

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Felipe Augusto Azevedo Leão

**HIPOGONADISMO EM HOMENS CIS VIVENDO COM HIV: PREVALÊNCIA,
PERFIL CLÍNICO E METABÓLICO**

Belo Horizonte

2024

Felipe Augusto Azevedo Leão

**HIPOGONADISMO EM HOMENS CIS VIVENDO COM HIV: PREVALÊNCIA,
PERFIL CLÍNICO E METABÓLICO**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de mestre junto ao
Programa de Pós-Graduação em Medicina
Molecular da Universidade Federal de Minas
Gerais

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Leticia Ferreira
Gontijo Silveira

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Milena
Maria Moreira Guimarães

Belo Horizonte

2024

L687h Leão, Felipe Augusto Azevedo.
Hipogonadismo em homens cis vivendo com HIV [recursos eletrônicos]: prevalência, perfil clínico e metabólico. / Felipe Augusto Azevedo Leão. - - Belo Horizonte: 2024.
72f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Letícia Ferreira Gontijo Silveira.
Coorientador (a): Milena Maria Moreira Guimarães.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hipogonadismo. 2. HIV. 3. Testosterona. 4. Globulina de Ligação a Hormônio Sexual. 5. Hormônios Esteroides Gonadais. 6. Dissertação Acadêmica. I. Silveira, Letícia Ferreira Gontijo. II. Guimarães, Milena Maria Moreira. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WK 900

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 13:00 horas do dia vinte e oito de fevereiro de dois mil vinte e quatro, sala 029, térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **FELIPE AUGUSTO AZEVEDO LEÃO**, número de registro 2021698410, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR. A presidência da sessão coube à professora Letícia Ferreira Gontijo Silveira, Orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Letícia Ferreira Gontijo Silveira - Orientadora (UFMG), Milena Maria Moreira Guimarães - Coorientadora (UFMG), Mateus Rodrigues Westin (UFMG) e Fabio Vasconcellos Comim (UFMG). Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **HIPOGONADISMO EM PACIENTES COM HIV: PREVALÊNCIA, PERFIL CLÍNICO E METABÓLICO**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Letícia Ferreira Gontijo Silveira, Professora do Magistério Superior**, em 21/03/2024, às 11:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mateus Rodrigues Westin, Professor do Magistério Superior**, em 21/03/2024, às 12:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Milena Maria Moreira Guimaraes, Professora do Magistério Superior**, em 22/03/2024, às 14:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabio Vasconcellos Comim, Professor do Magistério Superior**, em 26/03/2024, às 08:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, por me suportar em toda a minha caminhada e abençoar meus passos ao longo de toda a minha vida.

Aos meus queridos pacientes que entenderam a importância do estudo, doaram seu tempo e confiaram sua saúde a nós durante a realização deste trabalho.

Aos meus pais Mônica e Antônio, e, às minhas irmãs Bruna e Camila, pelo apoio incondicional durante toda minha jornada e motivação em seguir sempre em frente apesar de todos os obstáculos encontrados no caminho. Aos meus amigos, pela força e compreensão durante todo este percurso.

À minha esposa Luísa, com quem compartilho meu maior projeto de vida: nossa família. Caminhar de mãos dadas a você me leva mais longe. Agradeço por sua força e compreensão neste importante momento da minha vida.

À minha brilhante orientadora Letícia Ferreira Gontijo Silveira, pelo grande exemplo de mestre, pesquisadora e profissional. Além disso, agradeço por ser o norte em momentos de incertezas. Meu muito obrigado!

À minha coorientadora Milena Maria Moreira Guimarães, por sua contribuição e conselhos.

A todos os profissionais dos Serviços de Endocrinologia e de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFMG por me receberem de braços abertos, apoiarem e viabilizarem a realização deste projeto.

Aos membros da banca examinadora pela disponibilidade e análise da dissertação.

Aos alunos de Iniciação Científica que estiveram presentes durante todo o projeto e foram cruciais para sua elaboração.

E agradeço a todos os serviços e instituições por onde passei neste árduo processo de formação até aqui. Carrego comigo aprendizados de cada um. Tenho grande admiração por todos.

“Não existe meio de verificar qual é a boa decisão, pois não existe termo de comparação. Tudo é vivido pela primeira vez e sem preparação. Como se um ator entrasse em cena sem nunca ter ensaiado. Mas o que pode valer a vida, se o primeiro ensaio da vida já é a própria vida?”

Milan Kundera.

RESUMO

Palavras-chave: Hipogonadismo; HIV; Testosterona; Globulina de ligação a hormônio sexual; Hormônios esteroides sexuais.

O hipogonadismo masculino é definido pela deficiência sintomática de testosterona, sendo também observado na população vivendo com HIV. Embora frequente, sua prevalência é controversa, provavelmente devido à falta de padronização nos métodos para definição diagnóstica. Ademais, sua etiologia e relação com condições endócrino-metabólicas, como DM2, HAS, obesidade e síndrome metabólica permanece incerta. O presente estudo teve como objetivo determinar a prevalência do hipogonadismo em uma população de homens cis vivendo com HIV, além de avaliar a possível etiologia do hipogonadismo e sua associação com variáveis metabólicas nestes indivíduos. Este foi um estudo transversal prospectivo que avaliou pacientes vivendo com HIV recrutados de forma consecutiva em seguimento em um único centro terciário brasileiro. O hipogonadismo foi definido por concentrações baixas de testosterona total (TT) e/ou testosterona livre calculada (TLc), sendo também avaliada a presença de sintomas sugestivos através do questionário ADAM. Nos casos em que testosterona baixa foi detectada, o exame foi repetido para confirmação e adicionada a dosagem de LH para classificação em hipogonadismo hipo ou hipergonadotrófico. Além dos parâmetros hormonais, foram avaliadas variáveis demográficas, antropométricas, clínicas e metabólicas, bem como àquelas associadas à infecção pelo HIV, como passado de infecções oportunistas, terapia antirretroviral (TARV) utilizada durante o tratamento, tempo de infecção. Ao todo, foram incluídos 99 homens cis vivendo com HIV, com mediana de idade de 38 anos (19-73), tempo médio de infecção 7 anos (1-36). A prevalência de hipogonadismo foi de 33,3%. Nos 23 pacientes em que foi possível classificar o hipogonadismo, 18 (78,3%) apresentavam hipogonadismo hipogonadotrófico, e 5 (21,7%) hipergonadotrófico. O questionário ADAM mostrou sensibilidade de 81,8% e especificidade de 50%, condizente com estudos prévios. A população hipogonádica apresentou maior tempo médio de infecção pelo HIV (17 [1-35] vs. 4 [1-36] anos, $p < 0,001$), maior prevalência de HAS (33,3% vs 3%, $p < 0,001$), disglícemia (60% vs. 30%, $p = 0,001$), maiores níveis de triglicérides (154 [50-430] vs. 101 [42-605]mg/dL, $p < 0,001$), IMC > 25 (57,6% vs 34,9%, $p = 0,02$), e aumento de circunferência abdominal (30,2% vs 6,1%, $p = 0,013$) em relação aos eugonádicos. Em conclusão, na população estudada, um terço dos homens vivendo com HIV apresentava hipogonadismo, sendo a maioria de origem central (hipogonadotrófico). Não foi possível determinar a etiologia, mas observamos uma associação positiva com

componentes da síndrome metabólica, como adiposidade abdominal, HAS, disglícemia e níveis de triglicérides. A avaliação diagnóstica de hipogonadismo deve ser feita de maneira integral, sob risco de subdiagnóstico. Seu rastreamento se justifica pela redução de qualidade de vida associada ao hipogonadismo não tratado, bem como pela associação com fatores metabólicos com impacto importante na morbimortalidade.

ABSTRACT

Palavras-chave: Hypogonadism; HIV; Testosterone; Sex hormone-binding globulin; Sex steroid hormones.

