
TGL	<i>Triglicerídeos</i>

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	16
2.	JUSTIFICATIVA	19
3.	REVISÃO DA LITERATURA	21
	3.1. Deficiência de Testosterona, tipos e prevalência	21
	3.2. Deficiência de Testosterona e Fatores metabólicos associados.	25
	3.3. Rastreamento da Deficiência de Testosterona	32
	3.4. Instrumentos preditivos – nomogramas e escores	36
	3.5. Tratamento da Deficiência de Testosterona – terapia de reposição hormonal	38
	3.6. Inteligência artificial e diagnóstico médico	42
4.	REFERENCIAL TEÓRICO	46
	4.1. Vulnerabilidade em Saúde no contexto de Deficiência de Testosterona	46
5.	OBJETIVOS	51
6.	METODOLOGIA	52
	6.1. Tipo de estudo	52
	6.2. Procedimentos e coleta de dados	52
	6.3. Análise de dados	53
	6.4. Aspectos éticos	58
7.	RESULTADOS	60
8.	DISCUSSAO	76
9.	CONCLUSÕES	86
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
11.	ANEXO	107

1. INTRODUÇÃO

A testosterona é o principal hormônio sexual masculino, sendo responsável pelos caracteres sexuais, funções de força muscular, distribuição de gordura corporal, composição óssea, produção de glóbulos vermelhos e até mesmo funções comportamentais (CELEC; OSTATNÍKOVÁ; HODOSY, 2015).

A Deficiência de Testosterona (DT) em homens ou hipogonadismo é definida como a presença de baixos níveis séricos de testosterona acompanhados de sinais e sintomas clínicos (MULHALL et al., 2018; BHASIN, et al., 2010). DT é caracterizada como uma síndrome clínica e bioquímica associada a sinais e sintomas que podem ter significativo impacto na qualidade de vida e sobrevida do indivíduo (AL-SHAREFI; QUINTON, 2020).

Os critérios bioquímicos para o estabelecimento da DT são distintos nas diferentes sociedades médicas, o que dificulta as comparações entre as séries e por vezes as definições de tal condição (KWONG; KRAKOWSKY; GROBER, 2019).

Valor de testosterona sérica menor que 300 ng/dL tem sido o mais utilizado nos dias atuais e será o considerado como valor referencial neste trabalho (BHASIN et al., 2018; MULHALL et al., 2018).

A SMet e a baixa testosterona estão ambas independentemente associadas com aumento da mortalidade cardiovascular por todas as causas (MURALEEDHARAN; JONES, 2014). A DT tem sido considerado um fenômeno potencialmente evitável e/ou reversível (CORONA et al., 2020; WU et al., 2008). Holmboe e colaboradores (2018) apontaram estilo de vida e mudanças na saúde estão associadas à alteração nos níveis de testosterona, como por exemplo, ganho de peso está fortemente associado a declínio dos níveis de testosterona (HOLMBOE, 2018).

Devido suas implicações associadas, manter os níveis de testosterona dentro na normalidade contribuiria para a promoção da saúde e melhora da qualidade de vida nos homens. Assim medidas preventivas e eventualmente de tratamento precoce poderiam trazer benefício aos sujeitos. Pacientes com DT tem risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCV), destacando a importância do diagnóstico precoce

dessa condição (MURALEEDHARAN et al., 2013; WU, 2012). Não está claro, todavia a relação de associação entre baixa testosterona e mortalidade ou se baixa testosterona é um biomarcador de sobrevida e pouca saúde (SHORES; MATSUMOTO, 2014).

Não obstante, a incidência e prevalência da DT na população ainda é incerta e variada (BASARIA, 2014), o que dificulta as ações de saúde pública, incluindo eventuais programas de rastreio, que permanecem dúbios e incertos a conveniência do tratamento da deficiência de DT para todos aqueles com baixos níveis de testosterona.

Corroborando com esse fato, Zarotsky (2014) afirma que a prevalência de hipogonadismo varia de acordo com a definição da DT utilizado e a população examinada em cada estudo, sendo que a prevalência é maior entre populações baseadas com condições clínicas específicas, como por exemplo, entre pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), obesidade e Síndrome Metabólica (SMet) (ZAROTSKY et al., 2014).

O diagnóstico clínico da DT é na maior parte dos casos difícil. Os sinais e sintomas são inespecíficos e prevalentes no contexto do envelhecimento natural: 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 de outras condições como depressão. Ademais muitos sujeitos com DT podem ser assintomáticos, (LIVINGSTON et al., 2017; STANWORTH; JONES, 2008; VERMEULEN; KAUFMAN, 2002).

Na tentativa de identificar aqueles com maior probabilidade de DT e acompanhar melhorias nos sintomas com suplementação de testosterona possibilitando um emprego mais racional dos recursos, algumas ferramentas foram e continuam a ser utilizadas com destaque para o Envelhecimento Escala de Sintomas Masculinos (AMS; 1999), *Androgen Deficiency in Aging Males* (ADAM; 2000), o MMAS (2000; também referido como o rastreador de Smith), o Questionário de Qualidade de Vida Dependente de Deficiência Hormonal Relacionada à Idade (2003) e a Escala de Sintomas Relacionados ao Hipogonadismo (2009). O ANDROTEST (2009) foi publicado como entrevista para fornecer pontuação relevante para identificar sinais e sintomas relacionados ao hipogonadismo (TROST; MULHALL, 2016).

Ferramentas de triagem estão sendo desenvolvidas, mas as propriedades diagnósticas ainda são limitadas e o emprego destes instrumentos não está rigorosamente estabelecido (ROSEN et al., 2011). Dada às precárias propriedades diagnósticas visto que nenhum instrumento é suficiente sensível para permitir descartar, nem tampouco específico que pudesse confirmar ou prever a DT (MILLAR et al., 2016), o uso destes instrumentos tem sido desestimulado, entretanto, a busca por um escore preditor mais adequado ainda persiste.

Bhasin (2010) afirma que há informações limitadas sobre o desempenho desses instrumentos de detecção de casos de DT que dependem de auto-avaliação e que sua especificidade é baixa, como *Androgen Deficiency in Aging Males – ADAM*, a Escala de Avaliação de Sintomas dos Moradores do Envelhecimento e o *Massachusetts Male Aging Study Questionnaire* (BHASIN, 2010).

Técnicas de inteligência artificial e escores simplificados associando sintomas clínicos e dados laboratoriais têm sido propostos nos últimos anos (LU et al., 2016). Sistemas de aprendizado de máquina tem o potencial de prever e detectar doenças em emergências, por exemplo, proporcionando que estas enfermidades sejam efetivamente tratadas e auxiliando na sua progressão inapropriada Nesse sentido diferentes algoritmos de aprendizado de máquina como regressão logística, *deep learning* redes *baysianas*, e etc têm sido aplicados e mostram alta acurácia de 70 a 90% , ajudando assim na predição de condições de saúde e melhorando a triagem de pacientes (SHAFAF;MALEK, 2019). A conveniência e adequação desses escores preditores ainda é incerta.

2. JUSTIFICATIVA

A SMet e a DT nos homens estão intimamente ligadas. Estudos epidemiológicos demonstraram que baixos níveis de testosterona estão associados à obesidade, resistência à insulina e um perfil lipídico adverso em homens. A SMet e a baixa testosterona estão ambas independentemente associadas com aumento da mortalidade cardiovascular por todas as causas (MURALEEDHARAN; JONES, 2014).

A DT causa uma ampla gama de sintomas que podem levar a morbidade significativa. Evidências mostram também associação com mortalidade prematura de várias comorbidades, incluindo diabetes e SMet. Tais associações podem levar a implicações econômicas e de qualidade de vida substanciais, cuja magnitude permanece amplamente desconhecida (MAGGI et al., 2007; AL-SHAREFI; QUINTON, 2020).

Entretanto, mudanças no estilo de vida e de algumas condições patológicas estão associadas a mudanças nos níveis de testosterona. Dentre tais condições o ganho de peso mostrou-se fortemente associado no declínio dos níveis de testosterona sérica (HOLMBOE, 2018).

Segundo a diretriz da Sociedade Americana de Endocrinologia não há evidências suficientemente fortes que fundamentem exames de rastreamento com dosagem de testosterona na população geral, recomendando que este rastreamento seja realizado apenas em vigência de sintomas sugestivos (BHASIN et al., 2018). Assim, a triagem do hipogonadismo a nível populacional não é aconselhada, pois não há evidências suficientes ainda de custo-efetividade na saúde pública.

De fato, o diagnóstico clínico da DT no homem adulto e também no idoso pode ser difícil porque as manifestações não são específicas. Na tentativa de amenizar esse obstáculo, vários questionários foram desenvolvidos com o intuito de facilitar o diagnóstico. Na maioria dos casos, as manifestações clínicas foram correlacionadas com a medição de esteróides gonadais, principalmente testosterona e sua fração livre e biodisponível (MORALES et al., 2010). No entanto, essas ferramentas de triagem

desenvolvidas e disponíveis possuem propriedades diagnósticas ainda limitadas e o emprego destes instrumentos não está rigorosamente estabelecido.

Desta forma, esses questionários e escores foram desenvolvidos e vem sendo aplicados para prever a DT masculina em pacientes sintomáticos, como disfunção sexual e assim auxiliar no seu rastreamento na população. O que ajudaria na avaliação do custo-efetividade da dosagem em pacientes potencialmente com DT na saúde pública.

Nesse contexto, ainda são poucos estudos sobre a DT no Brasil e na região de Feira de Santana. Nosso grupo tem-se dedicado a avaliar alguns desses aspectos nos últimos anos, particularmente em descrever a associação entre DT e componentes da SMet. Estudos prévios realizados em Feira de Santana demonstraram que há uma forte associação entre hipogonadismo e obesidade (circunferência abdominal) e dislipidemia (triglicerídeos e HDL - High Density Lipoprotein) (SOARES, 2015). Miranda e colaboradores (2017) também demonstraram que na população da região metropolitana de Feira de Santana a circunferência abdominal é o melhor preditor da DT masculina, a despeito da idade.

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.

Desta forma, mesmo que a DT possa ser detectada pela medida da testosterona sérica, método relativamente simples, essa conduta ainda não é universalmente recomendada e a implementação indistinta de tal prática certamente seria onerosa, principalmente em nosso meio e no contexto de saúde pública.

Faz-se especialmente interessante uma ferramenta preditora construída a partir de variáveis biológicas que estão facilmente disponíveis na prática clínica e não apenas de sinais e sintomas muito inespecíficos, e que pode colaborar para uma dosagem mais racional da testosterona e melhor aplicação dos recursos e na construção de uma política de saúde pública mais apropriada.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3. 1. Deficiência de Testosterona, tipos e prevalência

A testosterona é o principal hormônio sexual masculino, sendo responsável pelos caracteres sexuais e funções de força muscular e composição óssea. De acordo com o *Guideline da American Urology Association (AUA)* o diagnóstico de DT requer tanto a identificação de baixos níveis séricos de testosterona, menor que 300mg/dl, como a presença de sinais e sintomas clínicos (MULHALL et al., 2018). A DT em homens adultos é uma síndrome clínica e bioquímica associada a baixos níveis de testosterona e que pode afetar o funcionamento de múltiplos órgãos e qualidade de vida (AL-SHAREFI; QUINTON, 2020).

A DT em homens pode ser resultado de uma disfunção testicular (hipogonadismo primário) ou uma disfunção da cascata pituitária-hipotalâmica (hipogonadismo secundário), podendo ser congênita ou adquirida. O valor de testosterona total e livre são os exames mais frequentemente utilizados para avaliar concentração de testosterona e avaliam concentrações de soro de hormônio luteinizante (LH) auxiliando na determinação da deficiência primária versus secundária de testosterona (AVERSA; MORGENTALE, 2015).

O hipogonadismo primário (hipergonadotrófico) é frequentemente associado com insuficiência testicular primária, resultando em incapacidade de produzir níveis fisiológicos de testosterona, levando a uma deficiência de andrógeno e aumento na concentração de gonadotropina O hipogonadismo primário é muito menos comum e pode ser devido a causas congênitas ou adquiridas (BASARIA, 2014).

O hipogonadismo secundário (hipogonadismo hipogonadotrófico) resulta em níveis baixos ou inadequadamente normais de gonadotrofina, o que afeta a secreção de testosterona pelos testículos e provoca um feedback negativo no hipotálamo-hipófise. É muito mais comum e também pode resultar de vários distúrbios

(traumatismo craniano; doença sistêmica aguda; medicamentos; doença falciforme; obesidade mórbida ou diabetes; transtornos alimentares; exercício excessivo; cirrose; ou hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático) (BASARIA, 2014).

Atualmente o melhor teste para o diagnóstico de DT é o valor da testosterona total no soro em uma amostra da manhã, de preferência com espectrometria de massa (ROSNER et al., 2007). Nesse sentido, apesar da DT ser detectada através da mensuração dos níveis de testosterona sanguíneos, essa conduta ainda não é universal (CORONA, 2011).

De acordo com a diretriz da AUA (MULHALL et al.,2018), na abordagem clínica, devem ser consideradas duas medições dos níveis de testosterona total, colhidas em ocasiões distintas. Serão considerados com DT aqueles pontos de valores abaixo de 300 ng/dL da testosterona total (MULHALL et al.,2018). Segundo a diretriz canadense, é recomendado que o teste bioquímico a ser mensurado fosse o nível de testosterona total medido em uma amostra de sangue coletada pela manhã e que as determinações de biodisponibilidade testosterona ou testosterona livre deve ser restrita a pacientes com níveis duvidosos de baixa testosterona total (MORALES et al., 2015). Neste trabalho foi considerada a dosagem única nas avaliações.

Em uma revisão recente das diretrizes existentes acerca da baixa testosterona Kwong e colaboradores (2019) apontou que a despeito da unânime recomendação do uso dos valores de testosterona total como parte da investigação diagnóstica, há diferenças significativas no valor do ponto de corte para tal exame (KWONG et al., 2019).

Clinicamente o indivíduo pode ser assintomático ou apresentar queixas de falta de energia, desempenho físico diminuído, fadiga, depressão, baixa motivação e concentração, infertilidade, desejo sexual reduzido e disfunção erétil (RODRIGUES FILHO, 2014).

Esses sinais e sintomas estão divididos em dois grupos, segundo a diretriz da sociedade americana de endocrinologia. O primeiro grupo inclui atraso ou ejaculação incompleta; desejo sexual reduzido (libido); disfunção erétil; ginecomastia; diminuição de pelos axilares, faciais e pubianos; testículos pequenos (volume <5 mL); infertilidade; fratura de baixo traumatismo; baixa densidade mineral óssea; e ondas de calor

(MULHALL et al., 2018; MILLAR et al., 2016; BASARIA, 2014; PETAK, 2002; KAUFMAN; VERMEULEN, 2005).

O segundo grupo inclui sinais e sintomas menos específicos, como diminuição de motivação e energia, 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 reduzido desempenho físico (BHASIN et al., 2010). Há que ressaltar a gama de alterações comportamentais (CELEC; OSTATNÍKOVÁ; HODOSY, 2015).

Millar (2016) aponta que em homens jovens é mais comumente caracterizado sinais e sintomas do primeiro grupo, como redução de libido e disfunção erétil, sendo causada geralmente por patologia testicular ou pituitária, incluindo hiperprolactinemia, desordens no hipotálamo ou pituitárias, doença testicular ou até mesmo exposição à radiação (MILLAR et al., 2016). Nesses casos, tidos como "hipogonadismo clássico" é indicado quase de maneira incontestável à reposição de testosterona.

Nos homens de meia idade e idosos os sintomas associados à baixa testosterona são menos específicos, relativamente prevalentes e estão relacionados a outras comorbidades como depressão e demência (LIVINGSTON et al., 2017; STANWORTH; JONES, 2008; VERMEULEN; KAUFMAN, 2002).

Os sintomas sexuais, apesar de fazerem parte da lista de sintomas específicos são de pouco auxílio na detecção desta condição, já que a prevalência de sintomas sexuais é queixa comum entre os homens nessa faixa etária. A prevalência de Disfunção erétil 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).

Encontramos na literatura diversas terminologias envolvidas nessa área, como síndrome da deficiência androgênica, baixa testosterona, hipogonadismo, hipogonadismo clássico, e também os termos deficiência da testosterona com o envelhecimento, como andropausa, menopausa masculina, síndrome da deficiência androgênica no envelhecimento (GROSSMANN, 2018; TAJAR et al., 2010).

Também existe o termo hipogonadismo de início tardio "*Late Onset Hypogonadism*" (LOH), ainda usado bastante na literatura, onde foi proposto o

estabelecimento como critérios para o diagnóstico a combinação de testosterona sérica baixa (<300 ng/dL) e de três sintomas sexuais: diminuição do interesse sexual, ausência de ereções matinais e disfunção erétil (NIESCHLAG, 2020).

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

Muitos estudos sejam eles prospectivos longitudinais quanto estudos transversais correlacionam a diminuição dos níveis de testosterona ao envelhecimento masculino (FELDMAN et al., 2002; HANDELSMAN et al., 2015; HARMAN et al., 2001; MORLEY et al., 1997). Bonaccorsi (2001) afirmou que a partir dos 40 anos, há um decréscimo anual de cerca de 1,2% dos níveis circulantes de testosterona livre e de 1,0% dos de testosterona ligados à albumina (BONACCORSI, 2001). O *European Male Aging Study* (EMAS) ainda evidenciou um declínio dos valores séricos basais de testosterona de 0,4% ao ano (WU et al., 2008).

Millar e colaboradores (2016) afirmam que não há clareza no que diz respeito à definição do declínio nos níveis de testosterona, que há uma correlação fraca entre sinais, sintomas e níveis de testosterona, sendo incerto ainda o limite dos níveis de testosterona que devem ser considerados baixos para homens em envelhecimento; além disso, a ampla variação na prevalência estimada da condição torna difícil extrapolar o método de diagnóstico de DT em homens mais jovens e nas decisões clínicas (MILLAR et al., 2016).

Recentemente um estudo mostrou que mudanças no estilo de vida e algumas condições patológicas estão associadas a mudanças nos níveis de testosterona. Dentre tais condições o ganho de peso mostrou-se fortemente associado no declínio de testosterona (HOLMBOE, 2018).

No Brasil há poucos dados acerca da DT na população, incluindo sua prevalência e fatores associados. Um estudo corte transversal que avaliou 1623 homens militares no Rio de Janeiro, com idade entre 34 a 87 anos, demonstrou declínio dos níveis de DT com o envelhecimento (NARDOZZA JÚNIOR et al., 2011).

Até o momento, as evidências da literatura apoiam a hipótese de que a baixa testosterona é um biomarcador importante para morbidade e mortalidade em homens, a despeito da idade. De fato, baixos níveis de testosterona circulante têm sido frequentemente associados a diversas condições negativas de saúde a longo prazo, incluindo morte precoce por todas as causas e doenças cardiovasculares, além de redução da saúde óssea, piora da qualidade de vida, redução da libido e função erétil e aumento risco de certos tipos de câncer, ou seja, câncer testicular e de próstata (FALLARA et al., 2022).

3. 2. Deficiência de Testosterona e Fatores metabólicos associados

Os relatos da literatura apontam que o declínio dos níveis de testosterona em indivíduos do sexo masculino está amplamente baseado não apenas em diferentes populações ou subpopulações estudadas, mas também por diversos valores bioquímicos e as múltiplas variáveis de sintomas e comorbidades atuantes (ZAROTSKY, 2014). Um estudo corte transversal envolvendo 1852 homens com idade entre 40 e 70 anos também encontrou proporcionalmente um número significativamente menor de homens com DT naqueles que não apresentavam comorbidades (4,7%) comparado a homens com comorbidades (79,3%) (ERENPREISS et al., 2020).

Baixos níveis de testosterona estão associados a fatores de risco metabólico como hipertensão arterial, triglicerídeos, níveis de açúcar no sangue e obesidade abdominal (AKISHITA et. al., 2010; KO; KIM; LEE, 2020). A prevalência de baixa testosterona aumenta quando combinada aos fatores obesidade ou SMet e DM2 (DHINDSA et al., 2010; OGBERA, 2011).

Testosterona tem se mostrado um regulador chave na manutenção da homeostase metabólica. A DT está intimamente ligada ao metabolismo (SMet) através de várias vias complexas. Essas vias incluem alterações na insulina resistência, hiperglicemia, acúmulo de gordura visceral, aumento da circunferência da cintura, dislipidemia, aumento da síntese de citosinas inflamatórias e disfunção endotelial; tudo levando a doença cardiovascular (BERG; MINER, 2020).

É conhecido que há uma forte relação inversa entre testosterona e a gordura corporal nos homens (HAFFNER et al., 1993). Homens com SMet possuem maior risco de desenvolver DT ao longo de um acompanhamento de 11 anos (LAAKSONEN et al., 2005). O estudo Pomerania evidenciou que homens com baixa testosterona tem grande aumento de incidência de SMet (HARING et al., 2012). A presença de SMet tem sido considerada um indicador independente para rastreamento do nível de testosterona (WINTER, 2014).

A definição de SMet não é única, tendo sido desenvolvido por algumas organizações que definiram critérios diagnósticos específicos que objetivam a predição de eventos cardiovasculares e desenvolvimento de diabetes (CORONA et al., 2009). Usualmente está relacionada à deposição central de gordura e à resistência à insulina. As bases da SMet são o sobrepeso/obesidade, a inatividade física, além de fatores genéticos. Esse termo engloba um conjunto de doenças cardiovasculares (DCV) e fatores de risco, incluindo hiperlipidemia, obesidade abdominal e hipertensão secundária à resistência à insulina e, como consequência, hiperinsulinemia (JACKSON, 2006).

A National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) formulou definições para a SMet que têm sido as mais utilizadas na prática clínica, e utiliza dados clínicos e laboratoriais que podem facilmente ser obtidos. A presença de 3 dos 5 fatores de risco é o suficiente para o diagnóstico da SMet: obesidade abdominal aferida pela Circunferência Abdominal (CA) em homens >102cm e mulheres >88 cm; triglicerídeos (TGL) ≥ 150 mg/dL; HDL-Colesterol em homens <40 mg/dL e mulheres <50 mg/dL; Pressão Arterial (PA) ≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg; Glicemia de jejum (GLI) ≥ 110 mg/dL (LIPSY, 2003).

Já a Organização Mundial de Saúde (OMS) define a SMet a partir da presença da intolerância a glicose ou diabetes mellitus e/ou resistência insulínica associada à presença de dois ou mais fatores: pressão arterial igual ou maior que 140/90 mmHG; triglicerídeos maior igual a 150 mg/dL ou HDL- Colesterol menor que 35mg/dL nos homens e menor que 39mg/dL nas mulheres; circunferência abdominal maior que 90 cm nos homens e maior que 85 cm nas mulheres ou IMC maior que 30 kg/m² e microalbuminúria (WHO, 1999). O ponto de partida dessa avaliação é a presença da resistência insulínica ou do distúrbio do metabolismo da glicose, o que dificulta a sua

utilização na prática clínica (DE CARVALHO, 2005).

Para a determinação da presença dos componentes da pressão arterial e triglicerídeos a I Diretriz Brasileira de SMet, que utiliza como critério para diagnóstico da SMet o NCEP- ATPIII, recomenda que o uso de medicação anti-hipertensiva ou de hipolipemiantes, assim como diagnóstico prévio de diabetes, preencham os critérios específicos (DE CARVALHO, 2005).

Wespes (2013) afirma que a SMet tem sido associada a uma série de doenças urológicas incluindo deficiência de testosterona masculina e que os fatores relacionados à SMet como resistência à insulina e gordura visceral estão associados à diminuição dos níveis séricos de testosterona (WESPES, 2013).

Outro estudo com 864 homens com idade média de 52 anos mostrou que os homens obesos com SMet, particularmente indivíduos com obesidade grave, tiveram diminuição significativa dos níveis de testosterona quando comparado a homens saudáveis (KAPLAN; MEEHAN; SHAH, 2006). Um quarto dos homens com idade entre 20 e 59 anos tiveram baixa testosterona e SMet, sendo que cintura abdominal elevada aumentou o risco de baixa testosterona seis vezes nesse grupo (GLEICHER et al., 2020).

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

Uma meta-análise de estudos observacionais mostrou que os níveis endógenos e livres de testosterona eram menores em homens com SMet. Em um estudo de homens de meia-idade japoneses, a testosterona estava significativamente relacionada à SMet, parâmetros da obesidade (IMC), hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina e adiponectina (BRAND, 2011).

A SHBG (proteína ligadora de hormônios sexuais) é um fator confundidor referido com frequência, devido a associação independente com SMet. Quando a associação entre testosterona total e SMet foi ajustada para SHBG, concluiu-se que a SHBG esteve independentemente associada ao risco de SMet e não a testosterona total (BHASIN et al., 2010).

A relação existente entre SMet e deficiência de testosterona é clara e bidirecional, porém os mecanismos exatos pelos quais homens com SMet desenvolvem a baixa testosterona é multifatorial, estando envolvidos mecanismos relacionados a lectina, diminuição do hormônio SHBG, inflamatórios, aumento da atividade de aromatase, entre outros (WINTER, 2014).

