



Efeitos da terapia de reposição com testosterona no hipogonadismo hipogonadotrófico de homens com doença renal crônica

Effects of testosterone replacement therapy on hypogonadotropic hypogonadism in men with chronic kidney disease

Efectos de la terapia de reemplazo de testosterona sobre el hipogonadismo hipogonadotrópico en hombres con enfermedad renal crónica

Mirna Soares Moreira¹, Aniette Renom Espineira¹, Angélica Nunes Rodrigues¹.

RESUMO

Objetivo: Investigar a segurança e eficácia da terapia de reposição de testosterona (TRT) em homens com doença renal crônica (DRC) e hipogonadismo hipogonadotrófico, com foco em desfechos clínicos e segurança cardiovascular. **Revisão Bibliográfica:** A TRT em homens com DRC e hipogonadismo visa restaurar níveis hormonais, melhorando diversas funções, como a libido, massa muscular, densidade óssea e humor; sendo possível de ser administrada por diversas vias que variam, sendo a intramuscular associada a maior risco cardiovascular devido à metabolização hepática. A segurança cardiovascular da TRT é controversa; estudos iniciais sugeriram riscos, mas pesquisas recentes não confirmaram aumento de eventos cardiovasculares maiores, embora tenham excluído pacientes com DRC avançada. Pacientes com DRC apresentam múltiplas comorbidades, como aterosclerose, calcificação vascular e inflamação crônica, que exigem avaliação individualizada de riscos e benefícios da TRT, assim como acompanhamento rigoroso. **Considerações finais:** A TRT é considerada um tratamento promissor, podendo melhorar significativamente a qualidade de vida. Contudo, são essenciais estudos de alta qualidade, focados especificamente na população com DRC, com protocolos padronizados e maior tempo de seguimento, para avaliar segurança e eficácia a longo prazo, incluindo análises de subgrupos, biomarcadores de risco cardiovascular e diferentes estágios da DRC.

Palavras-chave: Terapia de reposição de testosterona, Doença renal crônica, Hipogonadismo hipogonadotrófico, Segurança cardiovascular.

ABSTRACT

Objective: To investigate the safety and efficacy of testosterone replacement therapy (TRT) in men with chronic kidney disease (CKD) and hypogonadotropic hypogonadism, focusing on clinical outcomes and cardiovascular safety. **Literature review:** The TRT in men with CKD and hypogonadism aims to restore hormone levels, improving several functions, such as libido, muscle mass, bone density and mood; it can be administered by several routes that vary, with intramuscular administration being associated with greater cardiovascular risk due to hepatic metabolism. The cardiovascular safety of TRT is controversial; initial studies suggested risks, but recent research has not confirmed an increase in major cardiovascular events, although they have excluded patients with advanced CKD. Patients with CKD have multiple comorbidities, such as atherosclerosis, vascular calcification and chronic inflammation, which require individualized

¹ Santa Casa de Franca, Franca - SP.

assessment of the risks and benefits of TRT, as well as rigorous monitoring. **Final considerations:** TRT is considered a promising treatment and can significantly improve quality of life. However, high-quality studies, specifically focused on the CKD population, with standardized protocols and longer follow-up, are essential to assess long-term safety and efficacy, including subgroup analyses, cardiovascular risk biomarkers and different stages of CKD.

Keywords: Testosterone replacement therapy, Chronic kidney disease, Hypogonadotropic hypogonadism, Cardiovascular safety.