Male hypogonadism is defined as symptomatic testosterone deficiency. Hypogonadism is common in the population living with HIV, however its prevalence is still controversial, probably due to the lack of standardization in methods for diagnostic definition, among other factors. In addition, its etiology and relationship with endocrine/metabolic conditions in this population remain controversial. This study aimed to investigate the prevalence of hypogonadism in a population of men living with HIV to evaluate the etiology and potential association of hypogonadism with metabolic factors in this cohort. This was a cross-sectional prospective study. Men living with HIV were consecutively recruited from a specialized outpatient clinic in a single tertiary Brazilian center. Hypogonadism was defined by low concentrations of total testosterone (TT) and/or calculated free testosterone (TLC), associated with symptoms suggestive of hypogonadism. Hypogonadism symptoms were assessed using the ADAM questionnaire. When low testosterone was detected, the test was repeated for confirmation, associated with LH measurement to classify hypogonadism as hypo- or hypergonadotropic. In addition, demographic, anthropometric, clinical and metabolic variables were evaluated, as well as variables associated with HIV infection, such as history of opportunistic infections, antiretroviral therapy (ART) used during treatment, and time of infection. Ninety-nine cis men living with HIV were included. Median aged was 38 years (19-73), and average time of infection was 7 years (1-36). The prevalence of hypogonadism was 33.3%. Of the 23 patients in whom it was possible to classify hypogonadism, 18 (78.3%) had hypogonadotropic hypogonadism, and 5 (21.7%) had hypergonadotropic hypogonadism. The ADAM questionnaire showed a sensitivity of 81.8% and specificity of 50%. The hypogonadal population had a longer time since infection (17 [1-35] vs. 4 [1-36] yrs, $p < 0.001$), higher

prevalence of hypertension (33.3% vs. 3%, $p < 0.001$), , dysglycemia (60% vs. 30%, $p = 0.001$), higher triglyceride levels (154 [50-430] vs. 101 [42- 605]mg/dL, $p < 0.001$), elevated BMI (> 25) (57.6% vs. 34.9%, $p = 0.02$) and increased abdominal circumference (30.2% vs 6.1%, $p = 0.013$) in relation to eugonadal subjects. In this study, one third of men living with HIV had hypogonadism, mostly of central origin (hypogonadotropic). Although it was not possible to determine the etiology, a positive association of hypogonadism with components of the metabolic syndrome, such as abdominal adiposity, hypertension, dysglycemia and triglycerides was observed. The diagnostic evaluation of hypogonadism must be carried out comprehensively, under the risk of underdiagnosis this important condition that affects quality of life significantly and is associated with metabolic factors with an impact on morbidity and mortality.

FIGURAS

FIGURA 1 – Representação esquemática da estrutura do HIV-1

FIGURA 2 – História natural da infecção pelo HIV

FIGURA 3 – Ciclo de vida e replicação do vírus HIV

FIGURA 4 – Prevalência de deficiência de testosterona e de hipogonadismo na população estudada

FIGURA 5 – Prevalência dos subtipos de deficiência de testosterona na população estudada

TABELAS

TABELA 1 – Condições definidoras de SIDA

TABELA 2 – Classificação de hipogonadismo e causas

TABELA 3 – Condições que alteram a concentração de SHBG

TABELA 4 – Características clínicas e sociodemográficas da população geral estudada e comparação entre os subgrupos com e sem deficiência de testosterona

ABREVIATURAS

ART: antirretroviral therapy

AZT: Zidovudina

CA: circunferência abdominal

CCR5: correceptor de quimiocina 5

CXCR4: correceptor de quimiocina 4 CXC

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CMV: Citomegalovírus

DM: Diabetes Mellitus

DMO: densidade mineral óssea

DT: deficiência de testosterona

EUA: Estados Unidos da América

FSH: hormônio folículo-estimulante

GnRH: hormônio liberador das gonadotrofinas

HAART: terapia antirretroviral de alta eficácia

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HBV: vírus da Hepatite B

HCV: vírus da Hepatite B

HIV: *Human Immunodeficiency Virus* ou Vírus da Imunodeficiência Humana

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*

HTLV-III: Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo III

HVHIV: homens vivendo com HIV

IGF1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IMC: Índice de massa corporal

INI: Inibidor da Integrase

ITRN: Inibidor da transcriptase reversa de nucleosídeo

ITRNN: Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo

ISTs - Infecções Sexualmente Transmissíveis

LAV: Vírus Associado à Linfadenopatia

LAP: *Lipid Accumulation Product*

LH: hormônio luteinizante

LC/MS: Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas

OMS: Organização Mundial de Saúde

Pré-DM: Pré-Diabetes Mellitus

RI: resistência insulínica

SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SICLOM: Sistema de Controle Logístico de Medicamentos

SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SISCEL: Sistema de Controle de Exames Laboratoriais

SM: síndrome metabólica

SNC: sistema nervoso central

T: testosterona

TARV: terapia antirretroviral

TN: testosterona normal

TT: testosterona total

TLc: testosterona livre calculada

Índice TyG: *The Triglycerides and Glucose Index (TyG index)*

VAI: *Visceral Adiposity Index*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1. Considerações iniciais.....	15
1.2. Antecedentes científicos	15
1.2.1. Infecção pelo HIV	15
1.2.1.1. Histórico e epidemiologia da infecção pelo HIV.....	15
1.2.1.2. Transmissão.....	17
1.2.1.3. Fisiopatologia e virologia.....	17
1.2.1.4. História natural.....	19
1.2.1.5. Princípios do tratamento.....	22
1.2.2. Hipogonadismo masculino	25
1.2.2.1. Definição e classificação.....	25
1.2.2.2. Manifestações clínicas	27
1.2.2.3. Diagnóstico.....	28
1.2.3. Hipogonadismo e HIV.....	31
1.3. Contexto do estudo.....	34
2. OBJETIVOS	36
2.1. Objetivo primário.....	37
2.2. Objetivos secundários.....	37
3. METODOLOGIA	38
3.1. Tipo de estudo e considerações éticas de dados.....	39
3.2. Pacientes.....	39
3.2.1. Critérios de inclusão.....	39
3.2.2. Critérios de exclusão.....	39
3.2.3. Avaliação de características epidemiológicas.....	39
3.2.4. Avaliação antropométrica.....	40
3.2.5. Avaliação laboratorial e metabólica.....	40
3.2.6. Diagnóstico do hipogonadismo.....	41
3.3. Análise estatística.....	42
4. RESULTADOS	43
4.1. Perfil epidemiológico.....	44
4.2. Prevalência de hipogonadismo.....	45

4.3. Comparação entre os grupos com e sem deficiência de testosterona.....	47
4.4. Variáveis metabólicas.....	48
4.5. Outros parâmetros.....	49
5. DISCUSSAO.....	50
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	61
8. ANEXOS.....	67

1- INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é uma condição clínica provocada pelo contágio por 2 subtipos de retrovírus conhecidos como HIV-1 e 2. Sua principal consequência clínica é representada por um estado de imunodeficiência graças ao tropismo pelos linfócitos T CD4, sua depleção e consequente prejuízo na resposta imune (1). Tal estado, conhecido como Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida, manifestava-se na grande maioria dos pacientes infectados nas décadas iniciais de descoberta da doença e era associada a altas taxas de mortalidade. Um cenário novo foi desenhado à medida que as chamadas terapias antirretrovirais (TARV) foram desenvolvidas e continuamente aprimoradas, reduzindo significativamente os desfechos fatais e permitindo um controle crônico oligossintomático da doença (1, 2).

1.2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

1.2.1 Infecção pelo HIV

1.2.1.1 Histórico e epidemiologia da infecção pelo HIV

No início da década de 1980, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), centro de controle epidemiológico norte-americano, reportou uma série de casos de infecções atípicas em indivíduos até então saudáveis (conhecidas como infecções oportunistas), inicialmente homossexuais do sexo masculino e, posteriormente, em outros grupos, como os haitianos que vivem nos Estados Unidos (EUA), hemofílicos, receptores de hemotransfusões e cônjuges de homens bissexuais contaminados (2, 3). Nos anos seguintes, pesquisadores de dois centros (Instituto Pasteur, na França, e Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos) isolaram, simultaneamente, um novo retrovírus associado a tais manifestações de imunossupressão e o denominaram Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Estima-se que, ao final da década de 1980 (ou seja, 10 anos após a identificação do primeiro caso) cerca de 8-10 milhões de pessoas haviam sido infectadas pelo HIV em todo o mundo (3, 4).