Uma revisão abrangente descobriu que o link entre SMet e hipogonadismo é tão forte que o hipogonadismo deve ser considerado um parâmetro diagnóstico da SMet. Além disso, uma meta-análise tem demonstrado que ter SMet prediz independentemente baixo nível de testosterona e testosterona basal, sendo que os níveis são duas vezes menores em homens com SMet em comparação com os controles (MAKHSIDA, 2005; CORONA et al., 2011; BERG; MINER, 2020).

A literatura demonstra que a relação entre obesidade e hipogonadismo masculino é bidirecional. Dentre os fatores associados à DT em homens, a obesidade tem sido considerada o principal deles (CARRAGETA et al., 2019; FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; TRAVISON et al., 2007; MOLINA-VEGA et al., 2018; TAJAR et al., 2010).

Cohen (1999) apresentou a hipótese do ciclo hipogonadal-obesidade. A testosterona inibe a atividade da lipoproteína lipase dos adipócitos, enzima que quebra os triglicerídeos em ácidos graxos livres (COHEN, 1999). Baixos níveis de testosterona levam ao desenvolvimento de obesidade central e deposição de gordura intra-abdominal.

A hipótese sugere que a baixa testosterona resultante da alta atividade da aromatase aumenta os adipócitos e a deposição de gordura, diminuindo gradualmente os níveis de testosterona ainda mais. Estradiol, adipocitocinas e outros fatores inibem o eixo hipotálamo-hipófise-testicular, levando ao estado de hipogonadismo hipogonadotrófico (JONES, 2007). A redução das gonadotrofinas leva à redução da estimulação da produção de testosterona. Por outro lado, a obesidade leva a baixos níveis de testosterona. Nos pacientes obesos, o tecido adiposo abdominal é uma importante fonte de citocinas inflamatórias. Existem algumas adipocinas secretadas e consideradas possíveis marcadores da SMet: leptina, adiponectina e resistina (ZHANG et al., 2015).

Evidências clínicas têm repetidamente demonstrado haver associação entre hipogonadismo e as medidas de obesidade visceral, sendo que a redução dos níveis de testosterona está associada ao aumento do IMC e da circunferência abdominal (SCHNEIDER et al., 2008; TAJAR et al., 2012).

Como já relatado, esta relação entre DT e obesidade é bidirecional, ou seja, baixa testosterona é por vezes consequência, porém também é por vezes causa da obesidade (STANWORTH; JONES, 2008; LIVINGSTON et al., 2017; WU et al., 2018). Esta bidirecionalidade pode ser entendida como um ciclo vicioso e atribuível a mecanismos fisiopatológicos complexos e multifatoriais (CARRAGETA et al., 2019).

Os baixos níveis de testosterona induzem um aumento na atividade da lipoproteína lipase, o que resulta no aumento da captação de ácidos graxos e formação de triglicérides (TGL) nos adipócitos, estimulando a proliferação e o acúmulo de tecido adiposo, especialmente o tecido visceral, o que explica o desenvolvimento da obesidade, particularmente da obesidade visceral (PIVONELLO et al., 2019).

Carrageta (2019) ainda explica que o acúmulo da gordura visceral aumenta a síntese e secreção de leptina. Por sua vez, a elevação nos níveis de leptina circulante leva à sua resistência por saturação com consequente diminuição na expressão dos seus receptores. Com a diminuição da resposta à leptina há redução da saciedade, provocando aumento da ingestão de alimentos e acúmulo de energia, e também pela interrupção do eixo hipotálamo-hipófise-testículo, resultando na diminuição da produção de testosterona. Sendo a testosterona antagonista no acúmulo de lipídios no tecido adiposo, os baixos níveis de testosterona resultam na perda desse sinal inibitório, gerando maior acúmulo de gordura (CARREGETA et al., 2019).

Por sua vez, a obesidade interrompe diretamente o eixo hipotálamo-hipófise testículo e promove uma redução ainda maior nos 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 (BOSELLO; VANZO, 2019).

Estudos sugerem que o efeito da obesidade nas concentrações de

testosterona pode ser mais substancial do que o efeito da baixa testosterona na adiposidade (GROSSMANN, 2018; KELLY; JONES, 2015; ZITZMANN, 2009).

Estudos já realizados com pacientes de Feira de Santana – BA mostraram forte associação do valor da circunferência abdominal e dislipidemia com os baixos níveis de testosterona sérica (SOARES et al., 2015).

Outros estudos apontaram que homens obesos podem elevar seus níveis de testosterona após a perda de peso, seja por dieta supervisionada, exercícios ou, ainda cirurgia bariátrica (GIAGULLI et al., 2019; CORONA; RASTRELLI; MAGGI, 2013). Alguns outros estudos em que se fez uso de outros tratamentos como terapia de reposição hormonal ou suplementação com gel de testosterona mostraram que o tratamento com testosterona reduz a adiposidade visceral e a circunferência abdominal (ELLIOTT et al., 2017; PONCE et al., 2018; SAAD et al., 2013; CORONA et al., 2016). Em suma, vários estudos mostraram que o aumento dos níveis de testosterona pode levar à perda de peso e vice-versa (CARRAGETA et al., 2019).

Além da obesidade a DT também está associada a outros fatores de risco como triglicerídeos e hipertensão (AGLEDAHL et al., 2008; JIANG et al., 2018). A razão triglicerídeos/HDL é um parâmetro rápido e simples que emerge na prática clínica como um marcador de resistência insulínica, e que teve associação significativa aos níveis baixos de testosterona em homens coreanos de meia idade (CHUNG; KWON; LEE, 2018).

A DT é altamente prevalente em homens com doenças cardiovasculares e está associada a um aumento da mortalidade. A baixa testosterona também tem um efeito adverso em vários fatores de risco cardiovascular, que incluem resistência à insulina, diabetes, dislipidemia, adiposidade central e disfunção endotelial (GRANATA; ISGAARD, 2014). A DT também tem sido associada a vários componentes da SMet, que por sua vez está associada a um aumento de cinco vezes no risco de doença cardiovascular (FERNANDEZ-MIRÓ; CHILLARÓN; PEDRO-BOTET, 2016).

DT é responsável pelo aumento da mortalidade cardiovascular estimada em 2,5 vezes (DE CARVALHO, 2005), sendo um forte e independente fator de risco para insuficiência cardíaca grave (ZELLER et al., 2005) e fator de risco para a DM2 (PENALVA, 2008).

Em um estudo corte transversal realizado com 1274 homens sem DCV conhecida mostrou associação de baixa testosterona a um aumento linear de triglicérides durante o dia, e está independentemente associado a perfil lipídico desfavorável, o que pode indicar que DT está associada ao metabolismo prejudicado de triglicérides em homens (AGLEDAHL et al., 2008).

Mais recentemente, Halpern e Brannigan (2019) alertaram exatamente isso, homens com baixa testosterona tem risco aumento de DCV, porém ainda é incerto se esse risco é devido a DT ou porque homens nessa condição possuem condições e comorbidades associadas a doenças cardiovasculares, como hipertensão, obesidade, perfil lipídico elevado (HALPERN; BRANNIGAN, 2019).

Há relatado na literatura uma associação inversa significativa entre níveis séricos de testosterona e marcadores de aterosclerose. Além disso, também foi documentada uma correlação negativa entre os níveis de testosterona total, disfunção endotelial e espessura íntima-média da carótida (IMT), independente de outros fatores de risco cardiovascular (LUNENFELD et al., 2021; GROTI ANTONIČ et al., 2020; MULLER et al., 2004).

Além disso, a baixa testosterona está fortemente associada ao DM2, uma vez que um terço dos homens com DM2 tem hipogonadismo secundário (HACKETT et al., 2023; AGARWAL et al., 2017; HAFFNER, 1993). A prevalência de DT em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1, tem um aumento em até 20% (FERNANDEZ-MIRÓ; CHILLARÓN; PEDRO-BOTET, 2016).

Yao et al. (2018) realizam uma metanálise sistemática e concluíram que níveis mais altos de testosterona em homens podem diminuir significativamente o risco de DM2 (YAO et al, 2018). A DT também pode contribuir para o aumento do risco cardiovascular e do metabolismo não adequado de glicose em homens idosos (SVARTBERG et al., 2008; SANCHEZ-GARRIDO et al., 2014).

Adicionalmente obesidade e diabetes mellitus têm aparente efeito aditivo na baixa testosterona, cerca de um terço dos homens com obesidade, diabetes mellitus ou SMet tem alteração dos níveis dos androgênios (DHINDSA et al., 2018). Pacientes com diabetes mellitus e obesidade tem menor testosterona que os diabéticos magros (DAHRI SHAIKH et al., 2020). 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. 3. Rastreamento da Deficiência de Testosterona

As relações entre DT e envelhecimento não estão definitivas e totalmente esclarecidas. Apesar das consequências clínicas do declínio da testosterona serem bem estabelecidas, não se sabe ainda se essas repercussões podem ser responsáveis por alguns aspectos do envelhecimento normal ou até que ponto ele representa um evento fisiológico ou patológico (AL-SHAREFI; QUINTON, 2020; BHASIN et al., 2010; SNYDER, 2004).

Desta forma, o diagnóstico diferencial da DT é um desafio na prática clínica, mesmo para os sintomas mais específicos, como exemplo a disfunção erétil, que pode ser tanto uma manifestação de DT, como pode estar presente em homens sem problemas hormonais, ou pode ser resultado de diabetes mellitus, doenças vasculares, comprometimento neurológico, causas psicogênicas ou causas medicamentosas. Da mesma maneira, a baixa libido, pode ser resultante de condições psiquiátricas ou condições clínicas subjacentes (MILLAR et al., 2016).

Segundo o “*Endocrine Society*”, formado por 10 comitês nos Estados Unidos, não há evidências suficientemente fortes que fundamentem exames de rastreamento com dosagem de testosterona na população geral, recomendando que este rastreamento seja realizado apenas em vigência de sintomas sugestivos (BHASIN et al., 2018).

Entretanto mais recentemente se tem percebido um movimento contrário a tal recomendação para maior testagem, possivelmente em decorrência do maior número de publicações reiterando a associação de DT à maior risco metabólico e de maior

morbimortalidade em pacientes por causas diversas (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; LAOUALI et al., 2018; LOPEZ et al., 2018). Além disso, como apresentado, os sintomas atribuídos a DT são bastante prevalentes e pouco específicos, e está sujeito a abordagens e interpretações distintas pelos profissionais envolvidos (ZITZMANN; FABER; NIESCHLAG, 2006).

Em 2018, a partir de dados dos níveis de testosterona obtidos em uma coorte com 9094 homens no Reino Unido, com idades entre 18 e 98 anos, acompanhadas por um período de 10 anos - de 2005 a 2015, foi identificado 21,2% de homens potencialmente “hipogonádicos”. Tal achado levou a recomendação que esse rastreamento fosse realizado anualmente no sistema primário de saúde britânico (LIVINGSTON et al., 2018).

Nesse sentido, alguns escores e questionários foram desenvolvidos e vem sendo aplicados para prever a DT masculina em pacientes sintomáticos, como disfunção sexual e assim auxiliar no seu rastreamento na população. Todos eles levam em consideração sinais e sintomas e não valores de biomarcadores, como variáveis clínicas mais comumente usadas durante uma consulta médica.

O escore ADAM (*Androgen Deficiency in Aging Males*) foi construído baseado em sintomas do hipogonadismo, sendo utilizadas questões relacionadas a dez sintomas mais comumente apresentados por homens idosos com níveis baixos de testosterona. Este escore foi aplicado em uma população de voluntários do sexo masculino e se mostrou ineficiente no diagnóstico de hipogonadismo grave em homens (níveis de testosterona livres abaixo de 7 ng/dL). O escore ADAM apresentou sensibilidade e especificidade de 81% e 21,6%, respectivamente e resultou em uma classificação adequada da população em indivíduos normais ou DT em apenas 44,5% dos casos (TANCREDI et al., 2004).

A baixa especificidade deste escore demonstra que o mesmo não possui grande poder de rastreio e não pode ser usado como substituto da realização do teste de testosterona livre para a identificação da deficiência de andrógenos em idosos (TANCREDI et al., 2004).

Dentre outros questionários existentes, o questionário ANDROTEST, em processo de validação em nosso meio, parece ter propriedades diagnósticas melhores.

Corona e colaboradores (2006) configuraram uma breve entrevista estruturada, chamada de ANDROTEST, e avaliaram sensibilidade e especificidade da diminuição dos níveis de testosterona em uma amostra de 215 pacientes com alguns parâmetros como índice de teste com antígeno prostático específico (PSA), volume de testículos e outros parâmetros clínicos e psicológicos. Como resultado, eles obtiveram uma ferramenta com especificidade de 68% e 65%, na detecção de baixa testosterona total (<299,9 ng/dL) e de 71% e 65%, na seleção de baixa testosterona livre (CORONA et al., 2006).

Outros escores como ADAM, AMS (*Aging Males Symptom Score*), MMAS (*Massachusetts Male Aging Study Questionnaire*), possuem acurácia diagnóstica ainda mais limitadas (MILLAR et al., 2016).

No Brasil, foi realizado um estudo de corte transversal com 83 indivíduos do sexo masculino com idade maior ou igual a 30 anos, usuários de uma Unidade Básica de Saúde da cidade de Cascavel-PR, a fim de avaliar a eficiência dos questionários ADAM e MMAS como ferramenta de rastreio do hipogonadismo masculino tardio. O estudo mostrou que o questionário MMAS teve desempenho significativamente melhor que o acaso em identificar homens com fatores de risco para apresentarem níveis baixos de testosterona (JUNIOR et al., 2021).

Wu (2010) utilizou questionários em um grupo de homens entre 40 e 79 anos, associados a dados laboratoriais e clínicos. Nesses questionários, que incluiu o *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)*, o *Inventory Beck Depression*, e o questionário de função sexual EMAS, foram coletados dados sociodemográficos e do estado geral de saúde, condições médicas, medicamentos e estilo de vida, sendo conduzidos por um entrevistador. Contudo, os resultados mostraram que os sintomas psicológicos avaliados pelos questionários tiveram pouca ou nenhuma associação com o nível de testosterona (WU et al., 2010).

Isso corrobora com o apontado por Bhasin (2010), que afirma que há informações limitadas sobre o desempenho desses instrumentos de detecção de casos que dependem de auto-avaliação e que sua especificidade é baixa, como *Androgen Deficiency in Aging Males – ADAM*, a Escala de Avaliação de Sintomas dos Moradores do Envelhecimento e o *Massachusetts Male Aging Study Questionnaire* (BHASIN et al., 2010).

Em uma revisão recente realizada por Millar e colaboradores (2016), foram avaliados e comparados 16 instrumentos (questionários e escores) de sinais e sintomas pré especificados para identificar baixa testosterona. Como resultado se concluiu que nenhum desses instrumentos de múltipla escolha tinha utilidade clínica, ou seja, possuíam Índices de Probabilidade positiva ou negativa significativa (*likelihood ratio*) considerados discriminatórios, ou seja, nenhum instrumento era suficiente sensível para permitir descartar, nem tampouco específico que pudesse confirmar ou prever a DT (MILLAR et al, 2016).

Um estudo de corte transversal envolvendo 1852 homens com idade de 40 a 70 anos foi conduzido para avaliar prevalência de baixa testosterona utilizando a escala *Aging Male Symptoms* (AMS), que inclui muitos sintomas não específicos para deficiência de testosterona, por exemplo, fadiga ansiedade, dor muscular, ataque de pânico, etc.; mostrou que em apenas cerca da metade dos homens com AMS positivo realmente apresentavam baixos níveis de testosterona (NIESCHLAG, 2020).

O questionário ADAM foi aplicado em um estudo envolvendo homens paquistaneses com idade entre 30 e 69 anos, apresentando acurácia geral de 61,29%, o que não permite que o mesmo seja utilizado como ferramenta para detecção de DT (NAZ et al., 2020).

Ventimiglia e colaboradores (2016) utilizaram um nomograma como ferramenta de previsão baseada na identificação de pacientes com risco de ter níveis de testosterona <300 ng/dL para identificar homens com deficiência de testosterona em uma população de homens brancos europeus inférteis, que se mostrou consistentemente melhor do que as diretrizes da ASRM (*American Society for Reproductive Medicine guidelines/recommendations*) (VENTIMIGLIA et al, 2016).

Apesar de ter baixa especificidade, o AMS e outros questionários masculinos acerca da história de DT podem ser úteis para avaliar a presença e a gravidade dos sintomas e para monitorar a resposta clínica à terapia de testosterona (ZENGERLING et al., 2012; BEHRE et. al., 2012). No entanto, deve-se reconhecer que estes instrumentos não podem ser utilizados para diagnosticar a DT, o que requer a demonstração de níveis de circulação testosterona reduzidos (AL-SHAREFI; QUINTON, 2020).

A falta de consenso sobre uma definição e mensuração da deficiência de andrógenos, bem como a falta de dados sobre as características de desempenho das ferramentas existentes para identificação de pacientes com DT faz deste um importante problema de saúde e não pode ser totalmente avaliada no presente (ARAUJO, 2007; LAUGHLIN; BARRETT-CONNOR; BERGSTROM, 2008).

Ainda existe uma falta de clareza atual no que diz respeito à definição e ao gerenciamento de declínios nos níveis de testosterona. A correlação fraca entre sinais, sintomas e níveis laboratoriais de testosterona incerteza sobre quais os limites dos níveis de testosterona devem ser considerados baixos para homens em envelhecimento e ampla variação na prevalência estimada desta condição torna difícil extrapolar o método de diagnóstico de hipogonadismo patológico (MILLAR et al., 2016).

3 4. Instrumentos preditivos – nomogramas e escores

Os nomogramas são instrumentos preditivos que consideram um conjunto de dados (variáveis) e faz previsões sobre uma condição ou desfecho. Eles podem prever resultados mais precisos para o paciente individualmente do que para grupos de risco, porque combinam o prognóstico de relevantes variáveis, independentemente do valor (KAMIYA et al., 2013).

Yang (2013) define os nomogramas de modelos logísticos multivariáveis ou de regressão de riscos proporcionais de Cox, como um gráfico visual que exhibe as probabilidades previstas de um evento dando suporte à tomada de decisão (YANG, 2013).

Nos últimos anos, modelos estatísticos de predição foram desenvolvidos na maioria dos tipos de câncer. Uma dessas ferramentas preditivas é o nomograma, que cria uma representação gráfica simples de um modelo preditivo estatístico que gera uma probabilidade numérica de um evento clínico (IASONOS et. al., 2008).

Kamiya e colaboradores (2013) desenvolveram um nomograma preditivo que conseguiu prever a diminuição de 50% do antígeno específico da próstata (PSA) em

resposta à terapia antiandrogênica não esteroide alternativa, impactando na determinação da estratégia de tratamento em pacientes com recaída de câncer de próstata (KAMIYA et al., 2013).

Isso mostra como a utilização de nomogramas preditivos pode ajudar e efetivamente predizer determinada condição que está associada a múltiplos fatores prognósticos. Os nomogramas vêm sendo amplamente utilizados para o prognóstico do câncer, principalmente por sua capacidade de reduzir modelos estatísticos em uma única estimativa numérica de probabilidade de um evento, como morte ou recorrência, adaptado ao perfil de um paciente individual. A interface gráfica amigável gerada nessas estimativas facilita o uso de nomogramas durante a tomada de decisão clínica (IASONOS et al., 2008).

O *Framingham Heart Study* é uma conquista histórica que forneceu informações valiosas sobre a previsão do risco de doença cardíaca coronária. Através deste estudo de coorte, calculadoras de risco foram geradas para prever o risco de doença cardíaca em pacientes assintomáticos. Esses preditores de risco são práticos, clinicamente relevantes e modestamente precisos. Sua precisão é um pouco limitada na aplicabilidade entre certas populações específicas, no entanto, alguns fatores de risco bem conhecidos não são incorporados (HEMANN; BIMSON; TAYLOR, 2007).

O Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia desenvolveu um escore de para prever morte ou (re)infarto em 30 dias em uma população brasileira com Síndrome Coronariana Aguda sem Supra do segmento ST, podendo facilmente ser aplicável no departamento de emergência (SANTOS et al., 2009).

O escore de risco de mortalidade, por exemplo, visa identificar parâmetros independentes associados ao risco de mortalidade em vez de determinar a relação causal com a mortalidade. O uso de modelos probabilísticos melhora a precisão e oferece uma gama de probabilidades contínuas, aproximando o pensamento médico à melhor forma de lidar com a incerteza (NOYA-RABELO; AZEVEDO; SOUZA, 2021).

Recentemente, durante a pandemia de COVID-19 foi desenvolvido um nomograma tendo como parâmetros biomarcadores prontamente disponíveis em laboratórios de rotina, linfócitos e contagem de neutrófilos. Essa ferramenta de pontuação mostrou permitir que os médicos estratificassem as gravidades do COVID-19 na admissão e oriente intervenções precoces para acelerar a recuperação e

encurtar o curso da doença, a fim de aliviar a escassez de recursos médicos e reduzir a mortalidade (KERBOUA, 2021).

Nesse sentido, a busca e o desenvolvimento de um nomograma capaz de prever a presença de DT para os pacientes individualmente parece de grande importância e impactaria profundamente na conduta e diagnóstico da população. Será um instrumento inovador, já que toma como parâmetros biomarcadores que usualmente já são coletados pelos pacientes e não sinais e sintomas, como na maioria dos questionários existentes. Sendo assim essa ferramenta deve ser útil na tomada da tomada de decisão clínica individual e possibilitará o planejamento de ações de saúde no âmbito populacional a partir do conhecimento das prevalências dos preditores envolvidos.

3 .5. Tratamento da Deficiência de Testosterona – terapia de reposição hormonal

O objetivo da terapia com testosterona é a normalização dos níveis de testosterona combinados com melhora nos sinais ou sintomas (PARK; AHN; MOON, 2019; MULHALL et al., 2018; BHASIN et al., 2010). As apresentações atualmente disponíveis para administração da testosterona são orais, bucais, transdérmicas, subcutâneas e injeção intramuscular, elas diferem nas formulações, via de administração, dose e intervalo para ser usado (farmacocinética), e perfis de segurança (PARK; AHN; MOON, 2019).

Preocupa-nos nos dias atuais o mal uso e abuso da testosterona. Alguns estudos estimam que mais de 25% dos homens que fazem uso de terapia de reposição de testosterona não possuem testagem para testosterona prévia ao início do uso. Homens que recebem testosterona, quase cerca da metade não tem seus níveis de testosterona checados novamente após iniciar terapia de reposição de testosterona e quase um terço dos homens recebendo testosterona não se enquadra no diagnóstico de DT (BAILLARGEON et al., 2015; MALIK et al., 2015). De acordo com as orientações das diretrizes o paciente deve ser avaliado 3 a 6 meses após o início do tratamento e depois anualmente para avaliar se os sintomas responderam ao tratamento e se o paciente está apresentando algum efeito adverso (PARK; AHN;

MOON, 2019).

Sabe-se que a reposição de testosterona melhora a libido, aumenta a massa muscular e diminui a massa gordurosa (SNYDER et al., 2018). A diretriz da AUA afirma que a terapia de reposição de testosterona resulta na melhora da função erétil, da libido, anemia, densidade mineral óssea, ganho de massa corporal e sintomas depressivos. Entretanto, essa diretriz confirma que as evidências científicas são inconclusivas a respeito do uso de testosterona para melhora da função cognitiva, medidas de diabetes, energia, fadiga, perfil lipídico, e qualidade de vida (MULHALL et al., 2018).

Ainda segundo a diretriz da AUA, previamente a prescrição da reposição de testosterona, os médicos clínicos devem medir a hemoglobina e hematócrito uma vez que esta reposição hormonal aumenta risco de policitemia, e também mensurar PSA para afastar diagnóstico mascarado de câncer de próstata (MULHALL et al., 2018).

Todos os comitês reconhecem que a testosterona exógena prejudica a espermatogênese e, conseqüentemente, homens com DT que desejam manter a fertilidade não devem iniciar seu uso (PELZMAN; HWANG, 2020).

A terapia com testosterona possui propriedades de imunorregulação negativa e de redução da inflamação sistêmica, melhorando a sensibilidade à insulina e leptina e, conseqüentemente, inúmeros parâmetros da obesidade e SMet (LEISEGANG; HENKEL; AGARWAL, 2019). No entanto, até o momento, não há indicação do uso da testosterona para tratamento da obesidade ou da SMet (LAPAUW; KAUFMAN, 2020).

O *Food and Drug Administration* (FDA), agência Americana que regulamenta o uso de medicamentos, desde 2015 exige o alerta em bula para reposição de testosterona para o possível aumento de risco cardiovascular, em especial infarto e acidente vascular cerebral (CORONA et al., 2020).

Uma grande coorte com 55.593 homens avaliou o banco de dados de segurados que estavam recebendo terapia de testosterona intramuscular e descobriu que o risco de infarto do miocárdio não fatal 90 dias após a prescrição de testosterona foi 36% maior do que no ano anterior e o risco aumentou também com a idade. É importante ressaltar que este estudo mostrou que o risco de infarto do miocárdio não fatal foi maior mesmo entre homens mais jovens com doença cardiovascular

prevalente (FINKLE et al., 2014).