RESUMEN

Objetivo: Investigar la seguridad y eficacia de la terapia de reemplazo de testosterona (TRT) en hombres con enfermedad renal crónica (ERC) e hipogonadismo hipogonadotrópico, centrándose en los resultados clínicos y la seguridad cardiovascular. **Revisión de la literatura:** La TRT en hombres con ERC e hipogonadismo tiene como objetivo restaurar los niveles hormonales, mejorando diversas funciones, como la libido, la masa muscular, la densidad ósea y el estado de ánimo; puede administrarse por varias vías diferentes, asociándose la administración intramuscular a un mayor riesgo cardiovascular debido al metabolismo hepático. La seguridad cardiovascular de la TRT es controvertida; Los estudios iniciales sugirieron riesgos, pero investigaciones recientes no han confirmado un aumento de eventos cardiovasculares mayores, aunque han excluido a los pacientes con ERC avanzada. Los pacientes con ERC presentan múltiples comorbilidades, como aterosclerosis, calcificación vascular e inflamación crónica, que requieren una evaluación individualizada de los riesgos y beneficios de la TRT, así como un seguimiento estricto. **Consideraciones finales:** La TRT se considera un tratamiento prometedor y puede mejorar significativamente la calidad de vida. Sin embargo, para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo son esenciales estudios de alta calidad, específicamente centrados en la población con ERC, con protocolos estandarizados y tiempos de seguimiento más largos, incluyendo análisis de subgrupos, biomarcadores de riesgo cardiovascular y diferentes estadios de la ERC.

Palabras clave: Terapia de reemplazo de testosterona, Enfermedad renal crónica, Hipogonadismo hipogonadotrófico, Seguridad cardiovascular.

INTRODUÇÃO

O hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) é uma síndrome clínica causada por disfunção no eixo hipotálamo-hipofisário, resultando em secreção inadequada de gonadotrofinas (LH e FSH). Essa falha leva à deficiência de hormônios sexuais, como testosterona e estrogênio, impactando o desenvolvimento puberal e a fertilidade (VILAR L, et al., 2016). Já a Doença Renal Crônica (DRC) é caracterizada por um conjunto de distúrbios que comprometem a estrutura e a função renal, cujo diagnóstico requer a presença de lesão renal ou redução da função por, no mínimo, três meses, independentemente da causa subjacente. As principais causas de DRC incluem Diabetes Mellitus (DM), hipertensão arterial, obesidade e glomerulopatias (LEVEY AS, et al., 2009; HSU CY, et al., 2008; JAMES MT, et al., 2010), sendo o DM, frequentemente associado à obesidade, a mais prevalente. Tanto o DM quanto a obesidade, isoladamente, estão associados a alterações no eixo gonadal e a maior risco de HH. Além disso, as alterações metabólicas, hormonais e inflamatórias decorrentes da DRC provocam disfunções significativas nesse eixo.

Em homens com Doença Renal Crônica (DRC), a prevalência de hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) é elevada, com taxas que variam entre 27% e 66%. O HH associado à DRC possui uma etiologia multifatorial e complexa, sendo os principais mecanismos fisiopatológicos a hiperprolactinemia secundária à uremia, frequentemente exacerbada pelo uso de medicações comuns nesse grupo, como antidepressivos, metildopa e antipsicóticos. Além disso, o processo inflamatório crônico característico da DRC, com aumento de citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e as interleucinas 1 e 6, contribui para a resistência insulínica e o desequilíbrio no eixo gonadal. As deficiências nutricionais frequentes também desempenham um papel importante, levando à resistência à leptina ou à hipoleptinemia,

o que prejudica a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (CARRERO JJ e STENVINKEL P, 2012; PAN J, et al., 2024). Além disso, a uremia exerce um efeito tóxico direto sobre as células de Leydig, comprometendo a produção de testosterona. A deficiência desse hormônio nessa população está associada a diversas complicações, como redução de massa e força muscular, disfunção sexual, alterações de humor e depressão, diminuição da densidade óssea, aumento do risco de fraturas e piora significativa da qualidade de vida (PAN J, et al., 2024; ZITZMANN M, 2024).