Nos anos seguintes, a epidemia passou a ser marcada por 2 faces distintas: a marginalização social e o preconceito com os pacientes recém-diagnosticados com HIV e a evolução científica relacionada ao entendimento do agente e da doença. Em 1985, a sequência do genoma do HIV foi identificada, composta por RNA de nove genes que codificam quinze proteínas. Além disso, seu mecanismo patogênico envolvendo a ligação, contaminação e

destruição dos linfócitos T CD4 também passou a ser conhecido. A identificação e o monitoramento dos níveis sanguíneos do HIV tornaram-se realidade a partir de 1987, representando peça-chave no controle e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas (3, 4).

O ano de 1987 representou um marco na história natural da infecção pelo HIV e no manejo da infecção pelo HIV (4). Isso graças a descoberta do primeiro medicamento com efeito de terapia antirretroviral (TARV), sendo ele a Zidovudina (AZT), um antineoplásico capaz de controlar o processo de transcrição reversa presente no ciclo de vida do HIV, impedindo sua entrada no núcleo dos linfócitos e, conseqüentemente, a cascata imunológica (4). Os anos subsequentes foram marcados por novos avanços no tratamento, como a descoberta de outras drogas da classe dos inibidores da transcriptase reversa (Didanosina, Estavudina, Zalcitabina e Lamivudina), a combinação de uso entre elas, a compreensão da ação de mais 2 enzimas (protease e integrase) e de medicamentos direcionados a elas (3). A evolução tecnológica das opções medicamentosas permitiu que a estratégia de tratamento envolvesse todas as etapas do processo fisiopatológico, a partir de 1996, com melhora substancial da eficácia e passando a ser denominada terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) (3, 4). Desde então, a infecção pelo HIV passou de uma doença letal para uma condição crônica e controlável. No entanto, esta mudança na história natural e a introdução da própria terapia, trouxeram consigo comorbidades até então desconhecidas nesta população.

A estimativa de números de indivíduos infectados nos quase 40 anos desde a descrição do primeiro caso até 2022 é, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), de 85,6 milhões de pessoas em todo o mundo (5). Destes, cerca de 40,4 milhões morreram por complicações relacionadas. Em 2022, cerca de 39,0 milhões [33,1 – 45,7 milhões] de pessoas viviam com HIV, sendo a incidência de 1,3 milhões (1 – 1,7 milhões) de casos em 2022. Já o número estimado de mortos por complicações do HIV neste ano foi de 630 mil (480.000 – 880.000) (5).

Já os dados brasileiros são menos precisos, o que traz relevantes implicações no planejamento da abordagem e cuidado da população vivendo com HIV, visto que permanecem desconhecidas informações importantes no âmbito epidemiológico (6). Dentre os dados disponibilizados, de 1980 até junho de 2022, por meio de bases de dados do Sinan, SIM e Siscel/Siclom, foram detectados 1.088.536 casos de HIV/SIDA. Dentre estes, 40 880 novos casos foram diagnosticados em 2021 (6).

Em relação a distribuição dos casos no Brasil por gênero, em uma série histórica de 2007 a 2022, os homens representam a maior parte dos pacientes infectados, com 305.197 (70,2%) dos casos notificados, enquanto as mulheres respondiam por 129.473 (29,8%), mostrando a importância de individualizar estratégias para a melhoria no cuidado dos pacientes (6).

1.2.1.2 Transmissão

O principal mecanismo de transmissão do HIV desde o início de sua pandemia ocorre pelo contato sexual (oral, anal e vaginal) desprotegido com pessoas sabidamente portadoras do vírus. Segundo Patel *et. al*, que analisou o n de casos em cada forma de contágio para cada 10.000 indivíduos, as formas de intercurso sexual mais associadas ao contágio são associadas ao sexo anal, com estimativa de risco de 138 e 11 casos para o receptivo e o insertivo, respectivamente (7). Por outro lado, o intercurso peniano-vaginal está associado a menor risco, com taxas estimadas de 8 para insertivo e 4 para receptivo, enquanto as taxas para o intercurso oral são ditas como baixas, porém sem estimativas precisas (7). Alguns fatores associados a maior risco são presença de outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), contágios durante a fase aguda ou avançada da infecção e a carga viral no momento do intercurso (7).

Já a transmissão parenteral, outra maneira de contágio conhecida, apresenta grande relevância pelo seu alto risco em caso de ocorrência da exposição. Estima-se que a transfusão sanguínea exponha os pacientes a um risco de 9.250 infecções a cada 10.000 exposições de material contaminado, assim como o compartilhamento de agulha durante uso de drogas injetáveis está associado a risco de 63 contágios por 10.000 exposições de risco e acidente com material perfurocortante a um risco de 23 infecções para 10.000 eventos acidentais (7).

1.2.1.3 Fisiopatologia e virologia

A compreensão da estrutura da partícula viral é de extrema importância para o entendimento dos mecanismos de transmissão, detecção, consequências patogênicas e das abordagens terapêuticas disponíveis. Assim sendo, o HIV é um vírus da família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus* (8). Atualmente, dois subtipos do vírus HIV são conhecidos, os subtipos HIV-1 e HIV-2, que se diferenciam do ponto de vista estrutural genômico, de distribuição geográfica e gravidade de doença, sendo o subtipo 2 mais presente na África Ocidental, de menor e transmissibilidade e virulência (9). Estruturalmente, o vírus é composto por duas cópias idênticas de moléculas de RNA de fita simples e seu genoma é formado por genes estruturais

gag (responsável pelas proteínas estruturais do núcleo e matriz), *pol* (que codifica as glicoproteínas do envelope viral, responsáveis por reconhecer os receptores da superfície celular) e *env* (responsáveis por codificar enzimas cruciais para a replicação viral - transcriptase reversa, integrase e protease) (8).

Após o contágio com sangue ou fluidos corporais contaminados, inicia-se o processo de entrada do vírus HIV, através de interações das glicoproteínas de superfície do vírus com os receptores CD4 das células do hospedeiro como linfócitos T e macrófagos. Em seguida, ocorre a fusão da membrana celular com o capsídeo viral, com intrusão do material genético da partícula do HIV no citoplasma da célula afetada. O acoplamento do componente viral ao DNA celular, essencial para a ação e replicação do vírus, depende do efeito de duas enzimas: em primeiro lugar, da transcriptase reversa, que converte o RNA de fita simples viral em DNA dupla fita e, em segundo lugar, da integrase, que transporta esta nova fita até o núcleo e a integra ao DNA da célula nativa. A partir daí, o genoma viral acoplado ao DNA celular nativo se apropria da arquitetura celular para sua própria multiplicação, gerando partículas de material genético viral, que posteriormente serão moldadas pela ação da protease em pequenas porções ativas de RNA. Por fim, ocorre a liberação destas partículas através membrana da célula hospedeira, adquirindo assim um novo envelope. Durante este processo, o vírus e suas membranas lipídicas podem incorporar várias proteínas das células hospedeiras e ficam enriquecidos com fosfolípidos e colesterol (8).