Outro estudo mostrando o efeito da exposição cumulativa à terapia com testosterona em 10.311 homens em comparação com 28.029 indivíduos controle mostrou que o tratamento com testosterona foi associado à diminuição da mortalidade. Entretanto, o risco de eventos cardiovasculares aumentou nos homens com exposição de curto prazo à terapia com testosterona (duração média da terapia de 60 dias) em comparação com os controles (WALLIS; BROTHERHOOD; POMMERVILLE, 2014).

Como nenhum ensaio clínico de reposição de testosterona publicado até o momento foi adequadamente desenvolvido para avaliar eventos cardiovasculares, a segurança cardiovascular da reposição de testosterona permanece incerta (FIGUEIREDO; GAGLIANO-JUCÁ; BASARIA, 2022).

Em 2010 um estudo clínico (TOM *trial*) foi prematuramente encerrado devido a alta incidência de relatos de eventos cardiovasculares no grupo recebendo testosterona do que no grupo placebo (BASARIA et al., 2010).

As meta-análises dos estudos randomizados já realizados incluíram estudos que eram em sua maioria de qualidade baixa a média, onde foram incluíram homens com características heterogêneas que usaram diferentes doses e formulações de testosterona e tiveram durações de tratamento variáveis. Mais importante ainda, nenhum desses estudos foi adequadamente desenvolvido para avaliar eventos cardiovasculares. Consequentemente, os achados contraditórios dessas meta-análises são difíceis de conciliar (FIGUEIREDO; GAGLIANO-JUCÁ; BASARIA, 2022).

Existe uma preocupação dentro da comunidade médica de que a reposição de testosterona aumente o risco de próstata câncer na população geral masculina. Esse postulado ainda é controverso dentro da literatura. A *Endocrine Society* afirma que os estudos que avaliam terapia de reposição hormonal e câncer de próstata não foram longos o suficiente e são insuficientes para avaliar se há aumento do risco de câncer de próstata. Entretanto, é preconizado que em geral testosterona não deve ser dado em homens com câncer de próstata (SALTER; MULHALL, 2019; DOHLE et al., 2012).

Contraditoriamente meta-análises de ensaios clínicos randomizados

projetados para avaliar a eficácia do tratamento de terapia de reposição de testosterona, que mostraram associações nulas com relação ao câncer de próstata. Todavia, é importante notar que os estudos incluídos nessas meta-análises não foram projetados nem alimentados para avaliar o câncer de próstata como um resultado de segurança. Da mesma forma, os poucos estudos observacionais que foram conduzidos também relataram associações nulas, mas estes tiveram várias limitações metodológicas, incluindo curta tempo de acompanhamento, variáveis de confusão e outros vieses (SANTELLA et al., 2019).

Também já foi evidenciado que a terapia de reposição de testosterona para o tratamento de DT pode causar elevações no valor de PSA sérico em alguns homens dentro de parâmetros seguros, conforme descrito nas Diretrizes da Sociedade Endocrinologia Americana; contudo, não foi definitivamente demonstrado que isso leva a um risco significativamente aumentado de câncer de próstata (BHASIN et al., 2010).

Segundo alguns autores o tratamento de primeira linha no hipogonadismo é tentar melhorar as condições causadoras com o tratamento da obesidade, diabetes mellitus tipo dois ou SMet, com o objetivo de aumentar níveis séricos de testosterona (GROSSMANN; MATSUMOTO, 2017). A perda de peso alcançada por meio de dieta hipocalórica ou cirurgia bariátrica e exercício aeróbico de intensidade moderada em homens obesos/sobrepeso está associada a um aumento do nível de testosterona total e livre calculado. No entanto, a adesão às medidas de mudança de estilo de vida é baixa e sua eficácia na melhora dos sintomas relacionados à baixa de testosterona ainda não está bem demonstrada (RASTRELLI; MAGGI; CORONA, 2018).

A despeito dos benefícios postulados e da inegável melhora nos sintomas relacionados à sexualidade, a terapia de reposição de testosterona ainda é controversa devido aos efeitos colaterais significativos, mesmo que relativamente poucos. Os Todos os comitês de diretrizes reconhecem limitações no uso de testosterona em pacientes com DCV (SALTER; MULHALL, 2019). As principais diretrizes posicionam-se contra a reposição de testosterona apenas baseado nos níveis séricos de testosterona, devendo cada prescrição ser individualizada pesando riscos e benefícios (BHASIN et al., 2018).

3. 6. Inteligência artificial e diagnóstico médico

O uso da Inteligência Artificial (IA) na medicina é atualmente uma tema de grande interesse, principalmente no que diz respeito à análise diagnóstica ou preditiva de imagens médicas ou outra condição de saúde. Adoção de uma ferramenta de inteligência artificial na prática clínica requer confirmação cuidadosa de sua utilidade clínica (PARK; HAN, 2018).

A análise preditiva usando algoritmos de IA é de grande interesse para quem trabalha em diagnóstico médico, pois fornece recursos indispensáveis para análise de dados (KONONENKO,2001). As regras de predição clínica combinam vários preditores com base nos pesos atribuídos a cada preditor, obtendo um risco ou probabilidade. A probabilidade de ter a doença pode ser usada para alertar o encaminhamento urológico para testes adicionais com base no risco de uma condição de saúde específica. Quando aplicado a muitas especialidades médicas, o *Machine Learning* (ML) ou aprendizado de máquina já mostrou resultados promissores na previsão de uma variedade de doenças e condições clínicas, como riscos cardiovasculares (WENG et al., 2017; KRITTANAWONG et al., 2017; MASETIC; SUBASI, 2016), diabetes mellitus (ZOU et al., 2018; KAVAKIOTIS et al., 2017), câncer (CRUZ; WISHART, 2006; ALIČKOVIĆ; SUBASI, 2017), doenças renais (VIJAYARANI; DHAYANAND; PHIL, 2015), SMet (WORACHARTCHEEWAN et al., 2015).

No entanto, uma busca na base de dados *Web of Science* utilizando as palavras-chave “*hypogonadism*” e “*machine learning*” no período entre janeiro de 1945 e novembro de 2020 resultou em apenas um único artigo, de Lu e colaboradores (LU et al., 2016). Uma nova busca com as palavras “testosterona” e “aprendizagem de máquina” rendeu mais 11 artigos, principalmente sobre câncer, que não abordam diretamente a questão da DT (SUH et al., 2020; SNOW et al., 2020; DENG; LI; GUAN, 2020; ALBINI et al., 2018).

É difícil aplicar algoritmos preditivos (ou seja, ML e aprendizado profundo) ao hipogonadismo, especialmente porque essa condição possui muitos fatores externos associados. No entanto, o fato de a DT possuir diversas causas secundárias e estar

frequentemente associada à comorbidades como obesidade, SMet e doenças sistêmicas oferece aos algoritmos de ML amplos dados, o que pode aumentar sua capacidade preditiva.

O desenvolvimento de um algoritmo para diagnóstico ou predição médica, especialmente um algoritmo no qual redes neurais profundas são usadas, normalmente requer um enorme conjunto de dados, muitas vezes referida como “*big data*”. Portanto, diferentemente de uma perspectiva de ensaios clínicos, nos quais os indivíduos são tipicamente recrutados de forma uniforme e consecutiva de acordo com critérios de elegibilidade explicitamente definidos para uma determinada condição clínica, os dados usados para desenvolver um algoritmo de aprendizagem profunda para diagnóstico ou predição médica muitas vezes deve conter dados heterogêneos (LAKHANI; SUNDARAM, 2017; PARK; HAN, 2018).

Os estudos de predição em medicina têm alcançado alto desempenho usando métodos baseados em ML e *Deep Learning* (DL), ou aprendizado profundo. O DL faz uso das Redes Neurais Artificiais (ANN), que são vistas como modelos paramétricos não-lineares. Através desta metodologia de análise de dados é possível detectar implicitamente qualquer relação não-linear entre a variável resposta e as variáveis explicativas. O modelo de regressão logística também permite modelar uma relação não-linear entre a variável resposta e as variáveis explicativas; entretanto esta relação não-linear deve que ser explicitada pelo desenvolvedor do modelo (TU, 1996). Uma potencial desvantagem das redes neurais artificiais, na área médica, está no fato que os parâmetros (pesos sinápticos) não possuem uma interpretação imediata, exigindo assim análise adicional para se compreender a forma com que a informação é extraída (SCHWARZER; VACH; SCHUMACHER, 2000).

No entanto, dois fatores tornam o ML tradicional adequado para várias investigações: (a) o DL não funciona bem com pequenas quantidades de dados, tornando-o mais adequado para “*big data*”; e (b) dependência de *hardware* DL, que requer a Unidade de Processamento Gráfico (GPU) (SCHULZ et al., 2020). No entanto, definir a melhor configuração de ML para uma predição clínica específica deve testar um conjunto de procedimentos: (a) diferentes classificadores de base ou *ensemble*; (b) estratégias para lidar com a aprendizagem desequilibrada; (c) calibração para previsões de risco confiáveis; e (d) a utilização de diferentes métricas para análise de

desempenho na classificação, considerando validação independente.

Um grande número de técnicas de ML tem sido usado e comparado em várias áreas médicas (CABITZA; LOCORO; BANFI, 2018; CHRISTODOULOU et al., 2019). No entanto, alguns desafios são difíceis de resolver usando um único classificador de ML e a solução ideal pode estar fora do escopo de um único modelo. Assim, foi avaliado que uma maneira de superar essa deficiência era usar o classificador baseado em ensemble ou classificadores de base que combina modelos para melhorar o desempenho preditivo (ROKACH, 2010).

As arquiteturas das redes neurais artificiais consistem em camada de entrada, camadas ocultas e camadas de saída (BASHEER; HAJMEER, 2000). Cada camada contém neurônios, e os neurônios dentro de cada camada se conectam com os neurônios nas próximas camadas por meio de conexões ponderadas (MAROCO et al., 2011). Os pesos se adaptam ao longo do treinamento, modificando os valores contidos em cada neurônio para melhor se adequar aos dados. O(s) neurônio(s) de saída em problemas de classificação correspondem à probabilidade da classe determinada.

O *Supporting Vector Machine* (SVM) é um algoritmo de *Machine Learning* introduzido em 2002 por Chapelle e colaboradores. A funcionalidade do método consiste na distribuição de vetores de predição em um plano dimensional superior que separa duas classes usando funções kernel lineares ou não lineares (CHAPELLE et al., 2002).

Já *Random Forest* (RF) é um algoritmo eficiente com aplicabilidade de regressão e classificação introduzido por Breimen (BREIMAN, 2001). Sua base de princípio operacional é a combinação de uma grande quantidade de árvores de classificação binárias com diversos valores bootstrap. O valor final é o voto majoritário de todas as árvores individuais (GENUER; POGGI; TULEAU-MALOT, 2010).

Classificadores baseados em conjuntos têm sido usados com sucesso em várias pesquisas biomédicas, como bioinformática, diagnóstico de câncer de mama, previsão de diabetes, e monitoramento de unidades de terapia intensiva (CHEN et al., 2020; MISHRA; POKHREL; HOQUE, 2019; XIONG et al., 2018; ABDAR et al., 2018; EL-SAPPAGH et al., 2018; TAMA; RHEE, 2019; EL-RASHIDY et al., 2020).

Usualmente, os dados médicos contêm uma distribuição desigual de observações, em que apenas uma pequena parcela dos pacientes apresenta algum problema de saúde (IDRI et al., 2018; HAN et al., 2019). Dependendo da proporção de amostras negativas e positivas, o pré-processamento dos dados desbalanceados pode ser necessário porque algoritmos convencionais são propensos a considerar a observação minoritária como ruído (JAIN; RATNOO; KUMAR, 2018; ZHU, et al., 2018). Nesse sentido, dados desequilibrados podem introduzir resultados tendenciosos na modelagem preditiva. Os métodos para resolver o problema de desequilíbrio de classe no nível de dados são subdivididos em subamostragem (RUS), sobreamostragem (ROS) e amostragem híbrida (HS).

No domínio da IA e aprendizado de máquina o termo validação muitas vezes se refere ao estágio de ajuste fino de desenvolvimento de modelo, ou em outro termo a fase de teste, sendo usado para verificar o desempenho do modelo. Discriminação e calibração são dois aspectos do desempenho de modelos diagnósticos ou preditivos e são tipicamente avaliadas usando a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e a gráfico de calibração, respectivamente. O desempenho de um modelo diagnóstico ou preditivo é afetado pela forma de manifestação da doença e pela sua prevalência. Para obtermos a confirmação clínica do desempenho de um modelo de IA preditivo esses fatores devem ser cuidadosamente considerados (PARK; HAN, 2018). A oportunidade de flertarmos com essa tecnologia pioneiramente em nosso meio possibilitará avaliarmos o potencial benéfico e aplicabilidade do emprego dessa tecnologia na compreensão dos fenômenos envolvidas na ocorrência crescente de DT em nosso meio, além de gerar potenciais ferramentas diagnósticas.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Vulnerabilidade em Saúde no contexto de Deficiência de Testosterona

O termo vulnerabilidade tem sido empregado para designar as suscetibilidades das pessoas a problemas e danos à saúde (BERTOLOZZI et al., 2009), superando o conceito de risco à nova proposta da saúde coletiva (AYRES et al., 2006). Tal termo tem sido aplicado em diversas áreas do conhecimento, inclusive por órgãos internacionais e governamentais, no contexto de análise da relação entre o processo saúde doença e condições de vida das populações (DIMENSTEIN; NETO, 2020).

No Brasil, o panorama da vulnerabilidade social tomou dimensões significativas no campo da saúde coletiva, seja pela necessidade de conter a epidemia da AIDS (BERTOLOZZI et al., 2009), mas também pela situação política do país, que foi marcada pelo movimento da reforma sanitária e criação do Sistema Único de Saúde (SUS) (FLORENCIO; MOREIRA, 2018).

Segundo Paim (2014) a saúde coletiva configura-se como diversificado e extenso campo de políticas, saberes e práticas, sustentado essencialmente por três grandes espaços e formações disciplinares: epidemiologia, ciências sociais e gestão/planejamento/avaliação (PAIM; ALMEIDA FILHO, 2014).

Nesse sentido, ainda segundo Ayres (2006) a epidemiologia clínica baseia-se em procedimentos probabilísticos, assim ao se caracterizar um fenômeno de saúde doença, esta é descrita segundo determinadas características da população afetada cuja associação probabilística com o agravo em estudo pareçam relevantes, sendo definidos subgrupos e categorias (AYRES et al., 2006). Desta forma, o conceito de vulnerabilidade em saúde contrapõe o simples conceito de risco incorporando o contexto como locus desta vulnerabilidade, o que pode acarretar maior suscetibilidade à infecção e ao adoecimento e assim, à maior ou menor disponibilidade de recursos de todas as ordens para a proteção das pessoas contra tais enfermidades, nesse sentido, a unidade analítica passa a ser constituída no indivíduo coletivo (AYRES et al., 1999).

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

A vulnerabilidade individual abrange aspectos biológicos, emocionais, cognitivos, atitudinais e referentes às relações sociais. Já a social é caracterizada segundo aspectos culturais, sociais e econômicos que irão determinar as oportunidades de acesso a bens e serviços de saúde. Por último, a programática consiste na 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).

Desta forma, a teoria da vulnerabilidade permite a análise integrativa da situação de saúde e de diferentes possibilidades de intervenção, pois propõe perspectivas de abordagem para além do indivíduo, como a perspectiva programática e social. O que pode contribuir para renovar as práticas de saúde coletiva, onde o cuidado às pessoas deve ser responsabilidade de diferentes setores da sociedade, através da multidisciplinariedade (MUÑOZ SÁNCHEZ; BERTOLOZZI, 2007).

Esta tese tem sua fundamentação teórica baseada nos conceitos abordados na teoria da vulnerabilidade proposta por Ayres, no âmbito da saúde masculina, a deficiência de testosterona, bem como obesidade e SMet, já que tais condições não são resultantes apenas de um conjunto de aspectos individuais, mas também coletivos e contextuais.

Grande parte dos homens recusa o adoecimento, possivelmente por dificuldade no reconhecimento de suas necessidades de saúde; conseqüentemente, apresentam morbimortalidade maior e menor expectativa de vida quando comparados às mulheres (BRASIL, 2008). Diversos estudos comparativos, entre homens e mulheres, mostram que homens são mais vulneráveis às doenças, sobretudo às doenças crônicas e graves, e por conseqüência morrem mais precocemente quando comparado às mulheres (DE BARROS; BRANCO; TANGERINO, 2018).

A falta de cuidado do homem frente as suas condições de saúde são características próprias do universo masculino e podem dificultar práticas de

autocuidado, assim como a procura por serviços de saúde, o que torna este grupo mais vulnerável ao adoecimento (SANTIAGO et al., 2015). Apesar da maior vulnerabilidade e alta taxa de morbimortalidade, mulheres procuram mais os serviços de atenção básica, bem como têm maior consumo e aderência aos medicamentos, além de se submeterem a mais exames que os homens (BECHER et al., 2013).

Nesse contexto, o Ministério da Saúde criou a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem (PNAISH), que visa a mobilização dos homens brasileiros na luta e garantia de seu direito social à saúde. A PNAISH foi alinhada à Política Nacional de Atenção Básica (PNAB) com as estratégias de humanização e em consonância com os princípios do SUS, com o objetivo de fortalecer serviços e ações em redes e cuidados da saúde (BRASIL, 2008; BRASIL, 2009).

A partir da implantação da PNAISH, o Brasil passou a ser reconhecido como o segundo País das Américas a implantar uma política de saúde com ações específicas para os homens, tendo o Canadá como o país pioneiro (VIEIRA; PEIXOTO; SILVEIRA, 2014).

Estudos apontam que aproximadamente 75% das enfermidades e agravos que acometem a população masculina está concentrada em 5 grandes especialidades: cardiologia, urologia, saúde mental, gastroenterologia e pneumologia. Diante de tal constatação, para o desenvolvimento da PNAISH o Ministério da Saúde contou com a parceria entre gestores dos SUS, sociedades científicas, sociedade civil organizada, pesquisadores, acadêmicos e agências de cooperação internacional, que reconhecem os agravos que acometem a saúde do homem como problemas de saúde pública (BRASIL, 2008).

Bidinotto e colaboradores (2016) observaram que quanto mais velhos os homens, maior é o número de doenças crônicas instaladas; além disso, foi obtido um número de casos significantes de intolerância à glicose na zona urbana, sendo a maioria classificada como vulnerabilidade social muito baixa (BIDINOTTO; SIMONETTI; BOCCHI., 2016).

Ainda segundo Barros (2018) a grande razão pela não adesão às medidas de atenção integral, pelos homens, é decorrente das variáveis culturais. Os estereótipos de gênero, que estão enraizados por muitos séculos em nossa cultura patriarcal,

potencializam essas práticas baseadas em crenças e valores do que é ser homem. A doença muitas vezes ainda é considerada como sinal de fragilidade masculina (DE BARROS; BRANCO; TANGERINO, 2018).

Com relação à DT em homens que possui entre outros sinais e sintomas a diminuição do desejo sexual, da qualidade da ereção, da força e massa muscular, alterações de humor, depressão, fadiga, irritabilidade, diminuição de pelos corporais e alterações da pele, diminuição da densidade mineral óssea e aumento de gordura visceral (RODRIGUES FILHO; RODRIGUES; SILVA, 2014). Esta crença do ser homem ainda é colocada mais em cheque, evidenciando os todos os aspectos envolvidos neste distúrbio que perpassa por todas as vulnerabilidades descritas por Ayres, seja ela a vulnerabilidade individual, vulnerabilidade social e vulnerabilidade programática.



Figura 1- Saúde do Homem na perspectiva da vulnerabilidade de Ricardo Ayres.

Fonte: De autoria própria.

No âmbito da obesidade e seus indicadores antropométricos, também estão fortemente associados à vulnerabilidade a maior vulnerabilidade social (FREITAS; MORAES, 2016). Isso é justificado pela insegurança alimentar, quando o acesso e também a disponibilidade de alimentos são escassos.

A insegurança alimentar engloba escalas de situações de alimentação de má qualidade desde a quantidade e qualidade não adequadas até a fome em grande escala, podendo ser crônica ou transitória. Quando uma família não tem acesso

regular e permanente à alimentação, esta se encontra em situação de insegurança alimentar. Famílias de baixa renda usualmente trocam a qualidade da alimentação objetivando otimizar recursos financeiros, o que conseqüentemente pode acarretar a obesidade (BROWN et al., 2019; DHURANDHAR, 2016).

Dados mostram que a insegurança alimentar é uma grande questão de preocupação de saúde pública global, nos Estados Unidos, por exemplo, 11,8% das famílias do país são acometidas pela insegurança alimentar (BROWN et al., 2019). No Brasil, resultados de um inquérito recente mostrou que menos da metade das residências brasileiras (44,8%) tinha seus(suas) moradores(as) em segurança alimentar (TITTONELL et al., 2021).

Zhang e colaboradores (2021) mostrou também que na DT o tema de segurança alimentar é crucial, visto que há associação entre uma dieta com maior ingestão de gordura saturada e carboidratos refinados, também chamada de dieta pró-inflamatória, associada a menor ingestão de frutas e vegetais frescos risco e aumentado risco de DT (ZHANG et al., 2021).

Algumas teorias tentam explicar essa associação visto que tais alimentos “inflamatórios” estimulam as citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, IL 1b e fator de necrose tumoral-a podendo modular o eixo hipotálamo-hipófise gonadal para inibir a secreção de testosterona; outra chamada de "*Gelding*" (endotoxina intestinal que leva a redução da função gonadal), sugerindo 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 assim conseqüente diminuição de testosterona (KELTON et al., 2018). Ainda segundo Zhang e colaboradores (2021) foi descrito a teoria do aumento da prevalência de "*Leaky gut*" (intestino permeável) onde um leve grau de inflamação intestinal já permite a entrada de alimentos inflamatórios (ZHANG et al., 2021).

A percepção da vulnerabilidade como parâmetro de reflexão na população de homens estudada neste estudo implica o reconhecimento da concomitância de diversos fatores sociais, individuais, éticos, políticos e técnicos que permeiam todas as condições de saúde desses indivíduos e nos abre um olhar sobre a importância de seu enfrentamento considerando todas essas condições do homem inserido no contexto social e de saúde coletiva.

5. OBJETIVOS

- Primário

Desenvolver um escore simplificado para predição de deficiência de testosterona masculina, correlacionando variáveis clínicas relacionadas a Síndrome Metabólica.

- Secundários

- Identificar a prevalência de deficiência de testosterona em indivíduos do sexo masculino na subpopulação de Feira de Santana/BA;
- Selecionar e identificar o peso de variáveis e fatores de risco associados à deficiência de testosterona masculina e à Síndrome Metabólica;
- Investigar a aplicabilidade e acurácia diagnóstica dessa ferramenta como preditor na identificação da deficiência de testosterona masculina;
- Avaliar o uso de Inteligência Artificial na construção de modelos preditores de Deficiência de Testosterona.

6. METODOLOGIA

6.1. Tipo de Estudo

Este estudo foi realizado baseado na abordagem quantitativa, do tipo observacional e exploratória, de corte transversal/seccional. Foram analisados dados de homens com idade entre 40 e 65 anos avaliados de um serviço de Urologia em Feira de Santana, no período entre 2014 a 2021 e que estão disponíveis em um banco de dados com 3.500 participantes. Inicialmente para construção do escore simplificado de predição de DT foi utilizado dados de 1.963 pacientes e para a construção do modelo predito por análise de IA foi utilizado os dados dos 3.500 pacientes. Os critérios para inclusão dos participantes foi idade igual ou superior a 40 anos e até 65 anos, ter dados das variáveis analisados no banco de dados; sendo excluídos para análise pacientes com dados faltantes.

6.2. Procedimentos e levantamento de dados

Na base de dados existente foram prospectivamente agregados dados clínicos e laboratoriais de atendimentos clínicos de rotina deste período, que eram levados pelos pacientes. Tais informações foram armazenadas sem a identificação do paciente, ou seja, os dados foram inseridos em cada linha correspondendo a um paciente sendo resguardado o sigilo dos dados. Assim, uma amostra de conveniência foi estudada.

O banco de dados foi obtido a partir de pacientes do sexo masculino, contendo os parâmetros: idade, presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), valor da circunferência abdominal, níveis de glicose e do perfil lipídico, valor de antígeno prostático específico (PSA), valor de ureia, creatinina, vitamina D, hemograma, além dos valores dos níveis séricos de testosterona. Não estava disponível neste banco de dados informações acerca de sinais e sintomas da DT nestes pacientes. Há no total

dados referentes a 3750 pacientes.

Para este estudo foi considerado com DT pacientes com valor de testosterona total inferior a 300 ng/dL (BHASIN et al., 2018; MULHALL et al., 2018). Sendo esta variável a variável dependente nas análises realizadas.

O diagnóstico da SMet foi realizado de acordo com os critérios padronizados pela NECP-ATP III da *International Diabetes Federation* (IDF) (GRUNDY et al., 2005; LIPSY, 2003), a partir da presença de três ou mais dos componentes: valor da circunferência abdominal, presença de hipertensão, valores do perfil lipídico sérico e valor de glicemia (Figura 2). Sendo analisado a presença de SMet de forma dicotômica a partir do diagnóstico baseado nesse critério.

COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA (NCEP-ATP III)	
COMPONENTES	NÍVEIS DE REFERÊNCIA
Obesidade abdominal por meio da circunferência abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL Colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130mmHg (Sistólica) ou ≥ 85mmHg (Diastólica) ou em uso de anti-hipertensivo
Glicemia de jejum	≥ 100mg/dL ou em uso de hipoglicemiante

Figura 2. Critérios de diagnóstico da Síndrome Metabólica. Fonte: NCEP-ATP III.

6.3. Análise de 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, tendo sido ajustados para a presença ou não de DT.

Inicialmente as variáveis disponíveis no banco de dados foram incluídas no modelo, a saber: idade, valor de PSA, e todos os cinco componentes da SMet. Em seguida, exceto pela SMet e componentes, as variáveis não significantes a 5% foram excluídas uma a uma por ordem de significância (método *backward*).

Após o estabelecimento das correlações entre as variáveis da SMet foi realizada uma análise univariada, comparando a frequência absoluta e percentual, e da média e desvio-padrão. A análise bivariada também foi aplicada para se obter o *odds ratio* (OR), com intervalo de confiança de 95% entre a associação das variáveis independentes estabelecidas e a variável dependente. Com isso foi possível identificar possíveis preditores.

Posteriormente, o teste da razão da máxima verossimilhança foi testado para as variáveis independentes significativas (p valor ≤ 0.05) para ajuste do modelo multivariado mais conveniente. Os valores de p menores que 0.05 ($p < 0.05$) foram considerados significativos.

Para a construção do nomograma preditivo foi avaliado a DT 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. Assim, o nomograma foi construído a partir do número de componentes da SMet, sendo atribuído um valor preditivo para cada componente, a saber: aumento da circunferência abdominal, TGL alto, HDL baixo, níveis elevados de glicose sérica e hipertensão arterial sistêmica. O modelo de regressão logística permitiu a estimar a probabilidade de sucesso.

Este sistema atribuiu uma pontuação para cada uma das variáveis preditoras consideradas no modelo de regressão logística. Primeiro foi alocada uma pontuação para cada preditor que varia de 0 a 100 pontos. Baseado nos coeficientes de regressão estimados, os efeitos estimados foram classificados, desconsiderando sua significância estatística, baseado apenas nos valores absolutos dos coeficientes. Desta forma, foi possível gerar um escore totalizando-se as pontuações para cada paciente, sendo que, quanto maior a pontuação, maior seria a probabilidade da DT. Esse modelo já foi previamente descrito na literatura por nosso grupo (NOVAES et al., 2018).

Após o cálculo da pontuação de cada fator preditor, os pontos totais e as probabilidades de risco de evento, esse conjunto de dados foi utilizado para gerar o nomograma. Para isso, as linhas de código livres do PROC SGPLOT (*SAS Institute Inc* - <http://www.lerner.ccf.org/qhs/>) foram empregadas.

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

Foram calculadas as áreas da curva ROC para se comparar as capacidades preditivas de cada um dos modelos ajustados e avaliação das propriedades diagnósticas do nomograma. Além do cálculo de acurácia, foram calculadas a sensibilidade e especificidade para o nomograma construído, de acordo com o ponto de corte para a pontuação gerada pelo nomograma. Para o cálculo dos testes indicadores de precisão e acurácia foram seguidas as definições conforme tabela abaixo.

Valor preditivo positivo (VPP)	Proporção de doentes entre indivíduos com resultado de teste positivo $a / (a + b)$
Valor Preditivo Negativo (VPN)	Proporção de saudáveis entre os indivíduos com resultado de teste negativo $d / (c + d)$
Sensibilidade	Proporção de um resultado de teste positivo entre indivíduos doentes $a / (a + c)$
Especificidade	Proporção de um resultado de teste negativo entre indivíduos saudáveis $d / (b + d)$
Acurácia	Proporção de sujeitos corretamente identificados

$$\frac{(VP + VN)}{(VP + FP + VN + FN)}$$

Tabela 1 – Definição dos testes indicadores utilizados. Fonte: De autoria própria.

a – Verdadeiro Positivo (VP); b – Falso Positivo (FP); c – Falso Negativo; d – Verdadeiro Negativo (VN).

Para as análises estatísticas 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).

Análise de Inteligência Artificial

Para a análise de IA foi utilizado ML com o objetivo de prever a DT, fazendo uso de diferentes tendências no campo da ML. Foram comparados quatro classificadores tradicionais de ML. Também foi avaliado diferentes métodos de tratamento de desequilíbrio de classe, incluindo técnicas de subamostragem, sobreamostragem e híbridas; além da limpeza dos dados. Portanto, várias técnicas de classificação e amostragem foram comparadas, a fim de se extrair a de melhor qualidade de cada procedimento em um amplo conjunto de análises, no esforço de abordar adequadamente essa importante questão médica.

Para o presente estudo a metodologia de análise de IA foi dividida nas seguintes etapas: (a) aquisição de conjuntos de dados; (b) mineração de dados e separação de dados de treinamento (70% dos dados) e validação (30% dos dados); (c) Aplicação de diferentes técnicas de subamostragem e sobreamostragem; (d) aplicação de quatro modelos de *Machine Learning* para todas as combinações de amostragem; (e) Definição de pesos para o metaclassificador; e (f) análise estatística. Conforme mostra o fluxograma para análise de IA - figura 3.

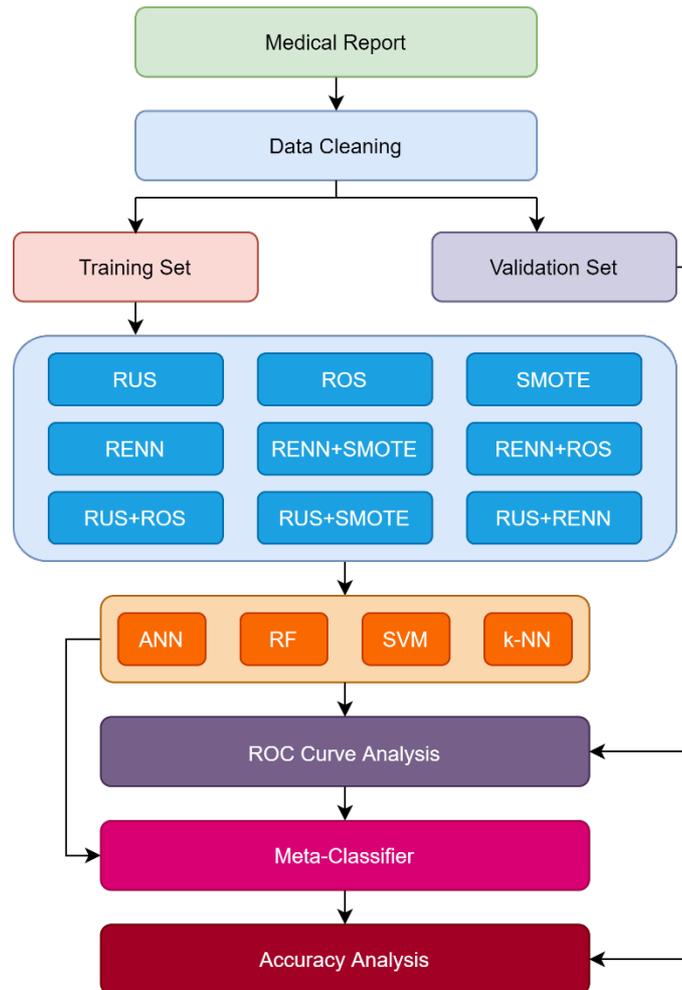


Figura 3. Fluxograma metodológico com etapas para análise dos dados por IA. Fonte: De autoria própria.

Medical report - dados clínicos reportados; *Data cleaning* - Limpeza dos dados; *Training set* - dados de treinamento; *Validation Set* - dados de validação interna; RUS - subamostragem; ROS - sobreamostragem; RENN - *Repeated Edited Nearest Neighbor*; SMOTE - Sobreamostragem de minoria sintética Técnica; ANN - Redes neurais artificiais; RF - *Random Forest*; SVM - *Supporting Vector Machine*; k-NN - *k-Nearest Neigh*; *ROC Curve Analysis* - Análise curva ROC; *Meta-classifier* - meta classificador e *Accuracy Analysis* - Análise de acurácia.

O presente estudo combinou quatro modelos de Aprendizado de Máquina (Rede Neural Artificial (ANN), *Support Vector Machines* (SVM), *Random Forest* (RN), *k-Nearest Neighbor* (k-NN)) para criar um metaclassificador. Os metaclassificadores combinam os pontos fortes dos outros classificadores para formar um único classificador mais poderoso (DUDA; HART, 2006).

Para a comparação das combinações de estratégias de amostragem utilizamos a caixa de ferramentas python de código aberto *Imbalanced-Learn*: Subamostragem

aleatória (RUS), Vizinhos mais próximos editados repetidos (RENN), Sobreamostragem aleatória (ROS), Sobreamostragem de minoria sintética Técnica (SMOTE) e a combinação delas RENN + SMOTE, RUS + ROS, RENN + RUS e RUS + SMOTE.

A análise de precisão é um elemento fundamental na comparação de modelos de *Machine Learning*. Assim, avaliamos os modelos com métricas comuns obtidas a partir da matriz de confusão: (a) Acurácia; (b) Precisão; (c) *Recall*; (d) Especificidade; (e) pontuação F (*F-Score*); (f) Valor Preditivo Positivo (PPV); (g) Valor Preditivo Negativo; e (h) Área Sob a Curva (AUC). A tabela 2 lista as equações utilizadas de cada métrica.

Accuracy Metric	Equation
<i>Total Accuracy (TA)</i>	$\frac{TP + TN}{TP + FP + TN + FN}$
<i>Precision (P)</i>	$\frac{TP}{TP + FP}$
<i>Recall (R)</i>	$\frac{TP}{TP + FN}$
<i>F-Score</i>	$2 \times \frac{P \times R}{P + R}$
<i>Positive Predictive Value (PPV)</i>	$\frac{TP}{TP + FN}$
<i>Negative Predictive Value</i>	$\frac{TN}{TN + FP}$
<i>AUC</i>	$\frac{TP}{TN + FP + FN}$

Tabela 2 - Métricas de acurácia com equações para os cálculos. Fonte: De autoria própria.

Accuracy metric - métricas de precisão; *Equation* - equação; *Total accuracy* - Acurácia total; *Precision* - Precisão; *Positive Predictive Value (PPV)* - valor preditivo positivo; *Negative Predictive Value* - valor preditivo negativo; AUC - área sob curva ROC; TP – Verdadeiro Positivo; TN – Verdadeiro negativo; FP – Falso Positivo; FN – Falso Negativo.

6.4 Aspectos éticos

Em consonância com os aspectos éticos e considerando que a ética na pesquisa envolve o respeito à autonomia dos sujeitos e população, zelando pelo compromisso com a instituição, o presente projeto de pesquisa foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da

Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), sob denominação: "Desenvolvimento e validação de um nomograma para predição de hipogonadismo masculino", tendo sido aprovado por tal Comitê com parecer número 3.057.301, CAAE 97443018.3.0000.0053 e registrado no CONSEPE sob o número 043/2019.

7. RESULTADOS

Nomograma

Nessa população estudada inicial de 1963 pacientes para a construção do nomograma a idade média foi de $57,2 \pm 9,85$ anos. A idade média no grupo que pacientes com DT foi de $57,14 \pm 9,81$ anos e no grupo sem DT foi de $56,61 \pm 9,47$ anos ($p=0,73$ IC 95%), conforme ilustrado na figura 4.

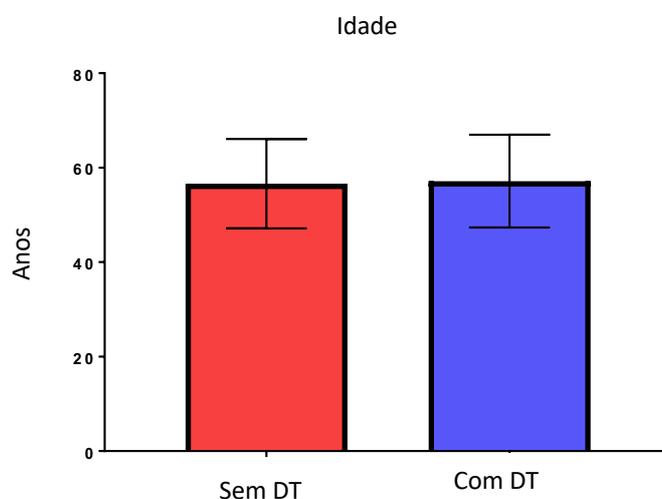


Figura 4 – Média de idade no grupo com DT e sem DT. Fonte: De autoria própria.

A prevalência geral de baixos níveis de testosterona foi de 459 participantes, 23,4% sendo semelhante em todas as faixas etárias e nos dois grupos. SMet foi observado em 592 pacientes (30,2%) e foi associado a DT (OR=3,1, IC 95% 1,2 - 4,0, $p<0,001$).

Assim a prevalência de cada componente da SMet foi: hipertensão (HAS) = 42,6%, CA aumentada (>102 cm) = 33,7%, níveis elevados de glicose (>100 ng/dl) = 35,3%, HDL baixo (<40 mg/ dL) = 28,3% e TGL alto (>150 mg/dL) = 46,7%, e a prevalência geral da SMet foi de 30,2% - tabela 3 e figura 5.

Componentes da SMet / SMet		
	Prevalência	Ocorrência na População estudada
GLI	35,35%	694
TGL	46,71%	917
HAS	42,63%	837
HDL	28,37%	557
CA	33,77%	663
SMet	30,20%	593

Tabela 3 – Componentes da SMet e sua prevalência. Fonte: De autoria própria.

GLI - valor de glicemia sérica elevada; TGL- valor elevado de triglicérides; HAS- hipertensão arterial; HDL- valor diminuído de HDL; CA- valor da circunferência abdominal aumentada e SM - SMet.

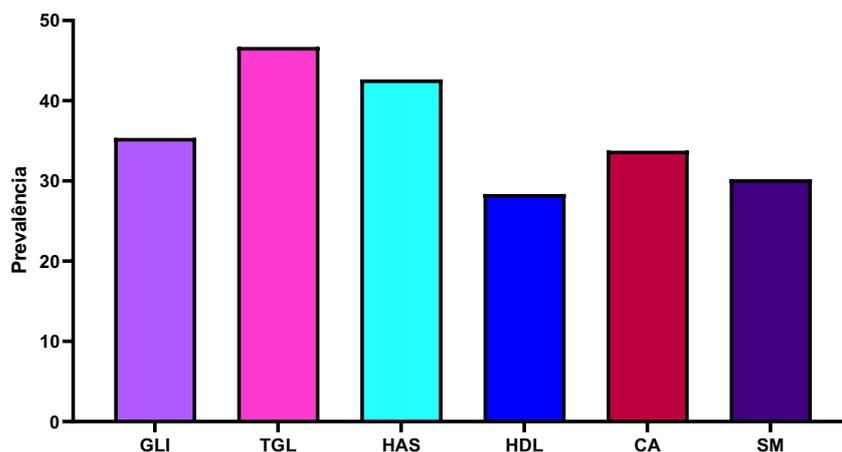


Figura 5 – Gráfico com prevalência dos componentes da SMet. Fonte: De autoria própria.

GLI - valor de glicemia sérica elevada; TGL- valor elevado de triglicérides; HAS- hipertensão arterial; HDL- valor diminuído de HDL, CA- valor da circunferência abdominal aumentada e SM - SMet.

Os níveis séricos medianos de testosterona decrescem progressivamente com o aumento dos componentes de SMet: 458 nd/dL [359-569], 434 ng/dL [350-557], 399 ng/dL [311-511], 354 ng/dL [287-454], 305 ng/dL [250-419] e 242 ng/dL [201-293] para 0, 1, 2, 3, 4 e 5 componentes da SMet respectivamente. Observou-se uma redução média de 43,2 ng/dL para cada componente agregado – figura 6.

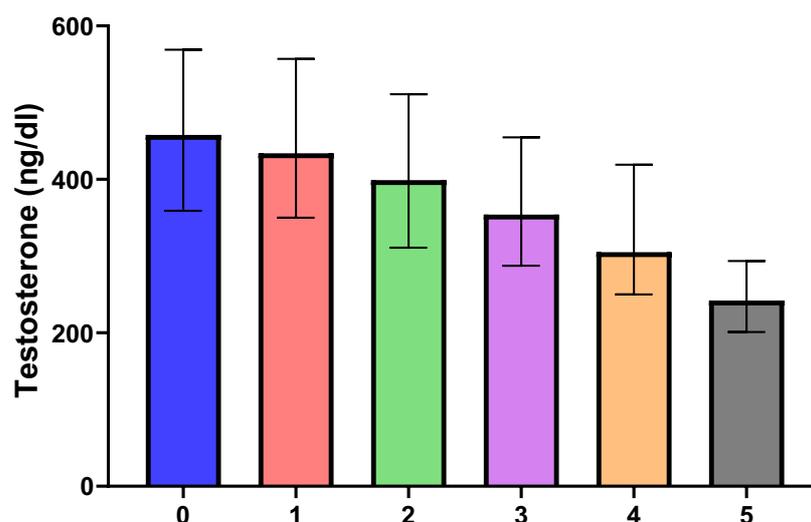


Figura 6- Valores medianos de testosterona (ng/dL) de acordo com número de componentes da SMet.

Fonte: De autoria própria.

Componentes: 0 - sem SMet; 1 a 5 - componentes da SMet.

Do mesmo modo, a prevalência de DT também aumentou com o acréscimo do número de componentes da SMet, sendo que em indivíduos eutróficos foi de 9,7%, e respectivamente de 12,5%, 20,9%, 30,6%, 46,6% e 75,5% nos participantes com 1,2,3,4 e 5 componentes, conforme tabela 4 e figura 7.

		Número componentes da SMet					
		0	1	2	3	4	5
Sem DT		295 (90,21%)	448 (87,50%)	420 (70,09%)	226 (69,32%)	119 (53,26%)	11 (24,44%)
Com DT		32 (9,78%)	63 (12,50%)	111 (29,90%)	100 (30,67%)	104 (46,63%)	34 (75,55%)

Tabela 4 – Prevalência de DT (números absolutos/%) de acordo com número de componentes da SMet.

Fonte: De autoria própria.

Componentes: 0 - sem SMet; 1 a 5 - componentes da SMet.

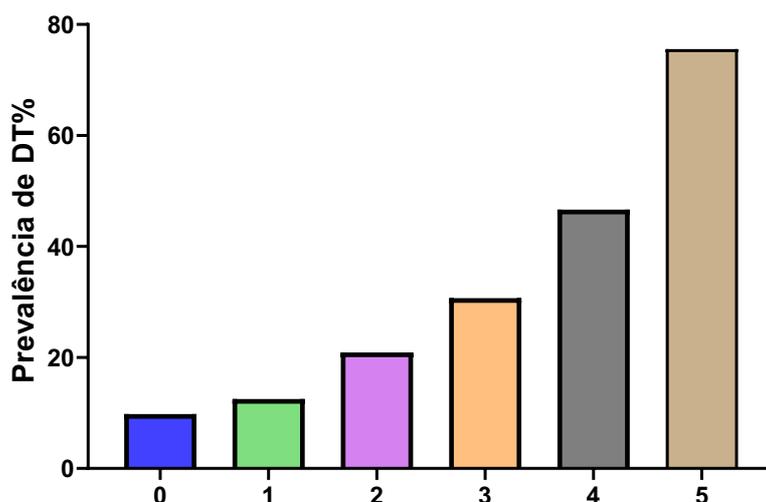


Figura 7 – Gráfico com aumento da prevalência (%) de DT de acordo com componentes da SMet.

Fonte: De autoria própria.

Componentes: 0 - sem SMet; 1 a 5 - componentes da SMet.

Conforme já relatado na metodologia, inicialmente as variáveis disponíveis no banco de dados foram incluídas no modelo, a saber: idade, valor de PSA, e todos os cinco componentes da SMet. Em seguida, exceto pela SMet e componentes, as variáveis não significantes a 5% foram excluídas uma a uma por ordem de significância (método *backward*). Pode-se notar que tanto no modelo 1 (com todos os componentes de SMet) como no modelo 2 (SMet global) que a idade e PSA não se mostraram significantes. No modelo 1, apenas a HAS não foi significativa (modelo 1A final), recaído-se no modelo 1B final com a sua exclusão.

Assim, o modelo 1A final ficou composto com as variáveis preditoras por todos os cinco componentes da SMet, ou seja, valor de glicemia sérica elevada (GLI), valor elevado de triglicerídeos (TGL); presença de hipertensão arterial (HAS); valor reduzido de HDL (HDL) e valor aumentado de circunferência abdominal (CA). Enquanto que o modelo 1B final ficou composto por quatro componentes da SMet, a saber: GLI, TGL, HDL e CA, excluindo apenas hipertensão arterial (HAS). Já o modelo 2 e 2A final corresponde a presença de SMet global. Em ambas as análises as variáveis foram analisadas de forma categórica, ou seja, sua presença ou não – tabela 5.

	Componentes da SMet						Modelo com SMet			
	Modelo 1 Inicial		Modelo 1A final		Modelo 1B final		Modelo 2 Inicial		Modelo 2A final	
	RC (95%)	p	RC (95%)	p	RC (95%)	p	RC (95%)	p	RC (95%)	p
Idade	0,99 (0,98 ; 1,01)	0,284	-	-	-	-	0,99 (0,98 ; 1,01)	0,315	-	-
PSA	1,05 (0,99 ; 1,11)	0,077	-	-	-	-	1,03 (0,98 ; 1,09)	0,213	-	-
SMet							3,80 (3,04 ; 4,76)	<0,001	3,74 (3 ; 4,67)	<0,001
GLI	1,24 (0,97 ; 1,57)	0,086	1,23 (0,96 ; 1,56)	0,096	1,27 (1,003 ; 1,604)	0,047				
TGL	2,05 (1,62 ; 2,60)	0,000	2,05 (1,62 ; 2,60)	<0,001	2,07 (1,64 ; 2,63)	<0,001				
HAS	1,22 (0,95 ; 1,56)	0,122	1,19 (0,94 ; 1,51)	0,148	-	-				
HDL	1,75 (1,38 ; 2,23)	<0,001	1,73 (1,36 ; 2,20)	<0,001	1,71 (1,35 ; 2,18)	<0,001				
CA	3,58 (2,82 ; 4,54)	<0,001	3,55 (2,80 ; 4,51)	<0,001	3,67 (2,91 ; 4,64)	<0,001				

Tabela 5 - Significância das variáveis nos modelos de regressão logística. Fonte: De autoria própria.

N=1.963; RC - Razão de chances ou Odds ratio de DT; IC (95%) - Intervalo de Confiança de 95%; P – p valor.

Afim de comparar a capacidade preditiva dos modelos anteriores, como já descrito acima, calculou-se a curva ROC para cada um deles, sendo eles: Modelo 1A final, contendo como variáveis preditoras todos os componentes da SMet; Modelo 1B final, contendo somente com os componentes da SMet significante, ou seja, sem HAS e Modelo 2, contendo SMet global. A tabela 6 apresenta os valores de acurácia para cada um desses modelos e a figura 8 mostra as áreas sob as curvas.

	Variáveis preditoras	Área sob a curva ROC (95%)	p
			<0,001
Modelo 1A final ^A	GLI, TGL, HAS, HDL, CA	0,730 (0,702; 0,758)	
Modelo 1B final ^A	GLI, TGL, HDL, CA	0,728 (0,700; 0,756)	
Modelo 2A final ^B	SMet	0,650 (0,619; 0,680)	

Tabela 6 – Área sob a curva ROC para modelos do nomograma. Fonte: De autoria própria.

p - nível de significância para comparação das curvas ROC; IC (95%) - Intervalo de Confiança de 95%.

(A) e (B) apresentam áreas distintas segundo comparações múltiplas com correção de Bonferroni.

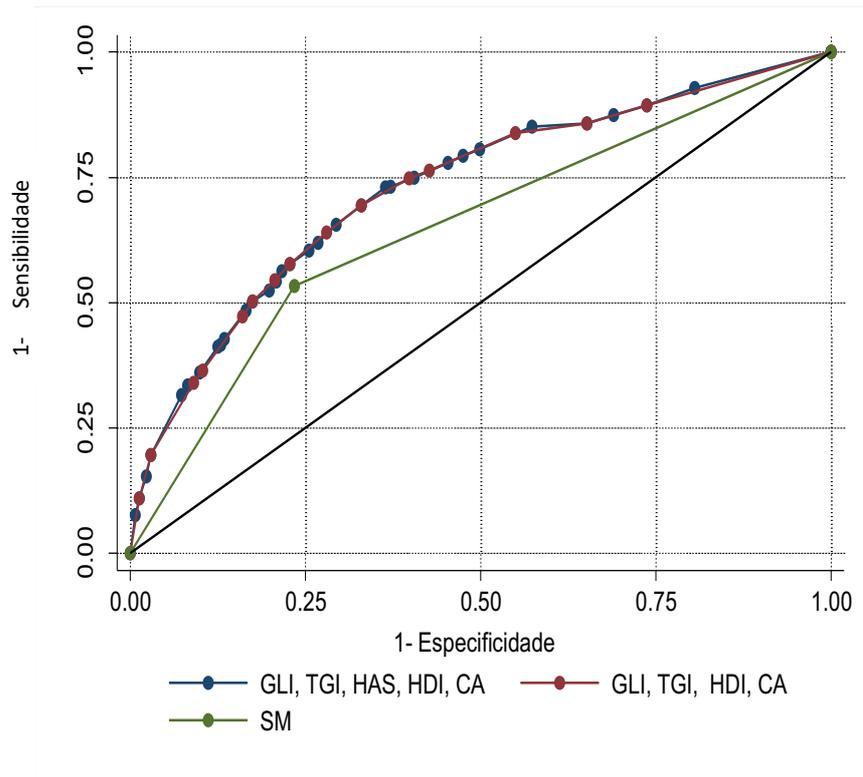


Figura 8 – Curva ROC das probabilidades estimadas para os modelos de regressão logística. Fonte: De autoria própria.