Diante deste cenário, a terapia de reposição com testosterona (TRT) surge como um potencial intervenção capaz de melhorar desfechos clínicos, aliviar sintomas e mitigar o impacto das complicações metabólicas e cardiovasculares nesse grupo (ZITZMANN M, 2024; BASARIA S, et al., 2010). A TRT, ao restaurar os níveis fisiológicos de testosterona, visa corrigir as múltiplas manifestações do hipogonadismo. No entanto, a segurança da TRT, particularmente em relação aos riscos cardiovasculares, especialmente em pacientes com comorbidades como a DRC, permanece um tema controverso na literatura, deste modo o foco principal desta revisão foi sintetizar as evidências científicas relacionadas a reposição hormonal com testosterona em pessoas com hipogonadismo hipogonadotrófico que possuem doença renal crônica, buscando compreender o impacto clínico e o perfil de segurança desse método de tratamento nesse grupo.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A TRT tem como objetivo restaurar os níveis fisiológicos de testosterona diminuindo as manifestações clínicas do hipogonadismo e melhorando a qualidade de vida. Os andrógenos, incluindo a testosterona, desempenham um papel crucial em diversas funções fisiológicas: desenvolvimento e manutenção da função sexual, massa óssea, massa e força muscular, distribuição do tecido adiposo, regulação do humor, cognição e regulação positiva da eritropoiese (MORGENTALER A, et al., 2018). A testosterona exerce seus efeitos através da ligação ao receptor de andrógeno (RA), que está presente em diversos tecidos do corpo. A ativação deste receptor, por sua vez, leva à regulação da expressão gênica, influenciando a síntese proteica e outros processos celulares em diversos tecidos. A deficiência de andrógenos, portanto, pode resultar em uma ampla gama de manifestações clínicas, incluindo disfunção erétil, diminuição da libido, redução da massa muscular e óssea, aumento da gordura corporal e distribuição centrípeta da mesma (particularmente visceral), osteoporose, depressão, fadiga e diminuição da qualidade de vida, além de anemia (YEAP BB, et al., 2016).

A TRT pode ser realizada usando diferentes formas e vias de administração, cada uma com suas particulares vantagens, desvantagens e limitações. As opções incluem administrações pela via intramuscular (diferentes ésteres de testosterona, como enantato, cipionato e undecanoato ou undecilato, que variam em sua farmacocinética), pela via transdérmica através de géis aplicados diariamente na pele, adesivos transdérmicos (também de aplicação diária ou com trocas menos frequentes) e pela via subcutânea (implantes de pequenos pellets que liberam testosterona gradualmente por vários meses). A escolha da via depende de fatores como a preferência do paciente, a disponibilidade do medicamento, o custo, a adesão ao tratamento e os potenciais efeitos colaterais. As injeções intramusculares podem causar flutuações nos níveis séricos de testosterona, gerando picos supra-fisiológicos logo após a administração e níveis séricos extremamente abaixo do normal antes da próxima dose; geralmente administradas a cada 2 a 12 semanas (dependendo do éster). Já os géis e adesivos transdérmicos, aplicados diariamente, proporcionam níveis mais estáveis na corrente sanguínea, contudo podem causar irritação na pele. Os implantes subcutâneos, inseridos a cada 3 a 6 meses, liberam testosterona de forma lenta e contínua, mas requerem um pequeno procedimento cirúrgico para inserção e remoção e com isso a presença dos riscos inerentes a qualquer procedimento cirúrgico. A via de administração intramuscular parece estar relacionada a um maior risco cardiovascular quando comparada com a via transdérmica, isto porque a via intramuscular leva a metabolização hepática do androgênio, com consequente liberação de produtos intermediários que aumentam a viscosidade sanguínea, passo que não acontece na via transdérmica (MORGENTALER A, et al., 2018).

A TRT tem demonstrado efeitos benéficos em homens com HH que possuem DRC, como melhora da função sexual por aumento da libido, melhora da função erétil e aumento da frequência de atividade sexual. Esses benefícios na esfera sexual podem ter um impacto positivo significativo na autoestima e nos relacionamentos interpessoais desses pacientes. Além disso, observa-se ganho de massa muscular, o que pode resultar em melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida, combatendo a sarcopenia associada à DRC e à inatividade física frequentemente observada nessa população. Há também melhora da densidade óssea, o que reduz o risco de fraturas, especialmente importante em pacientes com DRC que têm maior risco de osteodistrofia renal, e fraturas por fragilidade. Adicionalmente a TRT pode contribuir com a melhora do humor e redução dos sintomas depressivos, fatores que impactam diretamente no bem-estar gera (CARRERO JJ e STENVINKEL P, 2012).