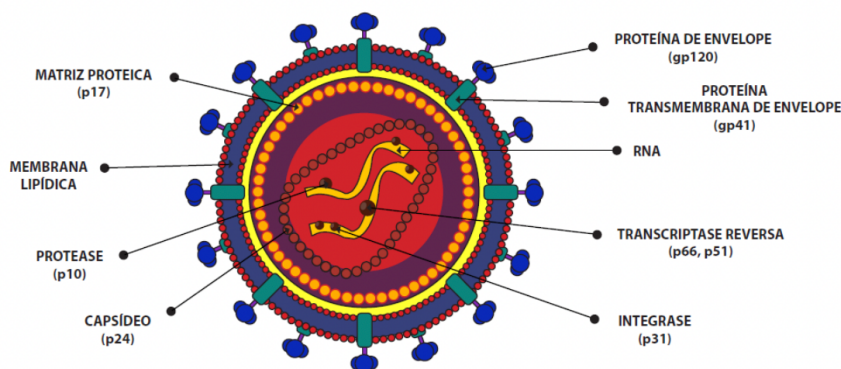


Figura 1 - Representação esquemática da estrutura do HIV-1.

Fonte: Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV, 2016.(10)

1.2.1.4 História natural

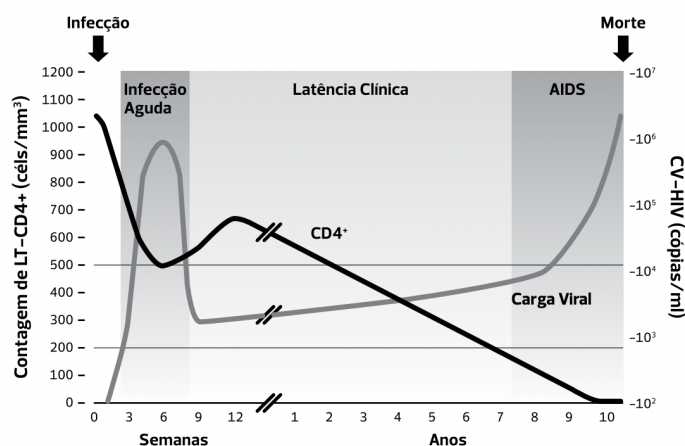
A história natural da infecção pelo HIV inicia-se após a exposição a algum modo de contágio previamente citado (**Figura 2**). A contaminação é seguida de um período de incubação com duração média de duas a quatro semanas, quando inicia-se uma fase de acelerada replicação viral e disseminação da infecção dos linfócitos CD4⁺ (11). Em seguida, inicia-se a fase clínica da doença, com sinais e sintomas, podendo ser dividida em três etapas:

- Infecção precoce: representa o período de seis meses iniciais após a infecção pelo HIV, com curso clínico variável, podendo ser assintomático ou manifestar-se com sintomas gerais e pouco específicos. Estima-se que 10 a 60% dos indivíduos com infecção precoce pelo HIV não apresentarão sintomas, embora esta proporção exata seja imprecisa pelo subdiagnóstico das infecções assintomáticas (12, 13). Robb *et. al* identificaram 94% de incidência de pelo menos um sintoma ou sinal durante acompanhamento de 50 indivíduos com infecção aguda, sendo estes principalmente de curta duração, inespecífico e improváveis de demandarem assistência médica fora do protocolo do estudo (13). Dentre os sintomáticos, a infecção aguda pode manifestar-se com uma variedade de sintomas e sinais, sendo então conhecida como síndrome retroviral aguda (12, 13). Nas principais séries publicadas, os achados consistentemente relatados como mais comuns são febre, linfadenopatia, dor de garganta, erupção cutânea, mialgia/artralgia, diarreia, perda de peso e dor de cabeça (12, 13). Nenhum destes resultados é específico, mas uma duração prolongada dos sintomas e a presença de úlceras mucocutâneas são sugestivas desta síndrome. A duração média do quadro relatada por Pedersen *et. al* foi em média de 16 dias (4 – 56 dias) (12). A fase aguda da infecção pelo HIV culmina na soroconversão, em que surgem anticorpos detectáveis contra antígenos do HIV, e o estabelecimento de um *set point* da viremia plasmática, aproximadamente seis meses após a infecção.

- Infecção crônica: Após a infecção primária, a soroconversão e o estabelecimento do *set point* virêmico, inicia-se um período de infecção crônica pelo HIV, caracterizado pela relativa estabilidade do nível da viremia e por um declínio progressivo na contagem de linfócitos CD4. Na ausência de TARV, o tempo médio desde a contaminação até um estágio de imunossupressão severa associada à SIDA (i.e. linfócitos T CD4 < 200 cels/microL) é de aproximadamente 8 a 10 anos. A maioria das pessoas que vivem com HIV em sua fase de infecção crônica apresenta-se assintomática, porém sintomas inespecíficos podem estar presentes, como fadiga, sudorese ou perda de peso e linfadenopatia generalizada persistente

(14). Certas síndromes clínicas associadas ao contexto de imunossupressão grave também ocorrem com maior frequência na fase crônica, assim como manifestações de infecções virais são frequentemente mais graves, mesmo com níveis de CD4 > 200 células/microL. Em estudo com mais de 7.500 indivíduos com HIV de nos Estados Unidos, realizado antes do uso rotineiro da TARV combinada, Farizo *et al.* identificaram entre aqueles com uma contagem de células CD4 acima de 200 células/microL, a ocorrência de 21,3% de candidíase, 9,2% de leucoplasia oral pilosa e 6,7% de herpes zoster (15).

- Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA): O estágio de SIDA é estágio avançado da contaminação, com depleção das células CD4 (< 200 células/microL) e consequente predisposição a condições oportunistas definidoras de SIDA (neoplasias malignas, condições de natureza infecciosa ou de etiologia desconhecida que ocorrem com mais frequência ou de forma mais grave devido à imunossupressão). Na era pré-TARV, esta era a realidade para quase todos os indivíduos que viviam com HIV, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade nesta população. Um estudo populacional realizado nos EUA identificou a presença destas condições em 10.658 homens e 2.324 mulheres entre 1992 e 1997 (16). A contagem de células CD4 <200 células/microL representa o principal fator de risco, embora possam ocorrer com níveis mais elevados, conforme foi visto em dois estudos de coorte, nos quais foram relatadas em até 10% de pacientes com contagem ≥ 200 células/microL (17, 18). Na ausência de TARV, o tempo médio de surgimento, caso a contagem de CD4 esteja < 200 células/microL, é estimado entre 12 a 18 meses (19).



Notas:

1. A infecção aguda ocorre nas semanas após o contágio, com a viremia em níveis elevados (linha cinza) e a contagem de LTCD4+ com queda substancial, com recuperação parcial em algumas semanas (linha preta).
2. Na fase de latência clínica, o paciente é oligo ou assintomático, com contagem de LT-CD4+ acima de 350 céls/mm³ e resposta imune próxima à da população imunocompetente. O surgimento de condições oportunistas é definidor de AIDS. O desfecho fatal ocorre inevitavelmente caso não seja instituída a TARV.

Figura 2 – História natural da infecção pelo HIV

Fonte: Adaptado de HIV Book 2015/2016.(20)