Modelos 1A final (5 componentes da SMet); modelo 1B final (4 componentes da SMet) e SMet global.

Componentes: GLI - valor de glicemia sérica elevada; TGL- valor elevado de triglicerídeos; HAS- hipertensão arterial; HDL- valor diminuído de HDL, CA- valor da circunferência abdominal aumentada; SM - SMet.

Conforme observa-se na tabela 6 e figura 8, pode-se notar que a capacidade preditiva dos dois modelos que consideram os componentes da SMet foi igual e superior ao daquele somente com SMet global ($p < 0,001$). Dessa forma, o modelo 2 foi descartado, restando apenas o modelo 1A final e modelo 1B final.

Em seguida, foram calculadas as pontuações associadas a cada variável preditora dos dois modelos restantes empregando-se o nomograma, isto é, aplicando-se uma pontuação para cada variável, sendo maior de acordo com a probabilidade de se predizer DT. É possível notar que a variável com maior pontuação, e conseqüentemente, maior poder de predição é valor aumentado da CA, seguido de alto valor de TGL, valor baixo de HDL, níveis elevados de glicose e por fim presença de HAS – tabela 7.

	Pontuação	
	Modelo 1A final	Modelo 1B final
GLI	1,6	1,8
TGL	5,7	5,6
HAS	1,4	-
HDL	4,3	4,1
CA	10,0	10,0

Tabela 7 – Pontuações atribuídas às variáveis preditoras via nomograma. Fonte: De autoria própria.

GLI - valor de glicemia sérica elevada; TGL- valor elevado de triglicérides; HAS- hipertensão arterial; HDL- valor diminuído de HDL; CA- valor da circunferência abdominal aumentada.

Foi construído o nomograma para cada um desses dois modelos, modelo 1A final com todos os componentes da SMet e modelo 1B final, sem HAS como variável preditora, conforme figuras 9 e 10. Na presença das variáveis há sua pontuação e a soma dessa pontuação permite a estimativa da probabilidade de presença de DT para determinado paciente.

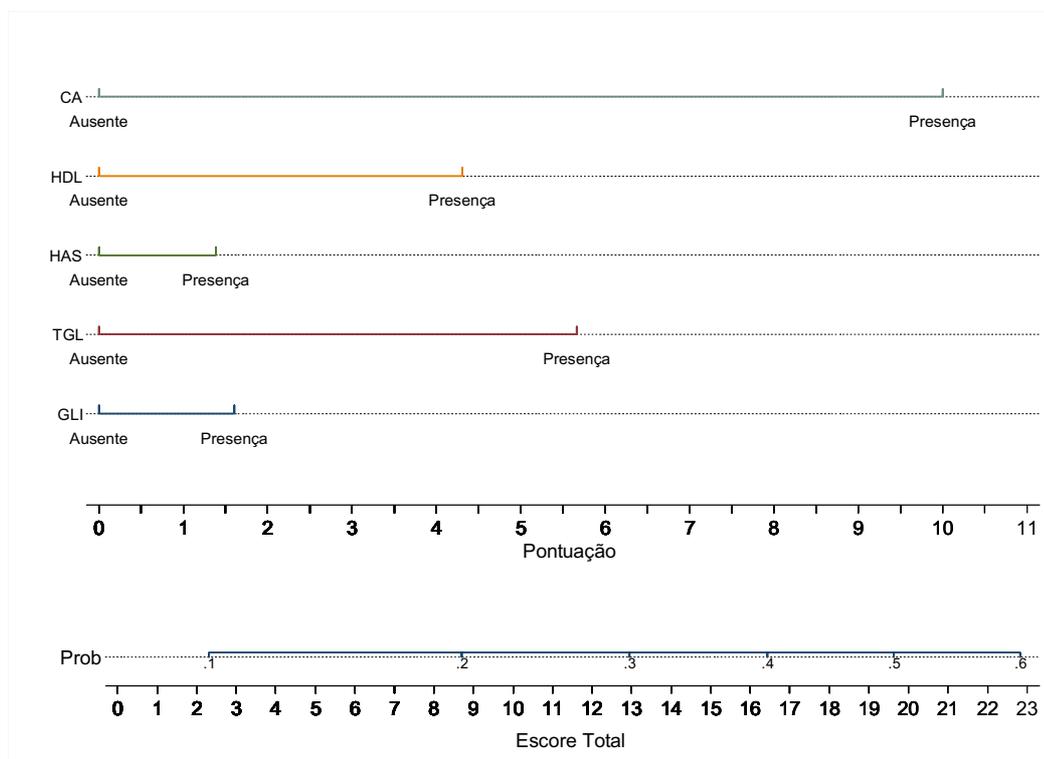


Figura 9 – Nomograma para o modelo 1A final – cinco variáveis. Fonte: De autoria própria.

CA – circunferência abdominal aumentada; HDL – valor de HDL diminuído; TGL – valor de TGL elevado; GLI – valor glicemia sérica elevada.

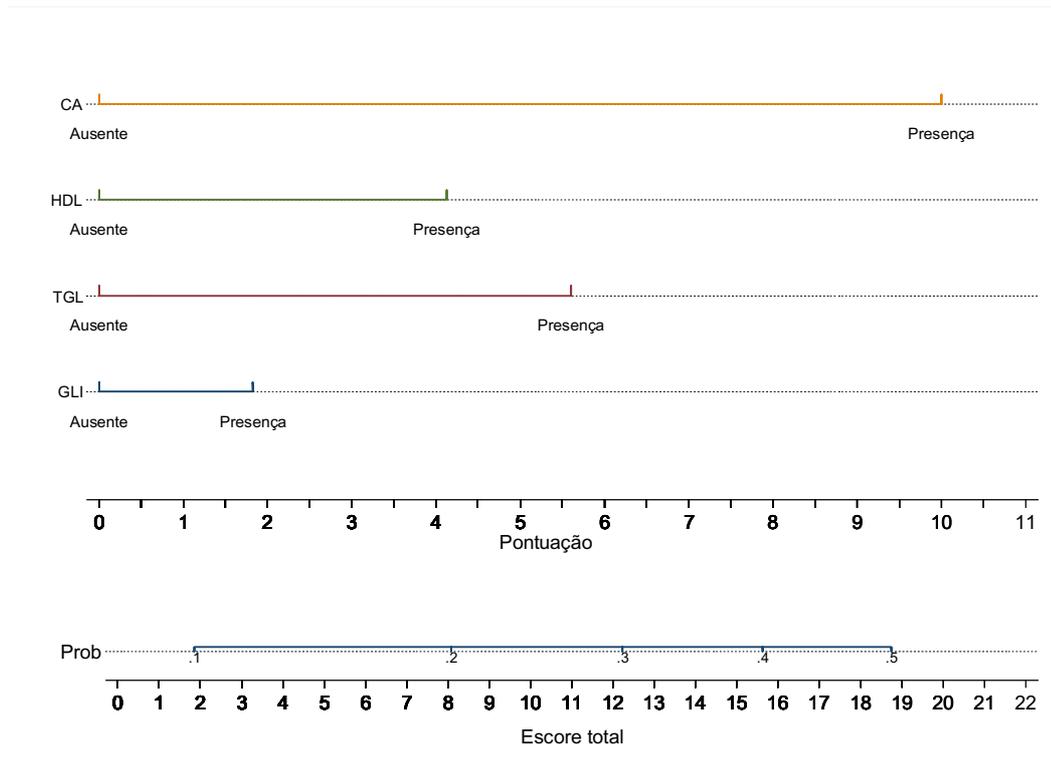


Figura 10 – Nomograma para o modelo 1B final – quatro variáveis. Fonte: De autoria própria.

CA – circunferência abdominal aumentada; HDL – valor de HDL diminuído; TGL – valor de TGL elevado; GLI – valor glicemia sérica elevada.

É possível notar que ambos nomogramas possuem pontuações bastante similares para os dois modelos, além de possuírem valores de curva ROC semelhantes. Embora HAS não tenha tido significância estatística no modelo 1B final, o valor de acurácia geral, foi de 72,8% e no modelo 1A final foi de 73%, porém do ponto de vista clínico esta é uma informação relevante e ademais o valor da pressão arterial aumentada é um dos critérios para diagnóstico da SMet por esse motivo foi decidido que o modelo 1A final seria o adotado, com todos os componentes da SMet – figura 11.

Ainda com o intuito de melhorar e facilitar o uso clínico dessa ferramenta de predição da DT optou-se por utilizar o modelo 1A final que contém a variável HAS, uma importante condição clínica na prática médica. Além disso, as pontuações de cada variável desse modelo foram aproximadas para valores inteiros, também com o objetivo de facilitar o uso dessa ferramenta durante a prática clínica, assim o cálculo da soma dos componentes para cada paciente se torna mais palatável, usuário do escore.

Dessa maneira, a atribuição do valor preditivo para cada uma das variáveis do modelo final do nomograma ficou com a seguinte pontuação: aumento da circunferência abdominal = 10, TGL alto = 6, HDL baixo = 4, níveis séricos elevados de Glicose = 2 e hipertensão arterial sistêmica 1; conforme mostrado na figura 9.

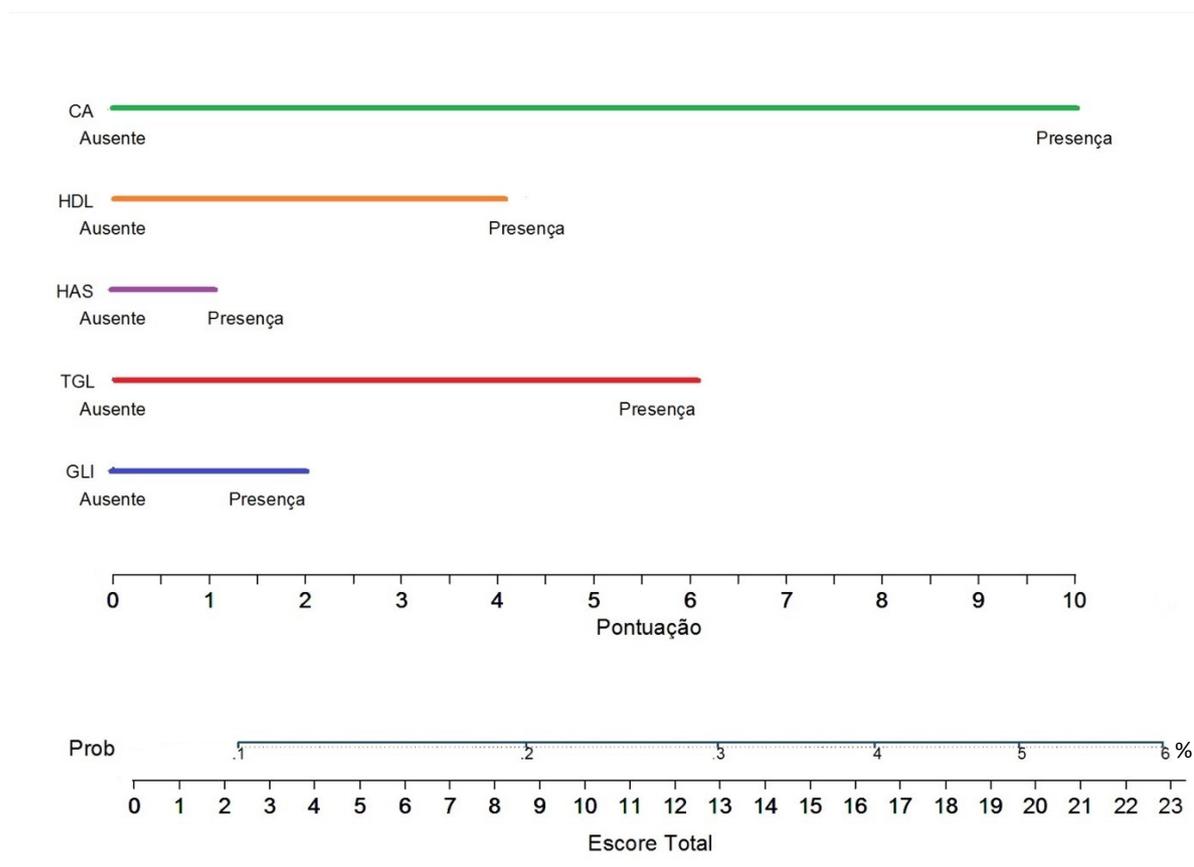


Figura 11 – Nomograma final dos componentes da SMet para DT – cinco variáveis e ajustada pontuação. Fonte: De autoria própria.

CA – circunferência abdominal aumentada; HDL – valor de HDL diminuído; TGL – valor de TGL elevado; GLI – valor glicemia sérica elevada.

A acurácia global do modelo final do nomograma foi de 73% (IC 95% 70,2 - 75,8). As propriedades diagnósticas com valores de sensibilidade e especificidade para cada ponto de corte, de acordo com a pontuação obtida no nomograma, estão detalhadas na tabela a seguir – tabela 8.

Ponto de corte	Sensibilidade	IC 95%	Especificidade	IC 95%	Índices de Probabilidade positiva
1	93	90% - 95%	19	17% - 21%	1,1
2	89	86% - 92%	26	24% - 28%	1,2
3	87	84% - 90%	31	29% - 33%	1,3
4	86	82% - 89%	35	32% - 37%	1,3
5	85	81% - 88%	43	40% - 45%	1,5
6	84	80% - 87%	45	43% - 48%	1,5
7	78	74% - 81%	55	52% - 57%	1,7
8	75	70% - 78%	60	58% - 63%	1,9
9	73	68% - 77%	64	61% - 66%	2,0
10	69	65% - 73%	67	65% - 69%	2,1
11	62	57% - 66%	73	71% - 75%	2,3
12	58	53% - 62%	77	75% - 79%	2,5
13	54	50% - 59%	79	77% - 81%	2,6
14	50	45% - 55%	83	81% - 84%	2,9
15	48	44% - 53%	83	82% - 85%	2,9
16	47	43% - 52%	84	82% - 86%	2,9
17	41	36% - 46%	87	86% - 89%	3,3
18	34	30% - 38%	91	89% - 92%	3,7
19	31	27% - 36%	93	91% - 94%	4,3
20	20	16% - 23%	97	96% - 98%	6,6
21	15	12% - 19%	98	97% - 98%	6,6
22	11	8,4% - 14%	99	98% - 99%	8,4
23	7,6	5,5% - 10%	99	99% - 100%	11

Tabela 8 – Coordenadas da curva ROC para o modelo com as cinco componentes de SMet. Fonte: De autoria própria.

IC (95%) - Intervalo de Confiança de 95%; +LR – regressão logística (valor preditivo positivo); -LR – regressão logística (valor preditivo negativo).

A sensibilidade e especificidade foram calculadas a partir da curva ROC que permitiu a definição de um ponto de corte nos escores obtidos a partir do perfil de SMet do paciente e do sistema de pontuação via nomograma. Dessa forma, no modelo final adotado que possui pontuação com os cinco componentes da SMet, observou-se uma sensibilidade de 69,4% e especificidade de 67,0% associada ao ponto de corte de valor 10, que é o índice Youden encontrado, conforme destacado em azul no gráfico abaixo.

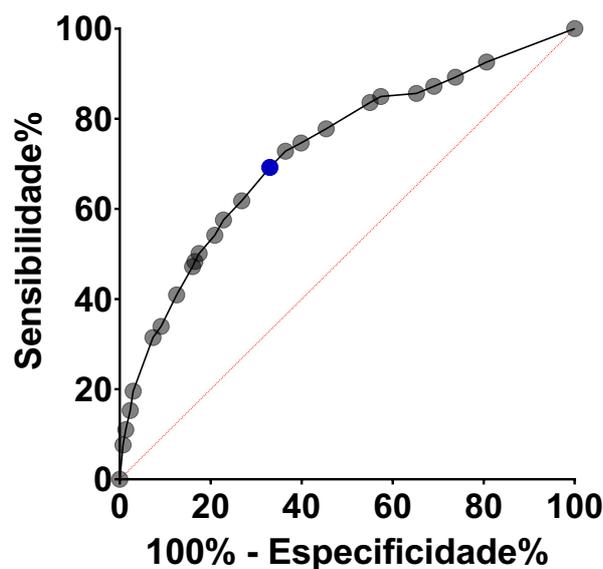


Figura 12 – Gráfico com sensibilidade (%) e especificidade (%) do nomograma final. Fonte: De autoria própria.

Como critério para seleção do ponto de corte para a pontuação conseguida via nomograma pode-se pensar em um valor que contemple dois ou mais componentes, entretanto que seu poder de predição baseado na sensibilidade e especificidade seja razoável, acima de 50% para ambos os testes preditivos. Assim, parece razoável que o ponto de corte 13 possa ser adotado, visto que ele contempla os critérios descritos anteriormente.

Inteligência Artificial

No âmbito da análise de IA foram avaliados 3750 homens com idade acima 40 anos. A tabela 9 mostra uma análise descritiva dos pacientes, segundo as variáveis de SMet, valor de testosterona total e também idade. HAS foi a única característica binária, representando ausência (0) ou presença de hipertensão (1).

	Total	Média	DP
Idade (anos)	3750	59.45	11.18
GLI	3750	102.47	30.12
TGL	3750	156.00	88.86
HAS	3750	0.48	0.49
HDL	3750	46.27	10.96
CA (cm)	3750	98.80	10.23
T (ng/dl)	3750	449.19	172.52

Tabela 9 - Análise descritiva dos pacientes avaliados. Fonte: De autoria própria.

DP – Desvio Padrão; GLI – níveis elevados de glicemia; TGL – níveis elevados de triglicerídeos; HAS – hipertensão arterial; HDL – níveis diminuídos de HDL; CA – circunferência abdominal (cm); T – níveis séricos de testosterona (ng/dL).

A testosterona foi dividida em duas classes: (a) 0 ($T < 300$ ng/dl) e (b) 1 ($T \geq 300$ ng/dl). Além disso, para reduzir a variância entre os recursos, que podem desacelerar o treinamento, normalizamos os valores usando a Equação 2, conforme mostrado abaixo.

$$x' = \frac{x - \text{average}(x)}{\max(x) - \min(x)}$$

A distribuição de classes em nosso conjunto de dados foi de aproximadamente 4:1 (moderadamente desequilibrada), sendo encontrado 725 participantes com DT, ou seja, uma prevalência de 19,3%. Os conjuntos de dados são desequilibrados quando a distribuição das classes é desigual (HE; GARCIA, 2009). Conjuntos de dados desbalanceados são muito comuns em problemas do mundo real que abrangem muitos campos científicos, como diagnóstico médico (MAZUROWSKI et al., 2008), detecção de fraude (AWOYEMI; ADETUNMBI; OLUWADARE, 2017) entre outros. Os algoritmos de aprendizado de máquina geralmente apresentam resultados de classificação ruins em dados desbalanceados, pois os classificadores podem entender as amostras minoritárias como *outliers*, o que é um problema significativo, pois na maioria dos cenários a classe minoritária é a mais importante para identificar (LIN et al., 2017).

Após análise descritiva dos dados e verificação do desequilíbrio das classes, ou seja, pacientes com DT e sem DT, foi realizada uma análise dentro dos dados. Foi verificado o comportamento de cada variável comparando com a testosterona. Assim,

implementamos uma análise de correlação mostrada na figura 13. As correlações dentro das variáveis não são altas, e a correlação mais forte foi representada pela Circunferência Abdominal (0,3), seguida de TGL (0,2). Outro fator interessante é a correlação de idade. Em nosso conjunto de dados com 3750 pacientes, não há evidências de como a idade pode afetar a possibilidade de ter ou não DT. O direcionamento do HDL em sentido inverso dos demais sugere associação contrária com a elevação dos mesmos quando comparado aos demais.

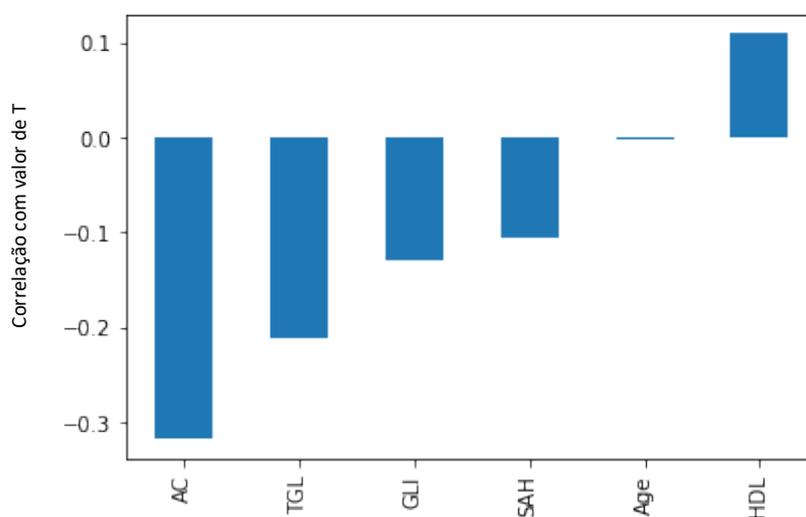


Figura 13- Correlação entre variáveis da SMet e idade com valor de testosterona. Fonte: De autoria própria.

AC – valor aumentado da circunferência abdominal; TGL – valor elevado de triglicerídeos; GLI- valor elevado de glicemia; SAH – hipertensão arterial; age – idade; HDL – valor diminuído de HDL.

A figura 14 mostra a razão de ocorrência de cada variável com a presença de DT, sendo representado com valor zero (0) e níveis séricos normais de testosterona sendo representado com valor um (1) nas análises. As variáveis Circunferência Abdominal, TGL, Idade e HDL foram agrupados em subgrupos menores para fornecer uma melhor análise visual. A Circunferência Abdominal tem uma razão significativa de aumento em pacientes com DT / sem DT, também TGL apresenta um comportamento semelhante. Já as variáveis GLI, HDL e HAS mostram pequenas diferenças na razão de ocorrência entre a presença ou não de DT, já a variável idade mostra uma razão semelhante em todos os subgrupos.

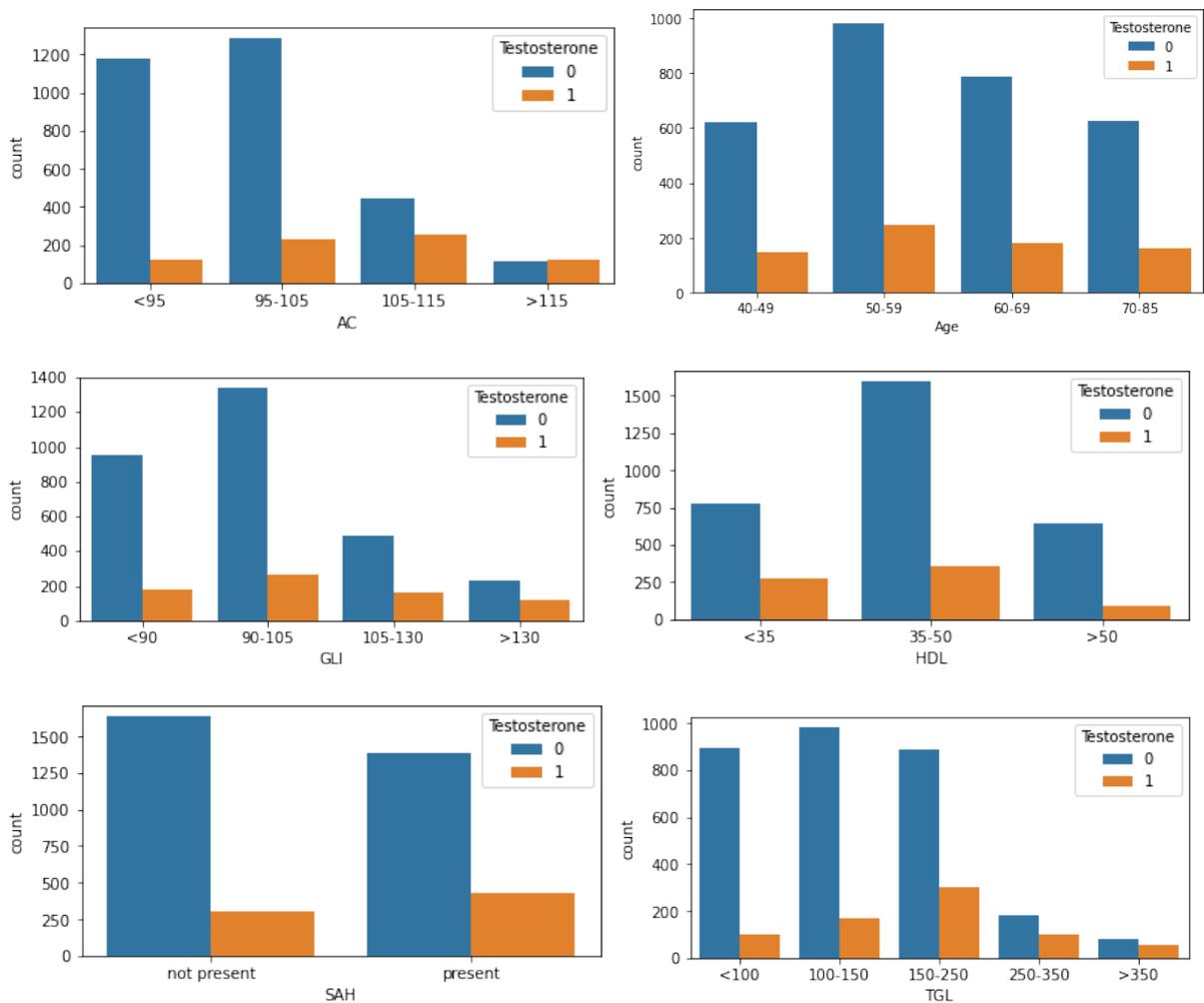


Figura 14 – Análise da razão de ocorrência de DT em cada classe/variável. Fonte: De autoria própria.