Apesar dos conhecidos benefícios da terapia de reposição de testosterona (TRT), sua segurança cardiovascular tem sido uma preocupação recorrente, especialmente devido às alterações lipídicas, como a redução do HDL-colesterol, e à elevação do hematócritos associadas ao tratamento. O estudo Testosterone in Older Men with Mobility Limitations (TOM Trial), que avaliou 209 homens com média de idade de 74 anos e comorbidades preexistentes, identificou aumento no risco de eventos cardiovasculares adversos no grupo que recebeu TRT em comparação com o grupo placebo, o que levou à interrupção prematura do estudo após apenas seis meses (BASARIA S, et al., 2010). Em resposta a essas evidências e a outros estudos observacionais, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos determinou, em 2014, que os produtos à base de testosterona passassem a incluir em suas bulas um alerta sobre o possível aumento do risco cardiovascular associado ao uso desse hormônio. É importante ressaltar, que a determinação do FDA, gerou debates, pois a causalidade não foi comprovada. O guideline da Endocrine Society, por sua vez, orienta cautela na indicação da TRT em homens idosos e sugere evitar sua prescrição nos primeiros meses após um evento cardiovascular (MORGENTALER A, et al., 2018). Contudo, estudos prospectivos e randomizados subsequentes, como o TRAVERSE, não confirmaram um aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares maiores. Em contrapartida, uma metanálise publicada em 2022 concluiu que a reposição de testosterona em homens com hipogonadismo não aumenta o risco cardiovascular (HUDSON J, et al., 2022).

Mais recentemente, o estudo multicêntrico TRAVERSE (Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men) avaliou a segurança da TRT em 5.246 homens com doença cardiovascular preexistente ou com alto risco cardiovascular, com idades entre 45 e 80 anos, acompanhados durante 33 meses. Esse estudo se tornou um marco na área ao demonstrar a não inferioridade da TRT em relação ao placebo nos desfechos primários de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal (LINCOFF AM, et al., 2023). No entanto, a segurança cardiovascular da TRT em homens com doença renal crônica (DRC) ainda permanece um tema que exige maior atenção e investigação científica. Um estudo retrospectivo publicado há mais de uma década, que avaliou 109 homens com mais de 65 anos submetidos à TRT, relatou aumento na incidência de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, quando comparados com aqueles que não receberam o tratamento; o estudo em questão apresentou limitações, uma vez que os homens tratados com TRT eram mais propensos a ter fatores de risco cardiovascular pré-existentes (BASARIA S, et al., 2010).

Outro estudo sobre a segurança cardiovascular da TRT foi publicado em 2013 e avaliou dados de 8.709 homens com níveis séricos de testosterona abaixo dos valores de referência que se submeteram à angiografia coronária. Os autores relataram aumento no risco de eventos cardiovasculares adversos, incluindo morte, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, em homens que receberam TRT em comparação com aqueles que não receberam o tratamento. É importante notar que, similarmente ao estudo de Basaria S, et al. (2010), o estudo de Vigen R, et al. (2013) também apresentava limitações. Neste, destaca-se que a alocação para o tratamento com testosterona não foi randomizada, e que a população de participantes que receberam TRT pode divergir em relação a população que recebeu o tratamento no que tange a presença de comorbidades, introduzindo um viés de seleção. Além disso, o estudo não controlou adequadamente para todos os fatores de risco cardiovascular conhecidos, e a definição de "baixo nível de testosterona" utilizada no estudo foi questionada por alguns especialistas (VIGEN R, et al., 2013).

Um estudo observacional, que utilizou um banco de dados de seguros de saúde dos EUA para analisar o risco de infarto do miocárdio não fatal em homens antes e após o início da TRT apresentou resultados que indicaram um aumento do risco de infarto do miocárdio nos primeiros 90 dias após o início da TRT, especialmente em homens mais velhos (≥ 65 anos) e naqueles com histórico prévio de doença cardíaca. Especificamente, o estudo encontrou um aumento de mais que o dobro do risco de infarto do miocárdio não fatal no grupo de homens com 65 anos ou mais nos 90 dias após o início da TRT, em comparação com o período anterior ao tratamento. Para homens mais jovens (<65 anos) com histórico prévio de doença cardíaca, o risco também aumentou significativamente. Esses achados, embora sugestivos de uma possível associação, precisam ser interpretados com extrema cautela por se tratar de estudo observacional e, portanto, sujeito a vieses e limitações que devem ser observados. A escolha do grupo de comparação (homens que receberam prescrição de medicamentos para disfunção erétil, mas não de testosterona) é questionável, pois esses homens podem ter um perfil de risco cardiovascular diferente daqueles que iniciam a TRT, introduzindo um potencial viés de seleção; o estudo não pôde determinar se os homens realmente utilizaram a testosterona prescrita, nem mediu os níveis de testosterona após o início do tratamento, impossibilitando a avaliação da relação dose-resposta; a ausência de informações detalhadas sobre a dose e a via de administração da testosterona é outra limitação importante (FINKLE WD, et al., 2014).