Tabela 1 – Condições definidoras de SIDA

Condições definidoras da Síndrome de Imunodeficiência Humana Adquirida - SIDA	
CDC - Centers for Disease Control and Prevention/EUA	Organização Mundial de Saúde - OMS
Infecções Bacterianas múltiplas ou recorrente*;	Síndrome consumptiva do HIV;
Candidíase da traqueia, brônquios ou pulmões;	Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> ;
Candidíase do esôfago;	Pneumonia bacteriana grave recorrente;
Câncer cervical, invasivo**;	Infecção crônica por herpes simples (orolabial, genital ou anorretal com mais de 1 mês);
Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar;	Candidíase esofágica;
Criptococose extrapulmonar;	Tuberculose extrapulmonar;
Criptosporidiose intestinal crônica (>1 mês de duração);	Sarcoma de Kaposi;
Doença por Citomegalovírus (exceto fígado, baço ou nódulos), com início > 1 mês de idade;	Toxoplasmose do sistema nervoso central (SNC)
Retinite por Citomegalovírus (com perda de visão);	Encefalopatia do HIV;
Encefalopatia relacionada ao HIV;	Criptococose extrapulmonar, incluindo meningite;
Herpes simplex – Úlceras crônicas (> 1 mês de duração) ou bronquite, pneumonite ou esofagite (início com idade > 1 mês);	Infecção micobacteriana não tuberculosa disseminada;
Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar;	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP);
Isosporíase intestinal crônica (>1 mês de duração);	Candida da vias respiratórias e ou pulmões;
Sarcoma de Kaposi;	Criptosporidiose crônica (com diarreia);
Linfoma de Burkitt (ou termo equivalente);	Isosporíase crônica;
Linfoma imunoblástico (ou termo equivalente);	Infecção por herpes simples visceral;
Linfoma primário do cérebro;	Infecção por citomegalovírus (CMV) (retinite ou infecção de outros órgãos além do fígado, baço ou gânglios linfáticos);
Complexo <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>Mycobacterium kansasii</i> , disseminado ou extrapulmonar;	Micose disseminada (por exemplo, histoplasmose, coccidiomicose);
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> de qualquer localização, pulmonar**, disseminada ou extrapulmonar;	Bacteremia recorrente por salmonela não tifóide;
<i>Mycobacterium</i> , outras espécies ou espécies não identificadas, disseminadas ou extrapulmonares;	Linfoma (cerebral ou não-Hodgkin) ou outros tumores sólidos associados ao HIV;
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> ;	Carcinoma cervical invasivo;
Pneumonia recorrente**;	Leishmaniose disseminada atípica;
Leucoencefalopatia multifocal progressiva;	Nefropatia sintomática associada ao HIV ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV
Septicemia por <i>Salmonella</i> , recorrente;	
Toxoplasmose cerebral, com início >1 mês de idade;	
<i>Wasting</i> síndrome do HIV.	

* Somente em menores de 6 anos. ** Somente em maiores de 6 anos, adolescentes e adultos.

1.WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. World Health Organization. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014.(21)

1.2.1.5 Princípios do tratamento

A introdução de maneira sistemática e evolução tecnológica das terapias antirretrovirais alterou drasticamente a história natural da infecção pelo HIV, promovendo melhora considerável de expectativa de vida e tornando-a semelhante a indivíduos sem HIV, particularmente quando o tratamento é iniciado no início do curso da infecção e com uma contagem basal elevada de CD4 (22-24). Uma metanálise concluiu que a expectativa de vida de pessoas com HIV melhorou ao longo do tempo desde a introdução da TARV, chegando a aproximadamente 43,3 anos aos 20 e 32,2 anos aos 35 anos em países de alta renda, embora estas estimativas sejam mais baixas para indivíduos com HIV em países de baixa/média renda (22).

Atualmente, existem aproximadamente 25 drogas antirretrovirais em 5 classes de medicamentos disponíveis. Desde 1996, o Brasil distribui de forma universal a TARV através do Sistema Único de Saúde (SUS) para sua população (25). Cada classe atua em determinado estágio do ciclo de vida e replicação do vírus HIV (**figura 3**):

1- Inibidor de entrada: nesta classe, as drogas são subdivididas em 3 grupos:

1.1 Antagonistas do correceptor de quimiocina 5 (CCR5) – O HIV entra nas células CD4 através do receptor CD4 em conjunto com um de seus correceptores: o correceptor de quimiocina 5 (CCR5) ou o correceptor de quimiocina 4 CXC (CXCR4). Os antagonistas do CCR5 bloqueiam a entrada de vírus com tropismo para este correceptor nas células T CD4. Maraviroc é o único representante aprovado, apesar de seu uso ser restrito a pacientes com histórico de resistência a terapias mais comumente utilizadas.

1.2 Inibidores de fusão: Os inibidores de fusão ligam-se à glicoproteína 41 do envelope do HIV (figura 1) para evitar a fusão viral com as células T CD4. O único inibidor de fusão aprovado é a enfuvirtida, representante de apresentação injetável.

1.3 Inibidor de fixação — Fostemsavir é um pró-fármaco com alvo na inibição da fixação, aprovado para uso nos Estados Unidos em 2020. Sua forma ativa, temsavir, liga-se diretamente à glicoproteína gp120 do envelope viral (figura 1), evitando sua ligação viral e subsequente entrada nas células T do hospedeiro.

2- Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN): competem com os nucleotídeos naturais pela incorporação numa cadeia crescente de DNA viral. No entanto,

os ITRNs não possuem um grupo 3'-hidroxilo na porção desoxirribose. Esta diferença resulta na incorporação de um NRTI, e o próximo nucleotídeo incorporado fica inábil em formar a seguinte ligação fosfodiéster 5', 3', necessária para estender a cadeia de DNA. O resultado é uma terminação de cadeia na síntese de DNA. (26) Os ITRNs são geralmente usado em pares. Os principais representantes desta classe são o abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir e zidovudina (26).

3- Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN): bloqueiam a transcriptase reversa (RT) ligando-se diretamente à enzima. Embora os NNRTIs não sejam incorporados ao DNA viral, eles inibem o movimento dos domínios proteicos da TR que são essenciais para a realização da síntese do DNA. (27). Os medicamentos da classe dos ITRNN disponíveis no Brasil são efavirenz, nevirapina e etravirina.

4-Inibidores da integrase (INI): A enzima integrase catalisa o processo pelo qual o DNA viral é integrado ao genoma da célula hospedeira (28, 29). Os inibidores da integrase têm como ação prevenir e inibir a etapa de ligação do complexo de DNA viral pré-integração ao DNA da célula hospedeira. Esta classe de medicamentos é eficaz e bem tolerada, sendo que, no Brasil, temos disponíveis o raltegravir e o dolutegravir (29, 30).

5- Inibidores de protease (IP): inibem a clivagem das poliproteínas Gag-Pol nas células infectadas, passo crucial no processo de maturação viral, resultando em partículas virais imaturas e sem virulência. Os IPs devem ser usados como um agente potencializador, sendo comum o uso combinado com dupla de nucleosídeos. Seus representantes para uso no Brasil são atazanavir, darunavir e fosamprenavir.

Apesar das inúmeras opções terapêuticas disponíveis, sendo cerca de 30 medicamentos antirretrovirais pontencialmente disponíveis em 5 classes principais, apenas uma pequena proporção desses agentes é recomendada para terapia inicial. De uma forma geral, a terapia antirretroviral inicial envolve o uso de 2 ITRN's associados a uma terceira droga de outra classe de ação (25, 31).

Figura 3 – Ciclo de vida e replicação do vírus HIV

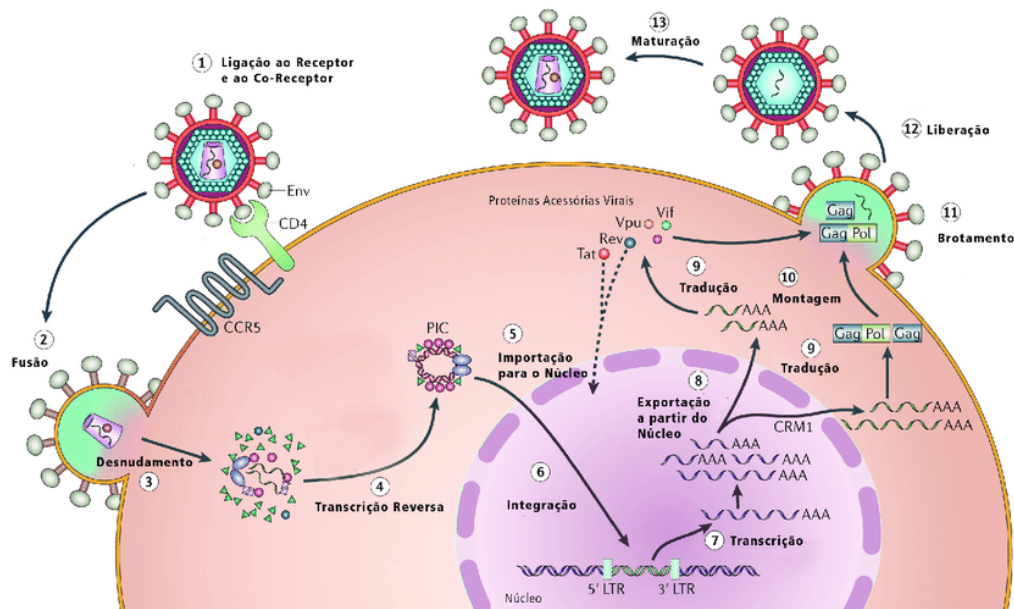


Figura 3 – Ciclo de vida e replicação do vírus HIV

Os medicamentos usados para tratar a infecção pelo HIV foram desenvolvidos com base no ciclo de vida do HIV.