0: pacientes com DT (0); 1: pacientes sem DT (1).

AC – valor da circunferência abdominal (cm); TGL – valor de triglicérides (mg/dL); GLI- valor de glicemia (mg/dL); SAH – hipertensão arterial; age – idade; HDL – valor diminuído de HDL (mg/dL).

Este estudo utilizou diferentes técnicas de amostragem para superar o problema do desequilíbrio de classes. Assim, fizemos dois conjuntos de análises: (a) Sem limpeza de dados e (b) Com limpeza de dados, usando *Tomek Links*, a figura 15 mostra as áreas da curva ROC dos conjuntos sem e com limpeza dos dados em quatro dos classificadores. Dentro de cada conjunto, fizemos combinações de diferentes métodos de amostragem, analisamos inicialmente quatro algoritmos diferentes de aprendizado de máquina e criamos um meta classificador a partir desses classificadores únicos.

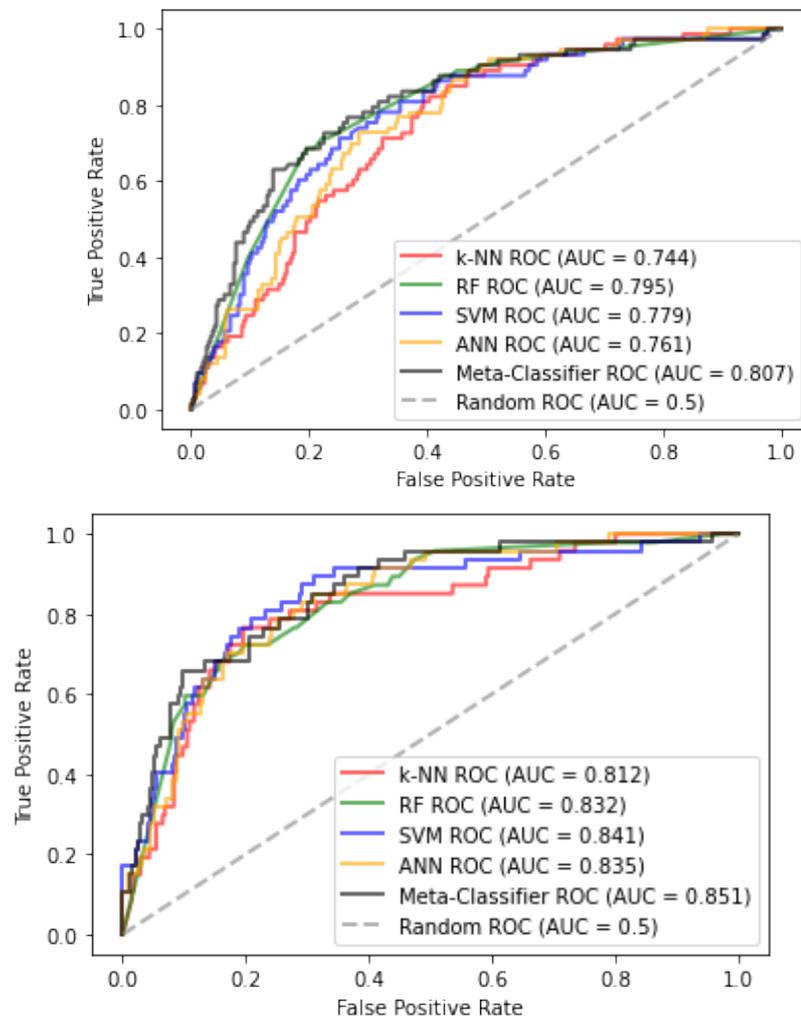


Figure 15 – Análise da curva ROC para melhor combinação: sem limpeza dos dados e com limpeza dos dados usando *Tomek links*. Fonte: De autoria própria.

True Positive rate: razão de verdadeiros positivos; *False Positive rate*: razão de falsos negativos.

k-NN – *k-Nearest Neigh*; RF – *Random forest*; SVM – *Supporting Vector Machine*; ANN- *Redes Neurais artificiais*; Meta- classifier – *meta classificador*.

As tabelas de 10 a 13 mostram uma análise estatística mais profunda dentro das melhores combinações de técnicas de amostragem. Em ambos os cenários, as configurações de aposta estavam usando *Repeated Edited Nearest Neighbors* (RENN) e SMOTE nos dados de treinamento. Isso se deve principalmente à eliminação de informações redundantes e a criação de novos dados sinteticamente com menos variação do que a sobreamostragem aleatória, por exemplo. Além disso, dentro do conjunto de dados sem limpeza dos dados, *Random Forest* foi o melhor classificador individual, e dentro dos dados com limpeza, SVM foi o melhor classificador, o que é explicado pela remoção de informações em uma área contrastante, melhorando a capacidade do método SVM de melhor criar um hiperplano. Além disso, para obter o

valor do limite ideal, implementamos um *loop* recursivo para verificar o *F-score* para cada *loop* e escolhemos aquele com maior valor.

	SMOTE + RENN	RUS + ROS	RENN + ROS	SMOTE	RUS	ROS	RUS +SMOTE
ANN	0.761	0.773	0.746	0.778	0.760	0.769	0.771
SVM	0.779	0.65	0.771	0.782	0.757	0.760	0.777
RF	0.795	0.787	0.783	0.773	0.745	0.752	0.744
k-NN	0.744	0.739	0.739	0.725	0.728	0.703	0.724
Meta-clf	0.807	0.793	0.786	0.798	0.789	0.791	0.790

Tabela 10 – Pontuação AUC de sete técnicas diferentes de combinações de subamostragem e sobreamostragem. Fonte: De autoria própria.

	Acurácia	Precisão	Recall	F-score	PPV	NPV
ANN	0.71	0.63	0.69	0.64	0.37	0.72
SVM	0.79	0.067	0.69	0.68	0.46	0.85
RF	0.773	0.679	0.739	0.708	0.46	0.8
k-NN	0.74	0.63	0.66	0.64	0.38	0.83
Meta-clf	0.82	0.72	0.7	0.71	0.51	0.9

Tabela 11 – Análise detalhada da melhor combinação: SMOTE+RENN. Fonte: De autoria própria.

	RENN +SMOTE	RUS +ROS	RENN +ROS	SMOTE	RUS	ROS	RUS +SMOTE
ANN	0.835	0.824	0.823	0.834	0.828	0.836	0.833
SVM	0.841	0.839	0.846	0.837	0.841	0.846	0.843
RF	0.832	0.845	0.822	0.821	0.835	0.834	0.835
k-NN	0.812	0.833	0.824	0.809	0.836	0.823	0.829
Meta-clf	0.851	0.848	0.849	0.845	0.848	0.846	0.851

Tabela 12 – Pontuação AUC usando Tomek links como método de limpeza. Fonte: De autoria própria.

	Acurácia	Precisão	Recall	F-score	PPV	NPV
ANN	0.8	0.68	0.79	0.7	0.4	0.8
SVM	0.83	0.69	0.77	0.72	0.44	0.85
RF	0.85	0.71	0.74	0.72	0.5	0.9
k-NN	0.84	0.69	0.75	0.71	0.45	0.87
Meta-clf	0.87	0.74	0.73	0.74	0.57	0.93

Tabela 13 – Análise detalhada da melhor combinação: SMOTE+RENN. Fonte: De autoria própria.

RUS – subamostragem; ROS – sobreamostragem; RENN – *Repeated Edited Nearest Neighbor*; SMOTE – Sobreamostragem de minoria sintética Técnica; k-NN – *k-Nearest Neigh*; RF – *Random forest*; SVM – *Supporting Vector Machine*; ANN- Redes Neurais artificiais; Meta-clf – meta classificador.

8. DISCUSSÃO

Nomograma para DT

O valor de prevalência de DT foi de 23,4% na série inicial onde foi desenvolvido o nomograma, e de 19,3% na série com análise de IA. Esse valor está de acordo com dados disponíveis da literatura, tendo valores girando por volta dos 20% em estudos com critérios semelhantes, ou seja, quando não são considerados sinais ou sintomas (ARAUJO et al., 2004; HARMAN et al., 2001; SMITH; FELDMAN; MCKINLAY, 2000; VERMEULEN; KAUFMAN, 2002).

A idade não diferiu entre o grupo de pacientes com DT e sem DT. A idade média no grupo que pacientes com DT foi de 57,14±9,81 anos e no grupo sem DT foi de 56,61±9,47 anos ($p=0,73$). Desta forma, neste trabalho foi demonstrado, de modo ainda mais definitivo, o pouco efeito da idade no processo de baixa da testosterona. Esse achado é corroborado com o apontado pela Diretriz da Sociedade Britânica de Medicina Sexual sobre Deficiência de Testosterona em Homens adultos, que diz que apesar da prevalência de DT ser bastante variável, conforme demonstrado no estudo EMAS, cerca de 75% dos homens mantiveram níveis normais de testosterona na velhice, sugerindo que a DT não é meramente uma função do envelhecimento `

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 participantes mais saudáveis em estudos transversais (KAUFMAN et al., 2019; KAUFMAN; VERMEULEN, 2005). De fato, tal viés pode estar presente nesse estudo, visto que a população estudada foi de um ambulatório geral. Entretanto mesmo após aumento significativo de participantes na análise por IA o mesmo resultado foi encontrado, idade foi a variável com menor correlação para DT.

Observou-se ainda estreita correlação entre o aumento da prevalência de DT bem como significativo decréscimo dos níveis da testosterona com aumento do número de componentes da SMet, o que reforça a importância dos mesmos na gênese/manutenção do hipogonadismo. Outros autores corroboram a ideia de que 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).

Pivonello e colaboradores destacam que a DT está associada e prediz um risco aumentado de desenvolver distúrbios metabólicos, e por outro lado é altamente prevalente na obesidade, SMet e DM 2. No hipogonadismo funcional, assim como no hipogonadismo de início tardio, a relação entre hipogonadismo hipogonadotrófico e distúrbios metabólicos é bidirecional, e um círculo vicioso entre os dois componentes tem sido repetidamente demonstrado; ligando hipogonadismo hipogonotrófico à obesidade, resistência a insulina, SMet e DM 2 em uma relação bidirecional, na qual a obesidade visceral e resistência insulínica parecem ser os principais atores fisiopatológicos (PIVONELLO et al., 2019).

Os mecanismos subjacentes ao cruzamento entre DT e distúrbios metabólicos incluem aumento do tecido adiposo visceral e resistência à insulina, levando ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos, que por sua vez contribuem para uma redução adicional dos níveis de testosterona. A diminuição nos níveis de testosterona pode ser determinada pela diminuição mediada pela resistência à insulina e, possivelmente, mediada por citocinas pró-inflamatórias da globulina de ligação ao hormônio sexual, resultando em um aumento temporário da testosterona livre disponível para aromatização em estradiol no tecido adiposo visceral, seguido por um consequente diminuição dos níveis de testosterona livre, devido ao excesso de tecido adiposo visceral e aromatização; por um efeito inibitório direto do aumento dos níveis de leptina nas células de *Leydig*; e por uma secreção reduzida de gonadotropina induzida por estradiol, mediadores inflamatórios, resistência à leptina e resistência à insulina, com a determinação final de um hipogonadismo hipogonadotrófico substancial (PIVONELLO et al., 2019; BIANCHI, 2019).

Além disso, o componente do nomograma que obteve maior valor preditivo foi valor aumentado de circunferência abdominal, confirmando os achados da literatura que afirmam que a obesidade visceral está entre os principais fatores envolvidos nos mecanismos de DT e SMet.

Os resultados de metanálises de estudos em homens hipogonádicos com DM 2 destacaram que o tratamento para reposição de testosterona está associado à redução acentuada da circunferência abdominal, bem como aos índices da diabetes, sugerindo que o tratamento de reposição hormonal pode melhorar a obesidade

visceral e melhorar o controle metabólico em pacientes com hipogonadismo (CORONA et al., 2011; CORONA et al., 2013; CAI et al., 2014).

Uma metanálise de estudos em homens obesos submetidos a dieta ou cirurgia bariátrica concluiu que ambas as intervenções aumentaram significativamente os níveis de LH, testosterona total, testosterona livre, e SHBG, com uma diminuição simultânea dos níveis de estradiol; em particular, a variação de testosterona total após perda de peso induzida por dieta de baixa caloria ou cirurgia bariátrica atingiu 82,7 e 251,7 ng/dL, respectivamente (CORONA et al., 2013). Tais estudos demonstram a bidirecionalidade da associação entre DT e os componentes da SMet, especialmente CA e resistência insulínica.

A circunferência abdominal está fortemente associada a todas as causas de mortalidade cardiovascular, com ou sem ajuste para o IMC, o que reitera sua utilidade e relevância na saúde pública e prática clínica, visto que é uma medida simples e com acurácia (ROSS et al., 2020).

O hipogonadismo masculino demonstrou estar associado ao aumento de morbidade e mortalidade em vários estudos clínicos (FERNANDEZ; CHACKO; PAPPACHAN, 2019; LAOUALI et al., 2018; LOPEZ et al., 2018). Complementarmente, a SMet obesidade e testosterona baixa são independentemente fatores de risco para aumento de mortalidade e morbidade cardiovascular.

Embora tenha sido proposto que a testosterona sérica pode aumentar o risco de DCV por meio de mecanismos envolvendo inflamação, coagulação e vasorreatividade, os resultados dos estudos que investigam essa associação têm sido conflitantes. O *TOM trial*, por exemplo, que avaliou 106 homens teve um número bem maior de eventos cardiovasculares no grupo usando testosterona que no grupo placebo e teve de ser interrompido precocemente; já uma meta análise que incluiu 30 ensaios clínicos não associou aumento significativo do risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou mortalidade, porém também apresentou limitações na análise (HACKETT et al, 2023; OSKUI et al.,2013; TRAISH et al., 2014).

Recentemente foi desenvolvido um nomograma, chamado de TRACE, a partir de uma coorte de 141 pacientes, para predizer a necessidade (possível benefício clínico) de reposição hormonal em homens sintomáticos com níveis de testosterona

diminuídos. Para isso foram utilizados como variáveis: nível sérico de testosterona; nível sérico de LH; IMC; estado de ereções noturnas; comorbidades metabólicas; e pontuação total IPSS. Esse nomograma teve uma acurácia de 81% (área da curva ROC), mostrando-se uma ferramenta útil para beneficiar pacientes potenciais para terapia de reposição hormonal (CAI et al., 2022).

O nomograma fornece uma explicação gráfica de um processo de previsão (KATTAN; MARASCO, 2010), sendo assim é a representação gráfica de equações matemáticas e estatísticas e o escore é essa representação de forma numérica. O desenvolvimento e utilização de ferramentas de predição e risco clínico para alguma condição reforça os resultados desse trabalho, já que a ferramenta desenvolvida também apresentou uma boa acurácia geral e busca auxiliar o diagnóstico de pacientes com DT através da mensuração por pontuação do risco clínico para esta condição. Os escores clínicos e as pontuações de risco podem ser úteis na estratificação de risco clínico e na alocação precisa de recursos médicos, ajudando os profissionais de saúde a melhorar o atendimento ao paciente (XIE et al., 2020).

Outro estudo utilizou o escore de Framingham para avaliar a associação entre baixa testosterona e risco cardiovascular em uma base de dados de 1479 homens com idade maior que 20 anos. Como conclusão os pesquisadores apontaram que baixos níveis de testosterona no plasma podem sugerir a presença de fatores de risco cardiovascular e potencialmente aumentar risco de doenças cardiovasculares (CHOCK et al., 2012).

O sistema de pontuação de risco clínico ideal seria objetivo, preciso, econômico, simples de executar, inteiramente baseado em informações disponíveis e adequado para pacientes a serem (BARNETT; MOONESINGHE, 2011). Nesse aspecto o nomograma desenvolvido neste trabalho consegue atender algumas dessas características, visto que é conciso, objetivo e de simples execução na prática clínica, pois utiliza variáveis rotineiramente verificáveis e disponíveis ao profissional médico e também econômico, justamente por utilizar dados já disponíveis, não requerendo coleta laboratorial a priori.

Com a capacidade de gerar uma probabilidade individual de um evento clínico integrando diversas variáveis prognósticas e determinantes, os nomogramas podem auxiliar na tomada de decisões clínicas e vem sendo utilizados na medicina (KATTAN;

MARASCO, 2010). Os resultados apresentados nesse trabalho demonstram que ferramenta desenvolvida conseguiu de fato cumprir o papel dos nomogramas, uma vez que seu uso durante a prática clínica realmente pode auxiliar na tomada de decisão de quais pacientes potencialmente com DT devem ter uma investigação mais aprofundada, inclusive com exames laboratoriais específicos para detecção e diagnóstico dessa condição.

Apesar do desenvolvimento do nosso nomograma tenha contado com um banco de dados grande, essa ferramenta ainda não foi validada externamente. Essa é uma importante limitação desse trabalho. A maioria dos modelos de predição encontrados na literatura não foi validada externamente, impedindo-os de serem usados na prática clínica (DEKKER et al., 2017). Séries iniciais tem sido demonstrada. Acreditamos que em breve colaboração com pesquisadores de outros estados demonstrem o papel deste instrumento.

Outra limitação que merece ser discutida é um possível viés de seleção na população deste trabalho. Os participantes foram recrutados entre os homens que procuram atendimento em um centro de atenção primária, portanto, e talvez não reflitam todos os aspectos da população geral. Além disso, a definição de DT foi baseada em uma única medida testosterona matinal. Embora as diretrizes mais recentes recomendem a combinação de níveis baixos de testosterona e sinais e sintomas sugestivos a estabelecer o diagnóstico de DT na prática clínica, vários estudos têm considerado apenas o baixo níveis testosterona em epidemiológico estudos (MULHALL et al., 2018; BHASIN et al., 2018).

Por fim, testosterona livre, hormônio luteinizante, e os níveis de globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG) foram não avaliados, já que nosso banco de dados não contemplava tais medidas. Estas medidas podem ser relevantes porque as variações de SHBG são encontradas em homens mais velhos e aqueles com obesidade. Ademais, tais medidas podem gerar uma relação anormal entre testosterona total e testosterona livre. Obesidade e ganho de peso estão associados com níveis mais elevados de insulina, suprimindo produção hepática de SHBG (BHASIN et al., 2010). No entanto, muitos estudos epidemiológicos também tem analisado apenas os valores de testosterona total já que é o padrão medição obrigatório para os mais importantes consensos, como a Sociedade Endocrinologia

Europeia e a Sociedade de Urologia Americana (MULHALL et al., 2018; BHASIN et al., 2018).

Considerando ainda as dificuldades financeiras em se obter uma avaliação hormonal completa, foi analisado o banco de dados apenas nos níveis séricos totais de testosterona total disponíveis.

Análises de IA

Nossa análise usando ML mostrou acurácia global de 87% para o metaclassificador utilizando *Tomek links* e SMOTE+RENN, isso pareceu-nos extremamente promissor. Nossos resultados são consonantes com a resultados semelhantes aos da literatura, onde o uso de diversos classificadores permite uma maior acurácia e precisão do resultado do modelo.

Em estudos médicos, o uso de algoritmos de *Machine Learning* aumentou significativamente nos últimos anos (BATTINENI; CHINTALAPUDI; AMENTA, 2019). Um grande número de técnicas de ML já foi usado e comparado em várias áreas médicas (CABITZA et al., 2018; CHRISTODOULOU et al., 2019). No entanto, algumas áreas e questões da medicina são difíceis de resolver usando um único classificador de ML, e a solução ideal pode estar fora do escopo de um único modelo. Portanto, foi avaliado que uma maneira de superar essa deficiência utilizando diversos modelos para melhorar o desempenho preditivo (ROKACH, 2010).

No que tange a IA, o presente estudo mostra que resultados de classificação da DT com um inovador metaclassificador, e diferentes análises de várias combinações de métodos de amostragem para superar o desequilíbrio de classe. Para as análises foram utilizados os algoritmos ANN, SVM, RF e k-NN e sua combinação para construir esse metaclassificador. Os resultados mostram que o metaclassificador foi melhor que o melhor modelo individual (*Random Forest*).

A *Machine Learning* também foi utilizada no AutoScore, um gerador de pontuação clínica automática baseado em aprendizado de máquina, implementados em um conjunto de dados com 44.918 episódios individuais de internação em terapia

intensiva. Esse Modelo de pontuação clínica, tipo score, teve desempenho comparável a outros métodos padrão (ou seja, regressão logística, regressão passo a passo, menor encolhimento absoluto e operador de seleção e *Random Forest*) em termos de precisão preditiva e calibração do modelo, mas exigiu menos preditores e apresentou alta interpretabilidade e acessibilidade e alcançou uma área sob a curva (AUC) de 78% (76-79%) IC 95% (XEI et al., 2020).

Na literatura é visto a utilização de apenas um classificador, o que demonstra que este estudo possui uma robustez na análise dos dados, já que utilizou diversos modelos de última geração amplamente utilizados e explorados em dados médicos (BATTINENI et al., 2019). O algoritmo SVM já foi utilizado para prever demência em pacientes, usando dados longitudinais de ressonância magnética da base de dados OASIS, obtendo 70% de acurácia, 65-82% de recuperação e 70% de precisão (MARCUS et al., 2007).

O *Random Forest* já foi utilizado para classificar retinopatia diabética, usando diferentes tamanhos de amostra no conjunto de dados ACCORD-Eye, os autores mostram que os resultados se estabilizaram após 500 amostras e obtiveram uma acurácia geral de 75% (CASANOVA, et al. 2014). Também utilizaram o *Random Forest* para diagnosticar arritmia cardíaca, onde obtiveram 76,5% de acerto sem usar métodos de amostragem e 90% com métodos de amostragem (ÖZÇİFT, 2011). realizaram um experimento analisando um problema de multiclassificação usando k-NN, obtendo uma precisão média dentro de cada classe de 78,6%.

Já foram realizados estudos com dados médicos para comparar também o desempenho dentro de diferentes classificadores. Murthy e Meenakshi (2015) compararam os classificadores ANN, SVM e k-NN para o prognóstico de isquemia cardíaca, foram processados os dados e extraídas as características mais importantes para alimentar os classificadores, obtendo 96,62% de acerto para ANN, 95,27% para o melhor SVM e 94,59 % para o classificador k-NN (MURTHY; MEENAKSHI, 2015).

Embora a precisão para este alvo seja muito maior, em nosso estudo, os resultados SVM tiveram melhores resultados do que ANN. Outro estudo realizado com imagens médicas para detectar categorias iniciais da doença de Alzheimer, os autores compararam *Proximal Support Vector Machine* (PSVM), KNN e ANN, obtendo acurácias de 68% para KNN, 53,57% para ANN e 60,65% para PSVM, mostrando que

diferentes tipos de dados trazem resultados diferentes, pois em nosso estudo KNN foi o algoritmo de menor desempenho (TUFAIL et al., 2012). No intuito de classificar arritmias cardíacas outro estudo criou um classificador híbrido usando SVM, k-NN e quatro topologias MLP-BP diferentes, os resultados tiveram melhorias significativas usando este classificador híbrido, comportamento também verificado em nossa pesquisa (HOMAEINEZHAD et al., 2012).

No entanto, um problema prevalente em dados médicos são os conjuntos de dados desequilibrados, para avaliar isso um estudo avaliou a combinação de SMOTE com *Tomek Links* para dados médicos desequilibrados em três conjuntos de dados diferentes comparando vários classificadores de ML (SVM, BN, AdaBoost, C4.5, Rede RBF, Regressão Logística, LMT e K*) (ZENG et al., 2016). Os autores evidenciaram que nos três cenários, o melhor desempenho foi utilizando a combinação da técnica Tomek Links e SMOTE, comportamento também verificado em nosso estudo.