Embora no estudo TRAVERSE, os pacientes com eTFG menor que 30 ml/mto fossem excluídos, é importante salientar que 811 indivíduos (15% do total) apresentavam DRC estágio 3, e que nestes subgrupos a TRT mostrou-se segura nos desfechos cardiovasculares estudados (LINCOFF AM, et al., 2023; BASARIA S, et al., 2010).

Embora algumas metanálises não tenham identificado um aumento significativo no risco cardiovascular associado à TRT, como Hudson J, et al. (2022), outras, como a de Corona G, et al. (2024), ressaltam a qualidade metodológica limitada de muitos estudos, incluindo vieses de seleção e de publicação, e os curtos períodos de acompanhamento dos estudos analisados, dificultando a obtenção de conclusões definitivas (LINCOFF AM, et al., 2023). Uma dessas metanálises, que avaliou a segurança cardiovascular da TRT em diferentes populações e regimes terapêuticos, também não encontrou um aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares maiores. No entanto, é importante destacar que essas análises apresentam limitações inerentes, como a heterogeneidade dos estudos incluídos, com variações significativas em variáveis cruciais, como o delineamento metodológico (observacional vs. randomizado), as características da população avaliada, as doses e vias de administração da testosterona, a duração do tratamento, os critérios de definição dos desfechos e, sobretudo, a escassez de dados específicos sobre pacientes com DRC. Além disso, muitos estudos não controlaram adequadamente para fatores de confusão, como o uso concomitante de outros medicamentos cardiovasculares, o que pode influenciar os resultados (CORONA G, et al., 2024).

Pacientes com DRC frequentemente apresentam comorbidades como aterosclerose avançada, calcificação vascular, rigidez arterial e inflamação crônica, que podem modificar o perfil de risco-benefício da TRT. A presença dessas comorbidades, juntamente com as alterações metabólicas e hormonais intrínsecas à DRC, como o hiperparatireoidismo secundário e a consequente alteração no metabolismo do cálcio e fósforo, e a resistência à insulina, pode tornar os pacientes com DRC mais suscetíveis a potenciais efeitos adversos da TRT, tais como a exacerbação da hipertensão arterial e a progressão da doença cardiovascular. Especificamente, a TRT pode aumentar a produção de eritropoietina, o que, em pacientes com DRC e já com tendência à elevação do hematócrito, poderia aumentar o risco de eventos tromboembólicos. Ou, por outro lado, a testosterona pode ter efeitos diferentes, sejam eles benéficos — como a melhora da anemia e da composição corporal — ou prejudiciais, em um contexto de doença renal avançada, tornando crucial a avaliação individualizada e o monitoramento rigoroso desses pacientes (PAN J, et al., 2024; ZITZMANN M, 2024). A disfunção endotelial, comum na DRC, também pode ser exacerbada pela TRT em alguns casos, contribuindo para o aumento do risco cardiovascular. Adicionalmente, em pacientes com DRC avançada (estágios 4 e 5), a avaliação dos níveis de testosterona pode ser desafiadora, devido à alteração na ligação da testosterona às proteínas plasmáticas, o que exige cautela na interpretação dos resultados laboratoriais e na decisão de iniciar a TRT. Estudos que investiguem a interação entre TRT, função endotelial, avaliando a vasodilatação fluxo-mediada, e marcadores inflamatórios em pacientes com DRC são, portanto, altamente relevantes (YEAP BB, et al., 2016).