1-2 Inicialmente, o vírus HIV adere e penetra sua célula alvo. As classes gerais de medicamentos que agem contra o HIV neste estágio são chamadas de inibidores de entrada.

3-4. O HIV libera RNA no interior da célula, que é transcrito em DNA. Medicamentos chamados inibidores da transcriptase reversa podem impedir a transcrição reversa de RNA em DNA.

5-6. Com a ajuda de uma enzima chamada integrase, o DNA viral funde-se com o DNA da célula. Nesse estágio, medicamentos chamados inibidores da integrase podem impedir tal integração.

7. O DNA da célula infectada agora produz RNA viral assim como proteínas que virais necessárias.

8-10. Forma-se um novo vírus a partir do RNA e de segmentos curtos de proteína. O vírus é liberado através da membrana da célula, envolvendo-se em um fragmento desta e apertando a célula infectada.

11-13. A capacidade de infectar outras células dá-se após a maturação do vírus recém-formado. A protease é uma enzima fundamental nesta etapa e é inibida pela dos chamados inibidores de protease.

1.2.2 Hipogonadismo masculino

1.2.2.1 Definição e classificação

O hipogonadismo em homens é uma síndrome clínica que resulta de falha dos testículos em produzir concentrações fisiológicas de testosterona (T) e/ou um número normal de espermatozoides devido a distúrbio em um ou mais dos componentes do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (32, 33). Anormalidades a nível testicular causam hipogonadismo hipergonadotrófico ou periférico, enquanto defeitos do hipotálamo ou da hipófise causam hipogonadismo hipogonadotrófico ou central (**Tabela 2**).

O hipogonadismo periférico resulta de lesões gonadais (testiculares) congênitas ou adquiridas, levando a baixas concentrações de testosterona, comprometimento da espermatogênese e níveis elevados de gonadotrofinas. Causas do hipogonadismo periférico incluem síndrome de Klinefelter, criptorquidia, alguns tipos de quimioterapia, radiação testicular, trauma, torção, orquite infecciosa, infecção por HIV (34). O hipogonadismo central resulta de comprometimento hipotalâmico ou hipofisário, cursando com baixas concentrações de T, comprometimento da espermatogênese associado a valores baixos ou inapropriadamente normais de gonadotrofinas (32). A classificação do hipogonadismo como periférico ou central tem implicações terapêuticas, na medida em que a espermatogênese pode ser estimulada e a fertilidade pode ser restaurada com terapia apropriada com gonadotrofinas em pacientes com hipogonadismo secundário, mas não naqueles com a forma primária. Além disso, o processo de avaliação do hipogonadismo central pode revelar uma disfunção associada de outros eixos hipofisários que podem exigir tratamentos adicionais (32, 33, 35).

Outra forma de classificar o hipogonadismo é pela sua etiopatogenia. As causas do hipogonadismo podem ser genéticas (congênitas), orgânicas ou funcionais, distinção que tem implicações clínicas importantes. O hipogonadismo hipogonadotrófico congênito, que quando associado a defeitos olfatórios é denominado síndrome de Kallmann, tem origem genética, com mais de 40 genes associados descritos (36). No caso do hipogonadismo periférico, a causa mais comum é a síndrome de Klinefelter. Hipogonadismo orgânico (também conhecido como hipogonadismo “clássico”) é causado por um distúrbio estrutural ou destrutivo que resulta em disfunção hipotalâmica ou hipofisária permanente (hipogonadismo primário ou secundário, respectivamente). Causas orgânicas de hipogonadismo central incluem tumores hipotalâmicos

ou hipofisários ou doença infiltrativa afetando a haste hipofisária, traumatismo craniano, hemocromatose, cirurgia hipofisária ou radiação.

Em contrapartida, o hipogonadismo funcional vem ganhando força como entidade nosológica, graças a emergente melhor caracterização e compreensão de seus mecanismos subjacentes. O hipogonadismo funcional é definido como um hipogonadismo adquirido que ocorre na ausência de patologia estrutural intrínseca do eixo hipotálamo-hipófise-testículo, associado a fatores que inibem o funcionamento do eixo gonadotrófico, como medicamentos, disfunções hormonais, doenças sistêmicas, metabólicas, ou até mesmo de causa desconhecida. Deve-se reforçar que o diagnóstico só pode ser feito após a exclusão de causas orgânicas (37). O hipogonadismo funcional pode ser potencialmente reversível se as causas subjacentes forem identificadas e adequadamente tratadas ou removidas, contrariamente ao hipogonadismo orgânico (32, 37). Entre as causas de hipogonadismo funcional temos a hiperprolactinemia, obesidade grave, uso de opioides, glicocorticoides ou terapia de privação de andrógenos com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas, síndrome de abstinência de esteroides androgênicos-anabolizantes (32). Além disso, a sabida interação de comorbidades bastante prevalentes, como a obesidade e a síndrome metabólica (SM), também reforça a importância do seu estudo.

Tabela 2 – Classificação de hipogonadismo e causas

Periférico	Central
Orgânico	
<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Klinefelter; - Criptorquidia, miotônica distrofia, anorquia; - Alguns tipos de quimioterapia; - Irradiação/dano testicular; - Orquidectomia; - Orquite; - Trauma/torção testicular; - Idade avançada; - Danos autoimunes; - Doenças sistêmicas crônicas (cirrose hepática, insuficiência renal crônica, AIDS); 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor hipotalâmico/hipofisário; - Metástase cerebral; - Doença infiltrativa/destrutiva do hipotálamo/hipófise (ex. hemocromatose, sarcoidose, linfoma, tuberculose); - Hipogonadismo Hipogonadotrópico idiopático; - Traumatismo craniano; - Defeitos congênitos <ul style="list-style-type: none"> . Deficiência isolada de GnRH . Deficiência de GnRH associada a deficiência intelectual/obesidade . Formas idiopáticas de hipopituitarismo; . Malformações congênitas associadas a anomalias craniofaciais;
Funcional	
<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos (inibidores de síntese de andrógeno); - Doença renal em estágio terminal; 	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperprolactinemia; - Diabetes mellitus; - Síndrome de Cushing; - Hipotireoidismo; - Uso de opioides, esteroides anabolizantes, glicocorticoides; - Abuso de álcool e maconha;

	<ul style="list-style-type: none"> - Doença sistêmica aguda ou crônica; - Deficiência nutricional/excesso de exercício; - Transtornos alimentares (bulimia, anorexia); - Obesidade grave, distúrbios do sono; - Falência de órgãos; - Comorbidades associadas ao envelhecimento;
--	--

Fonte: Bhasin S, *et. al.* Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018.(32)

1.2.2.2 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas do hipogonadismo dependem da idade de início, da gravidade da deficiência de testosterona e se há diminuição em uma ou ambas as funções dos testículos: produção de espermatozoides e de testosterona. Graças ao seu efeito multissistêmico, a deficiência de testosterona está associada a inúmeros sinais de sintomas, alguns mais sugestivos, outros mais inespecíficos. Desenvolvimento sexual incompleto ou retardado, perda de características sexuais secundárias (como pelos corporais), testículos de tamanho reduzido, e sintomas relacionados a disfunções sexuais, como perda de ereções matinais, diminuição da libido e disfunção erétil são manifestações típicas de hipogonadismo (32). No estudo EMAS (*the European Male Aging Study*), Wu FC *et. al* (38) encontraram associação de níveis baixos de testosterona total (TT) de 320 ng/dL e testosterona livre (TL) de 64 pg/mL (após ajuste para idade) apenas com os sintomas sexuais (39). Da mesma forma, Araújo *et al.* encontraram, em um estudo 1475 homens, os sintomas de baixa libido e disfunção erétil como os mais prevalentes na população com níveis baixos de testosterona (TT < 300 ng/dl e TL < 5 ng/dl).