Outros pesquisadores defendem que os achados de ML devem ser baseados em seus valores preditivos, visando otimizar a precisão preditiva, que nem sempre pode corresponder a diferenças estatísticas (BREIMAN, 2001).

Outro estudo explorou o banco de dados Pima Indian usando o algoritmo K-means para limpar dados para a análise e predição de diabetes mellitus, este algoritmo de limpeza aumenta significativamente a análise de acurácia, no entanto, a escalabilidade desse método na prática clínica é muito baixa, pois os autores não separam os dados de validação antes do procedimento de limpeza, enviesando os resultados (WU et al., 2018).

Especificamente para DT, pesquisadores da China foram pioneiros em empregar ML para analisar o hipogonadismo de início tardio. Os autores usaram um conjunto de dados composto por 772 pacientes com 16 características e aplicaram quatro algoritmos de ML (*Decision Tree*, AdaBoost + *Decision Tree*, LR e AdaBoost + LR), alcançando 85% de precisão, 86% de sensibilidade e 84% de especificidade. Para superar o desequilíbrio de classes, os autores implementaram a amostragem aleatória em todo o conjunto de dados, o que levou a um aumento considerável na métrica de precisão (LU et al., 2016).

Em nosso estudo, aplicamos métodos de amostragem apenas nos dados de

treinamento, para evitar vieses como a perda de dados importantes para as classificações, como ocorreu no estudo de Lu e colaboradores. Além disso, não foram empregadas outras técnicas de ML, como SVM e classificadores *ensemble* para comparações adicionais. Entretanto, diferentemente dos nossos achados, no estudo citado anteriormente, nos classificadores AdaBoost + Árvore de decisão, a idade foi a variável mais importante e crítica, mas as variáveis relacionadas à síndrome metabólica (pulso, TGL, HDL, hipertensão e glicemia) tiveram maior significância do que as outras variáveis analisadas (LU et al, 2016).

No âmbito da SMet criaram um modelo preditivo para SMet usando árvore de decisão e SVM (KARIMI-ALAVIJEH; JALILI; SADEGHI, 2016). Os autores também encontraram problemas com o desequilíbrio de classes e usaram o SMOTE para superar esse obstáculo; além disso eles verificaram uma forte correlação com TGL e IMC, informação que corrobora com os dados da nossa pesquisa. É plausível assumir que existe uma correlação substancial entre a SMet e a DT, via análise de IA.

Na literatura há um notável *gap* de pesquisas comparando e combinando diferentes técnicas de ML aplicadas à predição de DT. Nosso estudo realizou uma análise utilizando os dados dos pacientes, como Hipertrigliceridemia, HDL, Circunferência da Cintura e idade, mostrando que existe uma possibilidade real de combinar uma base de dados e variáveis da SMet com dados acerca dos valores de testosterona visando prever a DT. Foi apresentado uma ampla comparação de quatro classificadores de ML conhecidos, oito métodos de amostragem para conjuntos de dados desequilibrados e a calibração das probabilidades previstas para identificar um método adequado para melhorar a precisão no diagnóstico de DT usando apenas recursos obtidos de exames de rotina de baixo custo.

No geral, podemos considerar alguns pontos críticos no processamento de dados. Para dados com um leve desequilíbrio, os testes devem ser realizados com e sem técnicas de amostragem. Uma comparação justa entre os classificadores deve considerar a ampla otimização da pesquisa em grade e a confiabilidade das previsões de risco. O uso dessas técnicas melhora significativamente o desempenho do ML, que tende a se tornar mais semelhante. O desempenho do classificador deve considerar um conjunto de dados independente para evitar medidas superestimadas.

Nossa impressão é que o benefício das técnicas de IA em modelos preditores

em conjuntos de dados completos e amostragem limitadas (e aqui cabe ampla discussão) seja pouco superior aos modelos clássicos de análise que empregam pressupostos da regressão logística. O emprego futuro destes instrumentos e os estudos de validação externa poderão confirmar o verdadeiro papel destes modelos.

Mesmo que no futuro a recomendação da dosagem seja acessível e de recomendação ampla e que modelos preditores diagnósticos sejam desnecessários, acreditamos que nosso estudo tenha dado uma contribuição significativa na compreensão dos aspectos metabólicos envolvidos na gênese/manutenção da DT, especialmente no que tange a magnitude dos efeitos. Acreditamos que definitivamente demonstramos o papel danoso da obesidade

Em nosso grupo de pesquisa repetimos um aforismo, que a cada novo estudo executado parece mais verdadeiro: “Nós não envelhecemos, e sim engordamos”.

Esperamos que a publicização dos achados deste estudo possa de algum modo melhorar os cuidados e colaborar na compreensão dos fatores envolvidos na DT e na melhora na assistência prestada aos pacientes, especialmente na assistência primária.

9. CONCLUSÃO

Desenvolvemos um escore simplificado via nomograma para prever DT em homens de meia idade. O modelo de predição de DT foi desenvolvido utilizando as variáveis da SMet por meio de análises de regressão logística e permitiu o desenvolvimento de uma ferramenta com acurácia geral de 73%. Já o modelo preditor por análise por IA, obteve uma acurácia geral de 87%, valor este muito bom e promissor do uso dessa tecnologia nesse meio.

Identificamos e estabelecemos a prevalência de DT masculina para homens de meia idade na região de Feira de Santana sendo esta de aproximadamente de 20%, nas duas análises realizadas. Como já dito anteriormente, este valor está em consonância com dados da literatura que não utilizaram apenas sinais e sintomas para o diagnóstico.

A construção desse escore permitiu identificar e apontar que a variável da SMet com maior peso para a predição de DT foi valor aumentado da circunferência abdominal, ou seja, que a obesidade é característica mais crítica para os baixos níveis de testosterona. Diferentemente do que a literatura pregava, a idade não teve significância em ambos os modelos preditores analisados, quebrando o paradigma da idade como fator determinante para o hipogonadismo.

A construção e estabelecimento desse escore simplificado mostrou ser de fácil aplicabilidade durante consulta clínica de rotina, visto que o modelo final do nomograma é de fácil entendimento e as variáveis utilizadas são de simples verificação e já costumeiramente averiguadas na prática clínica. Com isso, seu uso permite a predição de DT e abordagem mais direcionada e alocação de recursos de maneira otimizada e assertiva, colaborando para as práticas de políticas públicas. O valor de acurácia do escore desenvolvido e do meta classificador por análise de IA se mostram com precisão diagnóstica boa e muito boa respectivamente, e superiores as ferramentas de rastreabilidade disponíveis e utilizadas na literatura.

Avaliamos que o uso de IA na construção de modelos preditores de DT revelou-se bastante promissora, baseado na acurácia geral de 87% obtida utilizando essa análise. Além disso, esse modelo pode servir de base para aplicações

web e móveis, visando complementar e auxiliar análises médicas e condutas da prática clínica, principalmente em regiões com menores recursos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDAR, Moloud; YEN, Neil Yuwen; HUNG, Jason Chi-Shun. Improving the diagnosis of liver disease using multilayer perceptron neural network and boosted decision trees. **Journal of Medical and Biological Engineering**, v. 38, p. 953-965, 2018.

AGARWAL, Pankaj Kumar et al. A study to evaluate the prevalence of hypogonadism in Indian males with Type-2 diabetes mellitus. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, v. 21, n. 1, p. 64, 2017.

AGLEDAHL, Ingvild et al. Low serum testosterone in men is inversely associated with non-fasting serum triglycerides: the Tromsø study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 18, n. 4, p. 256-262, 2008.

AKISHITA, Masahiro et al. Association of low testosterone with metabolic syndrome and its components in middle-aged Japanese men. **Hypertension Research**, v. 33, n. 6, p. 587-591, 2010.

ALBINI, Adriana et al. Serum steroid ratio profiles in prostate cancer: a new diagnostic tool toward a personalized medicine approach. **Frontiers in endocrinology**, p. 110, 2018.

ALIČKOVIĆ, Emina; SUBASI, Abdulhamit. Breast cancer diagnosis using GA feature selection and Rotation Forest. **Neural Computing and applications**, v. 28, p. 753-763, 2017.

AL-SHAREFI, Ahmed; QUINTON, Richard. 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. 526-540, 2020.

ARAUJO, Andre 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 & Metabolism**, v. 89, n. 12, p. 5920-5926, 2004.

ARAUJO, Andre B. et al. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. **Archives of internal medicine**, v. 167, n. 12, p. 1252-1260, 2007.

AVERSA, Antonio; MORGENTALER, Abraham. The practical management of testosterone deficiency in men. **Nature reviews urology**, v. 12, n. 11, p. 641-650, 2015.

AYRES, José Ricardo de Carvalho Mesquita et al. Risco, vulnerabilidade e práticas de prevenção e promoção da saúde. In: **Tratado de saúde coletiva**. 2006. p. 375-

417.

AWOYEMI, John O.; ADETUNMBI, Adebayo O.; OLUWADARE, Samuel A. Credit card fraud detection using machine learning techniques: A comparative analysis. In: **2017 international conference on computing networking and informatics (IC-CNI)**. IEEE, 2017. p. 1-9.

AYRES, J. R. C. M. et al. Vulnerabilidade em tempos de AIDS [Vulnerability in times of AIDS]. **Sexualidades Pelo Avesso: Direitos, Identidades e Poder [Sexualities Reversed: Rights, Identities, and Power]**. Rio de Janeiro, Brazil: Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, p. 49-72, 1999.

BASARIA, Shehzad. Male hypogonadism. **The Lancet**, v. 383, n. 9924, p. 1250-1263, 2014.

BASARIA, Shehzad et al. Adverse events associated with testosterone administration. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 2, p. 109-122, 2010.

BASHEER, Imad A.; HAJMEER, Maha. Artificial neural networks: fundamentals, computing, design, and application. **Journal of microbiological methods**, v. 43, n. 1, p. 3-31, 2000.

BAILLARGEON, Jacques et al. Screening and monitoring in men prescribed testosterone therapy in the US, 2001–2010. **Public health reports**, v. 130, n. 2, p. 143-152, 2015.

BATTINENI, Gopi; CHINTALAPUDI, Nalini; AMENTA, Francesco. Machine learning in medicine: Performance calculation of dementia prediction by support vector machines (SVM). **Informatics in Medicine Unlocked**, v. 16, p. 100200, 2019.

DE BARROS, Charles Alberto Villacorta; BRANCO, Bianca Barros; TANGERINO, Thais Vieira. Saúde Masculina e Doenças Urológicas: Existe Abordagem no Nível Primário de Atendimento de Saúde?. **CEP**, v. 66087, p. 810, 2018.

BECHER, Edgardo; TORRES, Luiz Otavio; GLINA, Sidney. Consenso Latinoamericano sobre DAEM. **Sociedad Latinoamericana de Medicina Sexual. Sao Paulo: Planmark**, 2013.

BEHRE, Hermann M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up. **The Aging Male**, v. 15, n. 4, p. 198-207, 2012.

BARNETT, Sarah; MOONESINGHE, Suneetha Ramani. Clinical risk scores to guide perioperative management. **Postgraduate medical journal**, v. 87, n. 1030, p. 535-541, 2011.

BERG, William T.; MINER, Martin. Hypogonadism and metabolic syndrome: Review and update. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 27, n. 6,

p. 404-410, 2020.

BERTOLOZZI, Maria Rita et al. The vulnerability and the compliance in Collective Health. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 43, p. 1326-1330, 2009.

BIANCHI, Vittorio Emanuele. The anti-inflammatory effects of testosterone. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 1, p. 91-107, 2019.

BIDINOTTO, Daniele Natália Pacharone Bertolini; SIMONETTI, Janete Pessuto; BOCCHI, Silvia Cristina Mangini. A saúde do homem: doenças crônicas não transmissíveis e vulnerabilidade social. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 24, 2016.

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

BHASIN, Shalender et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 6, p. 2536-2559, 2010.

BOSELLO, Ottavio; VANZO, Angiola. Obesity paradox and aging. **Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity**, v. 26, p. 27-35, 2021.

BRAND, Judith S. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **International journal of epidemiology**, v. 40, n. 1, p. 189-207, 2011.

BRASIL. Política nacional de atenção integral à saúde do homem: princípios e diretrizes. 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS E ESTRATÉGICAS. Plano de Ação Nacional 2009-2011 da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem. 2009.

BREIMAN, Leo. Random forests. **Machine learning**, v. 45, p. 5-32, 2001.

BROWN, Alison GM et al. Food insecurity and obesity: research gaps, opportunities, and challenges. **Translational behavioral medicine**, v. 9, n. 5, p. 980-987, 2019.

BONACCORSI, Antonio C. Andropausa: insuficiência androgênica parcial do homem idoso. Uma revisão. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, p. 123-133, 2001

CABITZA, Federico; LOCORO, Angela; BANFI, Giuseppe. Machine learning in orthopedics: a literature review. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 6, p. 75, 2018.

CAI, Xiang et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Asian journal of andrology**, v. 16, n. 1, p. 146, 2014.

CAI, Tommaso et al. A Proposal of a New Nomogram to Predict the Need for Testosterone ReplACEment (TRACE): A Simple Tool for Everyday Clinical Practice. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 10, p. 1654, 2022.

CARRAGETA, David F. et al. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. **Obesity Reviews**, v. 20, n. 8, p. 1148-1158, 2019.

CASANOVA, Ramon et al. Application of random forests methods to diabetic retinopathy classification analyses. **PLOS one**, v. 9, n. 6, p. e98587, 2014.

CELEC, Peter; OSTATNÍKOVÁ, Daniela; HODOSY, Július. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. **Frontiers in neuroscience**, v. 9, p. 12, 2015.

CHAPELLE, Olivier et al. Choosing multiple parameters for support vector machines. **Machine learning**, v. 46, p. 131-159, 2002.

CHEN, Cheng et al. Improving protein-protein interactions prediction accuracy using XGBoost feature selection and stacked ensemble classifier. **Computers in Biology and Medicine**, v. 123, p. 103899, 2020.

CHOCK, Brandon et al. Plasma testosterone is associated with Framingham risk score. **The Aging Male**, v. 15, n. 3, p. 134-139, 2012.

CHUNG, Tae-Ha; KWON, Yu-Jin; LEE, Yong-Jae. High triglyceride to HDL cholesterol ratio is associated with low testosterone and sex hormone-binding globulin levels in middle-aged and elderly men. **The Aging Male**, 2018.

CHRISTODOULOU, Evangelia et al. A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models. **Journal of clinical epidemiology**, v. 110, p. 12-22, 2019.

COHEN, P. G. The hypogonadal–obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone–estradiol shunt—a major factor in the genesis of morbid obesity. **Medical hypotheses**, v. 52, n. 1, p. 49-51, 1999.

CORONA, Giovanni et al. ANDROTEST©: a structured interview for the screening of hypogonadism in patients with sexual dysfunction. **The journal of sexual medicine**, v. 3, n. 4, p. 706-715, 2006.

CORONA, G. et al. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes?. **International journal of andrology**, v. 32, n. 5, p. 431-441, 2009.

CORONA, Giovanni et al. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic

syndrome. **Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism**, v. 25, n. 2, p. 337-353, 2011.

CORONA, Giovanni et al. Testosterone and metabolic syndrome: A meta - analysis study. **The journal of sexual medicine**, v. 8, n. 1, p. 272-283, 2011.

CORONA, Giovanni et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. **European journal of endocrinology**, v. 168, n. 6, p. 829-843, 2013.

CORONA, G.; RASTRELLI, G.; MAGGI, M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. **Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism**, v. 27, n. 4, p. 557-579, 2013.

CORONA, Giovanni et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. **Journal of endocrinological investigation**, v. 39, p. 967-981, 2016.

CORONA, Giovanni et al. Treatment of functional hypogonadism besides pharmacological substitution. **The world journal of men's health**, v. 38, n. 3, p. 256, 2020.

CRUZ, Joseph A.; WISHART, David S. Applications of machine learning in cancer prediction and prognosis. **Cancer informatics**, v. 2, p. 117693510600200030, 2006.

DAHRI SHAIKH, Farheen et al. Serum Testosterone levels in Obese and Diabetes mellitus Type-II in Males individuals. **Rawal Medical Journal**, v. 45, n. 1, p. 42-42, 2020.

DEKKER, Friedo W.; RAMSPEK, Chava L.; VAN DIEPEN, Merel. Con: most clinical risk scores are useless. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 32, n. 5, p. 752-755, 2017.

DENG, Kaiwen; LI, Hongyang; GUAN, Yuanfang. Treatment stratification of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer by machine learning. **Iscience**, v. 23, n. 2, p. 100804, 2020.

DIMENSTEIN, Magda; NETO, Maurício Cirilo. Abordagens conceituais da vulnerabilidade no âmbito da saúde e assistência social. **Revista Pesquisas e Práticas Psicossociais**, v. 15, n. 1, p. 1-17, 2020.

DHINDSA, Sandeep et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. **Diabetes care**, v. 33, n. 6, p. 1186-1192, 2010.

DHINDSA, Sandeep et al. Hypogonadotropic hypogonadism in men with diabetes. **Diabetes care**, v. 41, n. 7, p. 1516-1525, 2018.

DHURANDHAR, Emily J. The food-insecurity obesity paradox: A resource scarcity hypothesis. **Physiology & behavior**, v. 162, p. 88-92, 2016.

DOHLE, G. R. et al. Guidelines on male hypogonadism. **Eur Assoc Urol**, v. 4, p. 1-28, 2012.

DUDA, Richard O. et al. **Pattern classification**. John Wiley & Sons, 2006.

ELLIOTT, Jesse et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. **BMJ open**, v. 7, n. 11, p. e015284, 2017.

EL-RASHIDY, Nora et al. Intensive care unit mortality prediction: An improved patient-specific stacking ensemble model. **IEEE Access**, v. 8, p. 133541-133564, 2020.

EL-SAPPAGH, Shaker et al. A comprehensive medical decision–support framework based on a heterogeneous ensemble classifier for diabetes prediction. **Electronics**, v. 8, n. 6, p. 635, 2019

ERENPREISS, Juris et al. Prevalence of testosterone deficiency among aging men with and without morbidities. **The Aging Male**, v. 23, n. 5, p. 901-905, 2020.

FALLARA, Giuseppe et al. Morbidity and mortality in men: role of androgens. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, p. 101662, 2022.

FERNANDEZ, Cornelius J.; CHACKO, Elias C.; PAPPACHAN, Joseph M. Male obesity-related secondary hypogonadism–pathophysiology, clinical implications and management. **European Endocrinology**, v. 15, n. 2, p. 83, 2019.

FERNÁNDEZ-MIRÓ, Mercè; CHILLARÓN, Juan J.; PEDRO-BOTET, Juan. Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus. **Medicina Clínica (English Edition)**, v. 146, n. 2, p. 69-73, 2016.

FELDMAN, Henry 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. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 2, p. 589-598, 2002.

FIGUEIREDO, Maria Gabriela; GAGLIANO-JUCÁ, Thiago; BASARIA, Shehzad. Testosterone therapy with subcutaneous injections: A safe, practical, and reasonable option. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 107, n. 3, p. 614-626, 2022.

FINKLE, William D. et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. **PloS one**, v. 9, n. 1, p. e85805, 2014.

FLORENCIO, Raquel Sampaio; MOREIRA, Thereza Maria Magalhães. Modelo de vulnerabilidade em saúde: esclarecimento conceitual na perspectiva do sujeito-social. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 2021

FREITAS, Isabel Cristina Martins de; MORAES, Suzana Alves de. O efeito da vulnerabilidade social sobre indicadores antropométricos de obesidade: resultados de estudo epidemiológico de base populacional. **Revista Brasileira de**

Epidemiologia, v. 19, p. 433-450, 2016.

GENUER, Robin; POGGI, Jean-Michel; TULEAU-MALOT, Christine. Variable selection using random forests. **Pattern recognition letters**, v. 31, n. 14, p. 2225-2236, 2010.

GIAGULLI, Vito Angelo et al. The role of diet and weight loss in improving secondary hypogonadism in men with obesity with or without type 2 diabetes mellitus. **Nutrients**, v. 11, n. 12, p. 2975, 2019.

GLEICHER, Stephanie et al. Looking beyond hypogonadism: association between low testosterone and metabolic syndrome in men 20–59 years. **International Urology and Nephrology**, v. 52, p. 2237-2244, 2020.

GRANATA, Riccarda; ISGAARD, Jørgen (Ed.). **Cardiovascular Issues in Endocrinology**. Karger Medical and Scientific Publishers, 2014.

GROTI ANTONIČ, Kristina et al. Testosterone treatment longer than 1 year shows more effects on functional hypogonadism and related metabolic, vascular, diabetic and obesity parameters (results of the 2-year clinical trial). **The Aging Male**, v. 23, n. 5, p. 1442-1454, 2020.

GROSSMANN, Mathis. Hypogonadism and male obesity: focus on unresolved questions. **Clinical Endocrinology**, v. 89, n. 1, p. 11-21, 2018.

GROSSMANN, Mathis; MATSUMOTO, Alvin M. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 102, n. 3, p. 1067-1075, 2017.

GRUNDY, Scott M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005.

HACKETT, Geoffrey et al. The British Society for Sexual Medicine Guidelines on Male Adult Testosterone Deficiency, with Statements for Practice. **The World Journal of Men's Health**, v. 41, 2023.

HAN, Weihong et al. Distribution-sensitive unbalanced data oversampling method for medical diagnosis. **Journal of medical Systems**, v. 43, p. 1-10, 2019.

HARING, Robin et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 2, p. 408-415, 2012.

HARMAN, S. Mitchell 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, 2001.

HE, Haibo; GARCIA, Edwardo A. Learning from imbalanced data. **IEEE**

Transactions on knowledge and data engineering, v. 21, n. 9, p. 1263-1284, 2009.

HOMAEINEZHAD, Mohammad Reza et al. ECG arrhythmia recognition via a neuro-SVM–KNN hybrid classifier with virtual QRS image-based geometrical features. **Expert Systems with Applications**, v. 39, n. 2, p. 2047-2058, 2012.

IASONOS, Alexia et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. **Journal of clinical oncology**, v. 26, n. 8, p. 1364-1370, 2008.

IDRI, Ali et al. A systematic map of medical data preprocessing in knowledge discovery. **Computer methods and programs in biomedicine**, v. 162, p. 69-85, 2018.

JAIN, Anju; RATNOO, Saroj; KUMAR, Dinesh. Addressing class imbalance problem in medical diagnosis: A genetic algorithm approach. In: **2017 international conference on information, communication, instrumentation and control (ICICIC)**. IEEE, 2017. p. 1-8.

JACKSON, Graham. The metabolic syndrome and erectile dysfunction: multiple vascular risk factors and hypogonadism. **European urology**, v. 50, n. 3, p. 426-427, 2006.

JIANG, Yonghua et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum testosterone concentrations and hypertension: Results from the Fangchenggang Area Male Health and Examination Survey in China. **Clinica Chimica Acta**, v. 487, p. 90-95, 2018.

JONES, T. H. Hypogonadism in men with type 2 diabetes. **Practical Diabetes International**, v. 24, n. 5, p. 269-277, 2007.

JUNIOR, Flavio Fontona et al. Correlação da avaliação clínica e laboratorial no rastreio do hipogonadismo masculino. **FAG JOURNAL OF HEALTH (FJH)**, v. 3, n. 2, p. 140-146, 2021.

KAMIYA, Naoto et al. Development of nomogram to non-steroidal antiandrogen sequential alternation in prostate cancer for predictive model. **Japanese journal of clinical oncology**, v. 44, n. 3, p. 263-269, 2014.

KARIMI-ALAVIJEH, Farzaneh; JALILI, Saeed; SADEGHI, Masoumeh. Predicting metabolic syndrome using decision tree and support vector machine methods. **ARYA atherosclerosis**, v. 12, n.3, p. 146, 2016.

KAPLAN, Steven A.; MEEHAN, Alan G.; SHAH, Arvind. 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?. **The Journal of urology**, v. 176, n. 4, p. 1524-1528, 2006.

KATTAN, Michael W.; MARASCO, Joe. What is a real nomogram?. In: **Seminars in oncology**. WB Saunders, 2010. p. 23-26.

KAUFMAN, Jean M.; VERMEULEN, Alex. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. **Endocrine reviews**, v. 26, n. 6, p. 833-876, 2005.

KAUFMAN, Jean-Marc et al. Aging and the male reproductive system. **Endocrine Reviews**, v. 40, n. 4, p. 906-972, 2019.

KAVAKIOTIS, Ioannis et al. Machine learning and data mining methods in diabetes research. **Computational and structural biotechnology journal**, v. 15, p. 104-116, 2017.

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

KERBOUA, Kheir Eddine. NLR: A cost-effective nomogram to guide therapeutic interventions in COVID-19. **Immunological Investigations**, v. 50, n. 1, p. 92-100, 2021.

KO, Duk Han; KIM, Seong Eon; LEE, Ji Young. Prevalence of Low Testosterone According to Health Behavior in Older Adults Men. In: **Healthcare**. MDPI, 2020. p. 15.

KONONENKO, Igor. Machine learning for medical diagnosis: history, state of the art and perspective. **Artificial Intelligence in medicine**, v. 23, n. 1, p. 89-109, 2001.