A decisão médica ao considerar o início da TRT em homens com DRC deve ser rigorosamente individualizada, considerando os potenciais benefícios como a melhora dos sintomas do hipogonadismo e possíveis efeitos positivos na composição corporal e qualidade de vida; e os riscos sendo esses os potenciais efeitos cardiovasculares, exacerbação de condições comórbidas preexistentes, apneia do sono, e efeitos adversos como acne e ginecomastia. Uma avaliação clínica completa, incluindo um histórico médico detalhado, exame físico minucioso e exames laboratoriais, incluindo níveis de testosterona total e livre, hemograma completo, perfil lipídico, antígeno prostático específico e níveis séricos de ureia e creatinina, é essencial para determinar a elegibilidade para a TRT e identificar potenciais contraindicações. O monitoramento regular dos níveis de testosterona, hematócrito e antígeno prostático específico é crucial para garantir a segurança e eficácia da TRT durante o tratamento. Os efeitos adversos da TRT, embora geralmente leves, podem incluir acne, ginecomastia, aumento do hematócrito, o que pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos, piora da apneia do sono e, em alguns casos, alterações do humor. Além disso, a TRT é formalmente contraindicada em homens com câncer de próstata ativo ou doença hepática grave (FERNÁNDEZ-BALSELLS MM, et al., 2010; MORGENTALER A, et al., 2018).

As preocupações sobre a segurança cardiovascular da TRT surgiram principalmente de estudos observacionais e séries de casos, que são mais suscetíveis a vieses de seleção e confusão, limitando a capacidade de estabelecer causalidade (VIGEN R, et al., 2013, FINKLE WD, et al., 2014). No entanto, metanálises recentes e estudos de grande escala, como o estudo TRAVERSE, forneceram evidências mais robustas, e com menor risco de viés, sobre a segurança cardiovascular da TRT em homens com alto risco cardiovascular, demonstrando não inferioridade em relação ao placebo (LINCOFF AM, et al., 2023, HUDSON J, et al., 2022). Contudo, é crucial ressaltar que esses estudos, em sua maioria, não focaram especificamente na população com DRC, sendo importante conduzir mais estudos com o recorte populacional trabalhado nesta revisão. Além disso, a heterogeneidade nos critérios de inclusão e exclusão, bem como nas definições de hipogonadismo e nas doses de testosterona utilizadas, limita a generalização dos resultados (MORGENTALER A, et al., 2018). É imperativo que futuras pesquisas considerem esses fatores para fornecer evidências mais definitivas. A análise de subgrupos em estudos futuros, estratificada por função renal basal, também é fundamental (CARRERO JJ e STENVINKEL P, 2012).

Além disso, o rigor metodológico de estudos futuros deve ser aprimorado. A adesão aos padrões de relatórios, como as diretrizes CONSORT para ECRs e a declaração SPIRIT 2013 para protocolos de ensaios, é essencial para aumentar a transparência e a reprodutibilidade (PAGE MJ, et al., 2021, GRANT MJ e BOOTH A, 2009). A utilização de protocolos padronizados e a publicação prévia dos protocolos de estudo ajudam a minimizar o viés de relato e a garantir que os resultados sejam interpretados de forma adequada. Além disso, a inclusão de medidas de desfecho padronizadas, conforme recomendado pela iniciativa COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials), facilitaria a comparabilidade entre os estudos e apoiaria futuras metanálises. Esses desfechos padronizados devem incluir não apenas eventos cardiovasculares maiores (MACE), mas também medidas de qualidade de vida (utilizando questionários validados), função física (como testes de força muscular e capacidade de exercício), composição corporal (idealmente, com métodos como DEXA ou bioimpedância) e parâmetros metabólicos relevantes (como perfil lipídico, glicemia de jejum e hemoglobina glicada). Ensaios clínicos randomizados (ECRs) com foco em pacientes com DRC e hipogonadismo hipogonadotrófico são essenciais para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo da TRT. (CHAN AW, et al., 2013).