Outros sintomas menos específicos também associados ao hipogonadismo incluem sintomas depressivos, diminuição da energia e motivação, dificuldade de concentração e memória, e alterações do sono (32). Devido a ampla gama de causas para tais sintomas, sua associação com níveis de testosterona é menos significativa. Antônio L *et. al* (40) evidenciaram significância estatística apenas para variáveis de limitação para atividades físicas (i.e. capacidade para atividades vigorosas e para capacidade de curvatura), com maior prevalência nos grupos com TL baixa, em relação aquelas com a dosagem normal.

É sabido também que o hipogonadismo está associado a uma mudança de composição corporal, com redução de massa magra e aumento de massa de gordura, circunferência abdominal e índice de massa corporal (IMC). Novamente, Antônio L. *et. al* identificaram

associação de níveis baixos de TT (com TL normal ou baixa) com maiores valores de circunferência da cintura, peso corporal, IMC e percentual estimado de gordura corporal.(40)

O efeito do estímulo dos esteroides sexuais sobre a eritropoiese explica a possibilidade da presença de anemia leve inexplicada (normocrômica, normocítica) nos pacientes com hipogonadismo. Tal associação foi evidenciada por Antonio L. *et. al*, onde os níveis de hemoglobina foram significativamente menores dentre os grupos de pacientes com baixa de TT e/ou TL, em comparação ao grupo de pacientes com níveis normais de TT e TL.(40)

É importante destacar também os efeitos da deficiência de testosterona na composição e estrutura óssea, assim como no risco de osteoporose e fraturas. O hipogonadismo está associado a redução de densidade mineral óssea (DMO), independentemente de sua etiologia. Um grande estudo de coorte, conhecido com *MrOS Study*, demonstrou que a baixa dos níveis de testosterona esta associada a perda de massa óssea acelerada ($\geq 3\%$ ao ano).(41) Além disso, estudos de privação androgênica para câncer de próstata mostram que o risco de fratura parece ser maior no grupo hipogonádico, com maior incidência naqueles submetidos a orquiectomia. (42, 43)

1.2.2.3 Diagnóstico

O diagnóstico do hipogonadismo masculino é feito diante da presença de sinais e/ou sintomas sugestivos associados a níveis séricos inequivocamente baixos de testosterona total (TT) e/ou testosterona livre (TL). A baixa dosagem de testosterona deve ser confirmada com uma segunda dosagem, em momento distinto.(32) Algumas condições aumentam a probabilidade da ocorrência do hipogonadismo e, por isso, recomenda-se rastreio para detecção:

- Massa hipofisária, radiação ou outras doenças que afetem a região selar;
- Tratamento crônico com medicamentos que afetam a produção de T ou metabolismo, como opioides e glicocorticoides;
- Retirada do uso de longa data de esteroides anabolizantes;
- Perda de peso associada ao HIV;
- Infertilidade;
- Osteoporose ou fratura por trauma baixo;
- Baixa libido ou disfunção erétil.

A dosagem da testosterona deve ser realizada respeitando detalhes para evitar erros pré-analíticos de diagnóstico. Em primeiro lugar, as concentrações séricas de testosterona variam significativamente como resultado dos ritmos diurnos, circadianos, com valores de pico pela manhã. Além disso, a ingestão alimentar ou de glicose antes da coleta pode promover inibição de sua secreção. Portanto, a dosagem necessita ser feita em jejum, no período da manhã (preferencialmente até 10h). (32)

Os níveis de testosterona total para diagnóstico de hipogonadismo masculino são variáveis na literatura, com diversas sociedades médicas sugerindo valores individuais, isso graças à falta de padronização dos ensaios de T, às diferenças dos calibradores e às diferenças nas populações de referência utilizadas para gerar os intervalos.(32) Os limites definidos baseiam-se na distribuição dos valores em análises populacionais. A definição diagnóstica utilizada até o momento baseia-se na análise uniformizada feita por Travison *et. al.* (44) de quatro grandes estudos de coorte, onde ficou definido para homens saudáveis não-obesos de 19-39 anos, a distribuição em quartis (2,5°, 5°, 50°, 95° e 97,5° de 264, 303, 531, 852 e 915 ng/dl de testosterona total, respectivamente) e o diagnóstico abaixo do 2,5° quartil (i.e. testosterona total < 264ng/dl). A sociedade americana de Endocrinologia (*Endocrine Society*) definiu, em seu último documento oficial, emitido em 2018, tal parâmetro diagnóstico de hipogonadismo, com níveis entre 264 a 916 ng/dL (percentil 2,5 e 97,5) como limites de normalidade. Outras importantes sociedades definem o diagnóstico com valores entre 213-349ng/dl.(32, 45-47). Recomenda-se individualizar os limites diagnósticos, sempre considerar a presença de sintomas para confirmação, além de avaliar os níveis de testosterona livre (TL) em casos indicados.

Outro critério usado para diagnóstico da deficiência de esteroides sexuais em homens é a testosterona livre (TL). A compreensão do conceito de testosterona livre baseia-se no fato de que concentração sérica de TT representa a soma de T não ligado e ligado a proteínas em circulação. A maioria da T sérica circula ligada à globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), à albumina e, em menor grau, a outras proteínas plasmáticas; apenas 2,0% a 4,0% da T circulante encontra-se não ligada (ou livre). A hipótese do hormônio livre afirma que as concentrações intracelulares e a atividade biológica de um hormônio dependem das concentrações do hormônio livre em vez do hormônio ligado a essas proteínas.(48) Dados do *European Male Ageing Study* dão apoio à hipótese do hormônio livre, já que mostram homens com baixas concentrações de TL que tiveram problemas sexuais e físicos, sintomas consistentes com deficiência de T, independentemente das suas concentrações de TT (40). A avaliação da

TL também está indicada para pacientes portadores de condições que alteram as concentrações de SHBG (**Tabela 3**) ou com concentrações limítrofes de TT, e deve ser obtida através de ensaios diretos por equilíbrio de diálise ou por cálculos indiretos por fórmulas validadas, não devendo ser considerados imunoensaios diretos por sua imprecisão.(32) A fórmula de Vermeulen é mais utilizada na prática clínica pela sua acurácia e praticidade, sendo validada como estratégia de detecção dos níveis de esteroides sexuais livres.(32, 49)

Após a confirmação diagnóstica, seguindo os critérios descritos anteriormente, faz-se necessária a diferenciação entre o hipogonadismo periférico e central. A dosagem do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH) distingue a etiologia, sendo um LH e um FSH baixos ou inapropriadamente normais associados ao hipogonadismo central, e um LH e um FSH altos associados ao periférico (bela 2).

Tabela 3 - Condições que alteram a concentração de SHBG

<p>Condições associadas à diminuição de SHBG:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obesidade (principalmente central) - Esteatose hepática - Diabetes mellitus tipo 2/ Resistência à insulina - Uso de glicocorticoides, alguns progestógenos e esteroides androgênicos - Síndrome nefrótica - Hipotireoidismo - Acromegalia - Polimorfismos no gene SHBG
<p>Condições associadas ao aumento do SHBG</p> <ul style="list-style-type: none"> - Envelhecimento - Infecção pelo HIV - Cirrose e hepatite - Hipertireoidismo - Uso de alguns anticonvulsivantes - Uso de estrogênios - Polimorfismos no gene SHBG

Fonte: Bhasin S, *et. al.* Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018.(32)

1.2.3 Hipogonadismo e HIV

O hipogonadismo é comum em homens vivendo com HIV (HVHIV), porém sua real prevalência permanece mal definida nessa população, variando entre 13-40% em diferentes estudos (50-52). Essa ampla variação ocorre provavelmente devido aos diferentes critérios utilizados nos estudos: metodologias de dosagem da testosterona sérica, fração total ou livre da testosterona, valores de corte e horário de coleta da amostra, além de diferentes faixas etárias e gravidade da doença de base dos pacientes estudados (51, 53, 54).