KOTSIANTIS, Sotiris et al. Handling imbalanced datasets: A review. **GESTS international transactions on computer science and engineering**, v. 30, n. 1, p. 25-36, 2006.

KRITTANAWONG, Chayakrit et al. Artificial intelligence in precision cardiovascular medicine. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 21, p. 2657-2664, 2017.

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

KWONG, Jethro CC; KRAKOWSKY, Yonah; GROBER, Ethan. Testosterone deficiency: a review and comparison of current guidelines. **The journal of sexual medicine**, v. 16, n. 6, p. 812-820, 2019.

HAFFNER, S. M. et al. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 17, n. 11, p. 643-649, 1993.

HALPERN, Joshua A.; BRANNIGAN, Robert E. Testosterone deficiency. **Jama**, v. 322, n. 11, p. 1116-1116, 2019.

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

HARMAN, S. Mitchell 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, 2001.

HEMANN, Brian A.; BIMSON, William F.; TAYLOR, Allen J. The Framingham Risk Score: an appraisal of its benefits and limitations. **American Heart Hospital Journal**, v. 5, n. 2, p. 91-96, 2007.

HOLMBOE, Stine A. et al. Individual testosterone decline and future mortality risk in men. **European Journal of Endocrinology**, v. 178, n. 1, p. 121-128, 2018.

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

LAKHANI, Paras; SUNDARAM, Baskaran. Deep learning at chest radiography: automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks. **Radiology**, v. 284, n. 2, p. 574-582, 2017.

LAOUALI, Nasser 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, Bruno; KAUFMAN, Jean-Marc. 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, 2020.

LAUGHLIN, Gail A.; BARRETT-CONNOR, Elizabeth; BERGSTROM, Jaclyn. Low serum testosterone and mortality in older men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 1, p. 68-75, 2008.

LEISEGANG, Kristian; HENKEL, Ralf; AGARWAL, Ashok. 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, 2019.

LIN, Wei-Chao et al. Clustering-based undersampling in class-imbalanced data. **Information Sciences**, v. 409, p. 17-26, 2017.

LIPSY, Robert J. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. **Journal of managed care pharmacy: JMCP**, v. 9, n. 1 Suppl, p. 2-5, 2003.

LIVINGSTON, Mark 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. e12995, 2017.

LIVINGSTON, Mark et al. Screening for hypogonadism in primary healthcare: how to do this effectively. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 126, n. 03, 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, 2018.

LU, Ti et al. Applying machine learning techniques to the identification of late-onset hypogonadism in elderly men. **Springerplus**, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2016.

LUNENFELD, Bruno et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of testosterone deficiency in men. **The Aging Male**, v. 24, n. 1, p. 119-138, 2021.

MAGGI, Mario et al. The burden of testosterone deficiency syndrome in adult men: economic and quality-of-life impact. **The journal of sexual medicine**, v. 4, n. 4_Part_1, p. 1056-1069, 2007.

MAKHSIDA, Nawras et al. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. **The Journal of urology**, v. 174, n. 3, p. 827-834, 2005.

MALIK, Rena D. et al. Characteristics of men undergoing testosterone replacement therapy and adherence to follow-up recommendations in metropolitan multicenter health care system. **Urology**, v. 85, n. 6, p. 1382-1388, 2015.

MARCUS, Daniel S. et al. Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): cross-sectional MRI data in young, middle aged, nondemented, and demented older adults. **Journal of cognitive neuroscience**, v. 19, n. 9, p. 1498-1507, 2007.

MAROCO, Joao et al. Data mining methods in the prediction of Dementia: A real-data comparison of the accuracy, sensitivity and specificity of linear discriminant analysis, logistic regression, neural networks, support vector machines, classification trees and random forests. **BMC research notes**, v. 4, n. 1, p. 1-14, 2011.

MASETIC, Zerina; SUBASI, Abdulhamit. Congestive heart failure detection using random forest classifier. **Computer methods and programs in biomedicine**, v. 130, p. 54-64, 2016.

MAZUR, Allan; WESTERMAN, Ronny; MUELLER, Ulrich. Is rising obesity causing a secular (age-independent) decline in testosterone among American men?. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e76178, 2013.

MAZUROWSKI, Maciej A. et al. Training neural network classifiers for medical decision making: The effects of imbalanced datasets on classification performance. **Neural networks**, v. 21, n. 2-3, p. 427-436, 2008.

MISHRA, Avdesh; POKHREL, Pujan; HOQUE, Md Tamjidul. StackDPPred: a stacking based prediction of DNA-binding protein from sequence. **Bioinformatics**, v. 35, n. 3, p. 433-441, 2019.

MOLINA-VEGA, María et al. Secondary male hypogonadism: A prevalent but overlooked comorbidity of obesity. **Asian journal of andrology**, v. 20, n. 6, p. 531, 2018.

MORALES, Alvaro et al. A practical guide to diagnosis, management and treatment of testosterone deficiency for Canadian physicians. **Canadian Urological Association Journal**, v. 4, n. 4, p. 269-75, 2010.

MORALES, Alvaro et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. **Cmaj**, v. 187, n. 18, p. 1369-1377, 2015.

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

MIRANDA, Eduardo P. et al. MP91-08 Combination Of Metabolic Syndrome Components To Predict Testosterone Deficiency In Men. **The Journal of Urology**, v. 197, n. 4S, p. e1221-e1221, 2017.

MORLEY, John E. et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. **Metabolism**, v. 46, n. 4, p. 410-413, 1997.

MULLER, Majon et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. **Circulation**, v. 109, n. 17, p. 2074-2079, 2004.

MULHALL, John P. et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. **The Journal of urology**, v. 200, n. 2, p. 423-432, 2018.

MUÑOZ SÁNCHEZ, Alba Idaly; BERTOLOZZI, Maria Rita. Pode o conceito de vulnerabilidade apoiar a construção do conhecimento em Saúde Coletiva?. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, p. 319-324, 2007.

MURALEEDHARAN, Vakkat; JONES, T. Hugh. Testosterone and the metabolic syndrome. **Therapeutic advances in endocrinology and metabolism**, v. 1, n. 5, p. 207-223, 2010.

MURALEEDHARAN, Vakkat et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. **European Journal of Endocrinology**, v. 169, n. 6, p. 725-733, 2013.

MURTHY, HS Niranjana; MEENAKSHI, M. ANN, SVM and KNN classifiers for prognosis of cardiac ischemia-a comparison. **Bonfring International Journal of Research in Communication Engineering**, v. 5, n. 2, p. 07-11, 2015.

NARDOZZA JÚNIOR, Archimedes et al. Age-related testosterone decline in a Brazilian cohort of healthy military men. **International braz j urol**, v. 37, p. 591-597,

2011.

NAZ, Sidra et al. Sensitivity, specificity and accuracy of androgen deficiency in ageing male (ADAM) questionnaire for the clinical detection of androgen deficiency in the male population in Pakistan. **Cureus**, v. 12, n. 11, 2020.

NIESCHLAG, E. Late - onset hypogonadism: a concept comes of age. **Andrology**, v. 8, n. 6, p. 1506-1511, 2020.

NOVAES, Monique et al. MP74-14 NOMOGRAM USING METABOLIC SYNDROME COMPONENTS TO PREDICT TESTOSTERONE DEFICIENCY SYNDROME IN MEN. **The Journal of Urology**, v. 199, n. 4S, p. e1005-e1005, 2018.

NOVAES, Monique Tonani et al. Prediction of secondary testosterone deficiency using machine learning: A comparative analysis of ensemble and base classifiers, probability calibration, and sampling strategies in a slightly imbalanced dataset. **Informatics in Medicine Unlocked**, v. 23, p. 100538, 2021.

NOYA-RABELO, Marcia M.; AZEVEDO, Diogo Freitas Cardoso de; SOUZA, Olga Ferreira de. Modelos Preditivos para Aprimorar nosso Conhecimento: É Necessário?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, p. 624-625, 2021.

OGBERA, A. O. Relationship between serum testosterone levels and features of the metabolic syndrome defining criteria in patients with type 2 diabetes mellitus. **West African journal of medicine**, v. 30, n. 4, p. 277-281, 2011.

OSKUI, Peyman Mesbah et al. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 6, p. e000272, 2013.

ÖZÇİFT, Akin. Random forests ensemble classifier trained with data resampling strategy to improve cardiac arrhythmia diagnosis. **Computers in biology and medicine**, v. 41, n. 5, p. 265-271, 2011.

PAIM, Jairnilson Silva; ALMEIDA FILHO, Naomar de. Saúde coletiva: teoria e prática. In: **Saúde coletiva: teoria e prática**. 2014. p. xvi, 695-xvi, 695.

PARK, Seong Ho; HAN, Kyunghwa. Methodologic guide for evaluating clinical performance and effect of artificial intelligence technology for medical diagnosis and prediction. **Radiology**, v. 286, n. 3, p. 800-809, 2018.

PARK, Hyun Jun; AHN, Sun Tae; MOON, Du Geon. Evolution of guidelines for testosterone replacement therapy. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 3, p. 410, 2019.

PENALVA, Daniele Q. Fucciolo. Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento. **Revista de Medicina**, v. 87, n. 4, p. 245-250, 2008.

PELZMAN, Daniel L.; HWANG, Kathleen. Testosterone therapy: where do the latest guidelines agree and differ?. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and**

Obesity, v. 27, n. 6, p. 397-403, 2020.

PETAK, Steven M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients—2002 update. **Endocrine Practice**, v. 8, n. 6, p. 439-456, 2002.

PIVONELLO, Rosario et al. Metabolic disorders and male hypogonadotropic hypogonadism. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 345, 2019.

PONCE, Oscar J. et al. The efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy in hypogonadal men: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 103, n. 5, p. 1745-1754, 2018.

RODRIGUES FILHO, J. S.; RODRIGUES, H. S.; SILVA, D. C. Benefícios e riscos da reposição hormonal no distúrbio androgênico do envelhecimento masculino: Uma revisão da literatura. **Monografia] Salvador (BA): Universidade do Estado da Bahia**, 2014.

SANTOS, Elizabete Silva dos et al. Escore de risco Dante Pazzanese para síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, p. 343-351, 2009.

SMITH, Kevin W.; FELDMAN, Henry A.; MCKINLAY, John 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, Peter J. et al. Lessons from the testosterone trials. **Endocrine reviews**, v. 39, n. 3, p. 369-386, 2018.

SNOW, Oliver et al. Deep learning modeling of androgen receptor responses to prostate cancer therapies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 5847, 2020

DE CARVALHO, Maria Helena Catelli. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arq. bras. cardiol**, v. 84, p. 1-28, 2005.

SUH, Jungyo et al. Development and validation of an explainable artificial intelligence - based decision - supporting tool for prostate biopsy. **BJU international**, v. 126, n. 6, p. 694-703, 2020.

RASTRELLI, Giulia; MAGGI, Mario; CORONA, Giovanni. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 11, n. 4, p. 439-458, 2018.

RODRIGUES FILHO, J. S.; RODRIGUES, H. S.; SILVA, D. C. **Benefícios e riscos da reposição hormonal no distúrbio androgênico do envelhecimento masculino: Uma revisão da literatura**. Monografia] Salvador (BA): Universidade do

Estado da Bahia, 2014.

RODRIGUES, Natália Oliveira; NERI, Anita Liberalesso. Vulnerabilidade social, individual e programática em idosos da comunidade: dados do estudo FIBRA, Campinas, SP, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 8, p. 2129-2139, 2012.

ROKACH, Lior. Ensemble-based classifiers. **Artificial intelligence review**, v. 33, p. 1-39, 2010.

ROSEN, Raymond C. et al. The NERI Hypogonadism Screener: psychometric validation in male patients and controls. **Clinical endocrinology**, v. 74, n. 2, p. 248-256, 2011.

ROSNER, William et al. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 2, p. 405-413, 2007.

ROSS, Robert 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**, v. 16, n. 3, p. 177-189, 2020.

ROSSET, Saharon. Model selection via the AUC. In: **Proceedings of the twenty-first international conference on Machine learning**. 2004. p. 89.

SAAD, Farid et al. Long - term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. **Obesity**, v. 21, n. 10, p. 1975-1981, 2013.

SANTELLA, Christina et al. Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer in men with late-onset hypogonadism. **American Journal of Epidemiology**, v. 188, n. 9, p. 1666-1673, 2019.

SANTIAGO, Fabiana Pinheiro et al. Perfil de homens na atenção primária à saúde. **Holos**, v. 5, p. 430-439, 2015.

SALTER, Carolyn A.; MULHALL, John P. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. **BJU international**, v. 124, n. 5, p. 722-729, 2019

SCHNEIDER, Rodolfo Herberto; IRIGARAY, Tatiana Quarti. O envelhecimento na atualidade: aspectos cronológicos, biológicos, psicológicos e sociais. **Estudos de Psicologia (Campinas)**, v. 25, p. 585-593, 2008.

SCHULZ, Marc-Andre et al. Different scaling of linear models and deep learning in UKBiobank brain images versus machine-learning datasets. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 4238, 2020.

SCHWARZER, Guido; VACH, Werner; SCHUMACHER, Martin. On the misuses of artificial neural networks for prognostic and diagnostic classification in oncology. **Statistics in medicine**, v. 19, n. 4, p. 541-561, 2000.

SHAFAR, Negin; MALEK, Hamed. Applications of machine learning approaches in emergency medicine; a review article. **Archives of academic emergency medicine**, v. 7, n. 1, 2019.

SHELKE, Mayuri S.; DESHMUKH, Prashant R.; SHANDILYA, Vijaya K. A review on imbalanced data handling using undersampling and oversampling technique. **Int. J. Recent Trends Eng. Res**, v. 3, n. 4, p. 444-449, 2017.

SHORES, Molly M.; MATSUMOTO, Alvin M. Testosterone, aging and survival: biomarker or deficiency. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 21, n. 3, p. 209, 2014.

SNYDER, Peter 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.

SOARES, Amanda et al. MP51-10 DYSLIPIDEMIA AND OTHER METABOLIC SYNDROME TRAITS ARE ASSOCIATED WITH LOW TESTOSTERONE LEVEL IN MEN REGARDLESS THEIR AGE. **The Journal of Urology**, v. 193, n. 4S, p. e623-e623, 2015.

STANWORTH, Roger D.; JONES, T. Hugh. Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. **Clinical interventions in aging**, v. 3, n. 1, p. 25-44, 2008.

SVARTBERG, J. et al. Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip. **International journal of impotence research**, v. 20, n. 4, p. 378-387, 2008.

SÁNCHEZ-GARRIDO, Miguel Angel et al. Obesity-induced hypogonadism in the male: premature reproductive neuroendocrine senescence and contribution of Kiss1-mediated mechanisms. **Endocrinology**, v. 155, n. 3, p. 1067-1079, 2014.

TAMA, Bayu Adhi; RHEE, Kyung-Hyune. Tree-based classifier ensembles for early detection method of diabetes: an exploratory study. **Artificial Intelligence Review**, v. 51, p. 355-370, 2019.

TANCREDI, Annalisa et al. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. **European Journal of Endocrinology**, v. 151, n. 3, p. 355-360, 2004.

TAJAR, Abdelouahid et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 4, p. 1810-1818, 2010.

TAJAR, Abdelouahid et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). **The Journal of Clinical Endocrinology**, v. 97, n. 5, p. 1508-1516, 2012.

TU, Jack V. Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus

logistic regression for predicting medical outcomes. **Journal of clinical epidemiology**, v. 49, n. 11, p. 1225-1231, 1996.

TUFAIL, Ahsan Bin et al. Automatic classification of initial categories of Alzheimer's disease from structural MRI phase images: a comparison of PSVM, KNN and ANN methods. **International Journal of Biomedical and Biological Engineering**, v. 6, n. 12, p. 713-717, 2012.

TRAISH, A. M. et al. Long - term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long - term registry study. **International journal of clinical practice**, v. 68, n. 3, p. 314-329, 2014.

TRAVISON, Thomas G. et al. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 2, p. 549-555, 2007.

TREMELLEN, Kelton 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, 2018.

TROST, Landon W.; MULHALL, John P. Challenges in testosterone measurement, data interpretation, and methodological appraisal of interventional trials. **The journal of sexual medicine**, v. 13, n. 7, p. 1029-1046, 2016.

TING, K.; WITTEN, I. Issues in Stacked Generalization, *AI Research* 10, 271-289. 1999.

TITTONELL, Pablo 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, 2021.

VENTIMIGLIA, Eugenio et al. Validation of the American Society for Reproductive Medicine guidelines/recommendations in white European men presenting for couple's infertility. **Fertility and sterility**, v. 106, n. 5, p. 1076-1082. e1, 2016.

VERMEULEN, Alex; KAUFMAN, J. M. Diagnosis of hypogonadism in the aging male. **The Aging Male**, v. 5, n. 3, p. 170-176, 2002.

VIEIRA, Edna Cunha; PEIXOTO, Maria do Rosário Gondim; SILVEIRA, Erika Aparecida da. Prevalence and factors associated with Metabolic Syndrome in elderly users of the Unified Health System. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, p. 805-817, 2014.

VIJAYARANI, S.; DHAYANAND, S.; PHIL, M. Kidney disease prediction using SVM and ANN algorithms. **International Journal of Computing and Business Research (IJCBR)**, v. 6, n. 2, p. 1-12, 2015.

WALLIS, Christopher JD; BROTHERHOOD, Hilary; POMMERVILLE, Peter J. Testosterone deficiency syndrome and cardiovascular health: An assessment of

beliefs, knowledge and practice patterns of general practitioners and cardiologists in Victoria, BC. **Canadian Urological Association Journal**, v. 8, n. 1-2, p. 30, 2014.

WENG, Stephen F. et al. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data?. **PloS one**, v. 12, n. 4, p. e0174944, 2017.

WESPES, Eric. Metabolic syndrome and hypogonadism. **European Urology Supplements**, v. 12, n. 2, p. 2-6, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus**. World health organization, 1999.

WINTER, Ashley G.; ZHAO, Fujun; LEE, Richard K. Androgen deficiency and metabolic syndrome in men. **Translational andrology and urology**, v. 3, n. 1, p. 50, 2014.

WORACHARTCHEEWAN, Apilak et al. Predicting metabolic syndrome using the random forest method. **The Scientific World Journal**, v. 2015, 2015.

WU, Frederick CW. Caveat emptor: does testosterone treatment reduce mortality in men?. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 6, p. 1884-1886, 2012.

WU, Frederick CW et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 2, p. 123-135, 2010.

WU, Han et al. Type 2 diabetes mellitus prediction model based on data mining. **Informatics in Medicine Unlocked**, v. 10, p. 100-107, 2018.

WU, Frederick CW et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 7, p. 2737-2745, 2008.

XIE, Feng et al. AutoScore: a machine learning–based automatic clinical score generator and its application to mortality prediction using electronic health records. **JMIR medical informatics**, v. 8, n. 10, p. e21798, 2020.

XIONG, Yi et al. PredT4SE-stack: prediction of bacterial type IV secreted effectors from protein sequences using a stacked ensemble method. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 2571, 2018.

YANG, Dongsheng. Build prognostic nomograms for risk assessment using SAS. In: **Proceedings of SAS Global Forum**. 2013.

YAO, Qiu-ming et al. Testosterone level and risk of type 2 diabetes in men: a systematic review and meta-analysis. **Endocrine Connections**, v. 7, n. 1, p. 220, 2018.

ZAROTSKY, V. et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. **Andrology**, v. 2, n. 6, p. 819-834, 2014.

ZELLER, Marianne et al. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. **Archives of internal medicine**, v. 165, n. 10, p. 1192-1198, 2005.

ZENG, Min et al. Effective prediction of three common diseases by combining SMOTE with Tomek links technique for imbalanced medical data. In: **2016 IEEE International Conference of Online Analysis and Computing Science (ICOACS)**. IEEE, 2016. p. 225-228.

ZENGERLING, Friedemann et al. The “Aging Males’ Symptoms” Scale (AMS): predictive value for lowered circulating androgens. **The Aging Male**, v. 15, n. 4, p. 253-257, 2012. ZITZMANN, Michael. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 5, n. 12, p. 673-681, 2009.

ZITZMANN, Michael; FABER, Stephanie; NIESCHLAG, Eberhard. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4335-4343, 2006.

ZHANG, Chichen 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, 2021.

ZHANG, John et al. Adiponectin, resistin and leptin: possible markers of metabolic syndrome. **Endocrinol Metab Syndr**, v. 4, n. 212, p. 2161-1017, 2015.

ZHU, Min et al. Class weights random forest algorithm for processing class imbalanced medical data. **IEEE Access**, v. 6, p. 4641-4652, 2018.

ZOU, Quan et al. Predicting diabetes mellitus with machine learning techniques. **Frontiers in genetics**, v. 9, p. 515, 2018.

ANEXO

As publicações abaixo foram geradas a partir deste trabalho de tese:

NOVAES, Monique Tonani et al. Prediction of secondary testosterone deficiency using machine learning: A comparative analysis of ensemble and base classifiers, probability calibration, and sampling strategies in a slightly imbalanced dataset. **Informatics in Medicine Unlocked**, v. 23, p. 100538, 2021.

NOVAES, M. et al. 079 A Random Forest Classifier for the Prediction of Testosterone Deficiency in the Community Setting. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 18, n. Supplement_1, p. S42-S42, 2021.

NOVAES, Monique et al. MP74-14 NOMOGRAM USING METABOLIC SYNDROME COMPONENTS TO PREDICT TESTOSTERONE DEFICIENCY SYNDROME IN MEN. **The Journal of Urology**, v. 199, n. 4S, p. e1005-e1005, 2018.

Monique Tonani Novaes et al. ACURACIA DO NOMOGRAMA DOS COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA (METS NOMOGRAM) NA PREDICAO DA DEFICIENCIA DE TESTOSTERONA EM HOMENS IDOSOS. ANAIS DO 28º CONGRESSO BRASILEIRO DE UROLOGIA, 2019, Curitiba. **Anais eletrônicos...** Curitiba, 2019. Disponível em: https://portaldaurologia.org.br/medicos/wp-content/uploads/2019/08/XXXVII_CBU_2019-1.pdf. Acesso em: 14 abr. 2023.

Monique Tonani Novaes et al. EFEITO CUMULATIVO DOS COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA NA DEFICIÊNCIA DE TESTOSTERONA EM HOMENS. In: ANAIS DO 12º CONGRESSO BRASILEIRO DE SAÚDE COLETIVA, 2018, Rio de Janeiro. **Anais eletrônicos...** Campinas, Galoá, 2018. Disponível em: <https://proceedings.science/saude-coletiva-2018/papers/efeito-cumulativo-dos-componentes-da-sindrome-metabolica-na-deficiencia-de-testosterona-em-homens?lang=pt-br>. Acesso em: 14 abr. 2023.

ASSUNÇÃO, Ana Carolina Silva. DEFICIÊNCIA DE TESTOSTERONA E OBESIDADE: PREVALÊNCIA NA REGIÃO METROPOLITANA DE FEIRA DE SANTANA-BA. **Anais dos Seminários de Iniciação Científica**, n. 24, 2020.

DE AMORIM, Thaís Macedo. ASSOCIAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA DE TESTOSTERONA E HIPERTENSÃO ARTERIAL NA REGIÃO METROPOLITANA DE FEIRA DE SANTANA-BA. **Anais dos Seminários de Iniciação Científica**, n. 24, 2020.

ASSUNÇÃO, Ana Carolina Silva; MENEZES, Carla Jamile Jabar. OBESIDADE E INFLAMAÇÃO CRÔNICA: ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM UMA POPULAÇÃO MASCULINA DO INTERIOR DA BAHIA. **Anais dos Seminários de Iniciação Científica**, n. 25, 2021.

PESQUISA DA Uefs identifica relação entre obesidade e deficiência de testosterona em homens. UEFS (online). Disponível em:

<https://www.uefs.br/2022/01/4118/Pesquisa-da-Uefs-identifica-relacao-entre-obesidade-e-deficiencia-de-testosterona-em-homens.html>. Acessado em: 14 abr. 2023.

TURBIANE, Renata. O que você come ou bebe influencia no nível de testosterona? **Vivabem UOL (online)**. Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2022/01/21/o-que-voce-como-ou-bebe-influencia-no-nivel-de-testosterona.html>. Acessado em: 14 abr. 2023.

TRINDADE, Andrea. Pesquisa da Uefs identifica relação entre obesidade e deficiência de testosterona em homens. O estudo reuniu cerca de 3,5 mil pacientes que foram divididos em quatro grupos. **Acorda cidade (online)**. Feira de Santana. Disponível em: <https://www.acordacidade.com.br/noticias/pesquisa-da-uefs-identifica-relacao-entre-obesidade-e-deficiencia-de-testosterona-em-homens/>. Acessado em: 14 abr. 2023.

PESQUISA DA Universidade Estadual de Feira de Santana identifica relação entre obesidade e deficiência de testosterona em homens. **Jornal Grande Bahia (online)**. Disponível em: <https://jornalgrandebahia.com.br/2022/01/pesquisa-da-universidade-estadual-de-feira-de-santana-identifica-relacao-entre-obesidade-e-deficiencia-de-testosterona-em-homens/>. Acessado em: 14 abr. 2023.