Esses ensaios devem incluir análises de subgrupos com base no estágio da DRC, status de diálise (pré-diálise, hemodiálise, diálise peritoneal) e risco cardiovascular basal (utilizando escores de risco validados) para identificar quais pacientes podem se beneficiar mais da TRT, minimizando os riscos potenciais. A duração do acompanhamento nesses estudos também deve ser suficientemente longa (idealmente, vários anos) para detectar eventos cardiovasculares que podem se manifestar a longo prazo. A avaliação de biomarcadores de risco cardiovascular, como proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as), marcadores de estresse oxidativo, marcadores de inflamação (como IL-6 e TNF- α) e medidas de rigidez arterial (como a velocidade da onda de pulso), poderia fornecer informações adicionais sobre os mecanismos pelos quais a TRT pode influenciar o risco cardiovascular em pacientes com DRC. Revisões sistemáticas que não

conseguem capturar estudos não publicados ou em andamento podem inadvertidamente reforçar lacunas no conhecimento e levar a conclusões tendenciosas. Portanto, futuras revisões sistemáticas devem continuar a incluir literatura cinzenta e explorar fontes alternativas, como registros de ensaios clínicos (como ClinicalTrials.gov) e anais de congressos, para fornecer uma visão geral mais abrangente das evidências disponíveis (MOHER D, et al., 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O HH associado a DRC é uma condição clínica prevalente com impacto negativo na qualidade de vida destes pacientes. A TRT parece um tratamento promissor, desde que individualizado para cada pessoa; contudo a associação aos riscos cardiovasculares permanece controversa, sendo necessários desenhos metodológicos adequados e específicos para esta população.

REFERÊNCIAS

1. BASARIA S, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010;363(2):109-22.
2. CARRERO JJ, STENVINKEL P. The vulnerable man: impact of testosterone deficiency on the uraemic phenotype. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(11):4030-41.
3. CHAN AW, et al. Declaração SPIRIT 2013: definindo itens de protocolo padrão para ensaios clínicos. *Ann Intern Med.* 2013;158(3):200-7.
4. CORONA G, et al. Cardiovascular safety of testosterone replacement therapy in men: an updated systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2024;23(5):565-79.
5. FERNÁNDEZ-BALSELLS MM, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2560-75.
6. FINKLE WD, et al. Increased Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction Following Testosterone Therapy Prescription in Men. *PLoS One.* 2014;9(1):e85805.
7. GRANT MJ, BOOTH A. Uma tipologia de revisões: uma análise de 14 tipos de revisão e metodologias associadas. *Health Info Libr J.* 2009;26(2):91-108.
8. HSU CY, et al. O risco de insuficiência renal aguda em pacientes com doença renal crônica. *Kidney International.* Julho de 2008; 74(1):101-7.
9. HUDSON J, et al. Eventos cardiovasculares adversos e mortalidade em homens durante o tratamento com testosterona: uma metanálise de dados individuais e agregados de pacientes. *Lancet Healthy Longev.* 2022;6(3):109-22.
10. JAMES MT, et al. Taxa de filtração glomerular, proteinúria e a incidência e consequências da lesão renal aguda: um estudo de coorte. *Lancet.* 18 de dezembro de 2010; 376(9758):2096-103.
11. LEVEY, ANDREW S et al. Modelo conceitual da DRC: aplicações e implicações. *American Journal of Kidney Diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* vol. 53,3 Suppl 3 (2009): S4-16.
12. LINCOFF AM, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Engl J Med.* 2023;389(2):107-17.
13. MOHER D, et al. Itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e metanálises: a declaração PRISMA. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
14. MOHER D, et al. A declaração CONSORT: recomendações revisadas para melhorar a qualidade dos relatos de ensaios clínicos randomizados de grupos paralelos. *Ann Intern Med.* 2001;134(8):657-62.
15. MORGENTALER A, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-44.
16. PAGE MJ, et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *BMJ.* 2021;372:n71.
17. PAN J, et al. Existe um risco bidirecional entre níveis reduzidos de testosterona e a progressão e prognóstico da doença renal crônica? *World J Mens Health.* 2024;42(2):429-40.
18. VILAR L, et al. *Endocrinologia clínica.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2016. p. 747.
19. VIGEN R, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 2013;310(17):1829-36.
20. YEAP BB, et al. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 2): treatment and therapeutic considerations. *Med J Aust.* 2016;205(5):228-31.
21. ZITZMANN M. Deficiência de testosterona e doença renal crônica. *Clin Transl Endocrinol.* 2024;37.