Por estar associado a características clínicas variadas e, por muitas vezes, inespecíficas, o hipogonadismo deixa de ser diagnosticado em muitos pacientes, principalmente naqueles portadores de doenças crônicas graves, cujo manejo acaba sendo prioritário, mas que pelo menos uma parcela dos sintomas clínicos poderia ser justificada pela deficiência de testosterona. Desde o advento da TARV, o acentuado declínio na taxa de mortalidade associada ao HIV e permitiu aos pacientes e médicos passarem a considerar outros problemas de saúde importantes além da sobrevida a curto prazo, os quais podem afetar a qualidade de vida e a morbimortalidade a longo prazo. Entre estas questões está a manutenção da função gonadal normal. (55)

Nos pacientes que vivem com HIV, o hipogonadismo pode ser tanto de origem central quanto periférica, podendo resultar de vários mecanismos, porém na maioria dos casos ainda de etiologia a ser esclarecida. No início da epidemia pelo HIV, estudos em homens com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) mostravam alta prevalência de hipogonadismo causado principalmente por déficit na função testicular, frequentemente relacionados à caquexia, infecções oportunistas ou neoplasias (56, 57). A introdução da TARV levou a uma mudança no perfil dos pacientes infectados pelo HIV, com melhora do estado geral e da sobrevida, porém com o aumento da prevalência de diversas comorbidades crônicas como diabetes mellitus (DM) e obesidade. Desde então, houve uma redução na prevalência de hipogonadismo, embora ainda persistentemente elevada em relação a população HIV negativa, e uma mudança no perfil etiopatogênico da disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, embora as causas e os mecanismos subjacentes exatos permaneçam desconhecidos.

O hipogonadismo hipergonadotrófico em pacientes com HIV pode estar relacionado ao comprometimento da função das células de Leydig por citocinas, infecções oportunistas ou neoplasias testiculares.(56) Há evidências significativas relacionando o excesso de citocinas à

diminuição da esteroidogênese testicular. A interleucina 1 (IL-1), por exemplo, demonstrou inibir a ligação do LH ao seu receptor (LHCG-R) expresso na superfície das células de Leydig.(57, 58) De Paepe *et al.* (58) descreveram o envolvimento dos testículos por *Mycobacterium avium*, *Toxoplasma*, ou citomegalovírus em 39% dos pacientes com doença disseminada. Aproximadamente 25% dos doentes com SIDA e neoplasias secundárias apresentam envolvimento testicular na avaliação post-mortem(58, 59). Histologicamente, os testículos podem apresentar azoospermia, fibrose do tecido intersticial, espessamento da membrana basal dos túbulos seminíferos e hialinização tubular(59).

Atualmente a maioria dos casos de hipogonadismo em pacientes com HIV parece ser de origem central (hipogonadismo hipogonadotrófico) (51). A etiopatogenia pode estar relacionada à redução da secreção de GnRH, como ocorre nos casos de desnutrição grave e doença aguda ou crônica, comprometimento do tecido hipotalâmico e hipofisário por infecções oportunistas ou malignidade, tais como a toxoplasmose, infecção por citomegalovírus, sarcoma de Kaposi, linfoma, entre outros. Entretanto, a destruição hipofisária direta, por infecção oportunista secundária tem se mostrado um evento raro (60, 61). O uso da TARV e a própria infecção pelo HIV são sabidamente fatores associados a um pior perfil metabólico, com maiores taxas de obesidade central, dislipidemia, síndrome metabólica (SM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A associação de obesidade e síndrome metabólica com hipogonadismo tem sido descrita com elevada frequência em homens adultos na população geral (62). Um estudo recente que avaliou 1325 pacientes masculinos infectados pelo HIV correlacionou o declínio da testosterona com o aumento da adiposidade visceral(63). Vários mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos, como a ação de algumas drogas antirretrovirais na distribuição corporal de gordura e tecido muscular bem como no metabolismo lipídico e na sensibilidade insulínica, a presença de um estado inflamatório crônico que cursa com desequilíbrio de citocinas, levando a uma redução de citocinas anti-inflamatórias e um aumento de citocinas pró-inflamatórias (i.e. redução de adiponectina e aumento de fator de necrose tumoral-1 (TNF-1), interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e alteração da função dos linfócitos T CD4 e CD8 (associados a um prejuízo na glicólise) (64). Esse perfil de aumento de adiposidade visceral, resistência aumentada a insulina, e aumento de citocinas pró-inflamatórias assemelha-se ao observado no hipogonadismo hipogonadotrófico funcional, associado à obesidade, a síndrome metabólica e ao DM2 em homens adultos, que vem sendo bastante estudado nos últimos anos (65). No entanto, estudos em pacientes com HIV

relacionando o contexto metabólico com a presença de hipogonadismo são bastante escassos na literatura.

Os dados sobre a influência da TARV na função gonadal são inconclusivos. Um estudo de coorte recente evidenciou um aumento significativo nas concentrações de testosterona livre sérica após um ano da introdução da TARV independente da classe terapêutica (66). Entretanto, outros trabalhos relacionam a TARV com a queda das concentrações séricas de testosterona. Potenciais mecanismos incluem o efeito estrogênico do antirretroviral efavirenz por meio da modulação do receptor de estrogênio e a inibição do eixo reprodutivo devido à hiperprolactinemia associada aos inibidores de protease (57, 60). Estudos em modelo animal comprovaram que os inibidores de protease ritonavir e saquinavir são capazes de estimular a secreção hipofisária de prolactina por mecanismos ainda não esclarecidos. Estudo em roedores demonstrou efeito tóxico no sistema reprodutivo após exposição à TARV, evidenciado por diminuição do tamanho dos testículos e epidídimos, redução da quantidade e motilidade de espermatozoides e redução dos níveis de testosterona e gonadotrofinas (67). Além disso, o quadro de lipodistrofia associado à TARV pode estar associado a hipogonadismo pelo acúmulo de gordura central e pelo perfil metabólico de resistência insulínica (63). A duração do tratamento com a TARV e a duração da infecção pelo HIV também são considerados fatores de risco para hipogonadismo no indivíduo vivendo com HIV (54).

Outros medicamentos utilizados no tratamento das comorbidades associadas ao HIV também têm sido associados ao hipogonadismo tanto hipo quanto hipergonadotrófico. Medicamentos antipsicóticos, tais como as fenotiazinas, podem aumentar a prolactina, levando a inibição da secreção de GnRH; o cetoconazol inibe a produção de esteroides gonadais, levando a redução da testosterona, oligo ou azoospermia e ginecomastia (68). O acetato de megestrol, os glicocorticoides e os esteroides anabolizantes podem reduzir a secreção das gonadotrofinas. A utilização destes agentes pode resultar em hipogonadismo prolongado. O acetato de megestrol, utilizado em pacientes com síndrome consumptiva, é um potente agente progestacional sintético com propriedades semelhantes aos esteroides que pode levar a redução profunda nas concentrações séricas de testosterona. Os agentes antineoplásicos utilizados para o tratamento de linfoma, tais como ciclofosfamida, podem levar a atrofia testicular e comprometimento da espermatogênese, com esterilidade de longo prazo (69). O uso crônico de álcool e opioides também têm sido associados à diminuição da produção de testosterona (70, 71).

No início do curso da infecção pelo HIV, em geral, as concentrações séricas de testosterona total e livre estão em geral normais ou pouco reduzidas. No decorrer da doença, os níveis de testosterona tendem a cair como consequência de fatores gonadais e/ou extragonadais que contribuem para a disfunção testicular. Estudos populacionais demonstraram um aumento da prevalência do hipogonadismo masculino com o envelhecimento da população, entretanto na população infectada pelo HIV ocorre uma redução precoce das concentrações de testosterona sugerindo um envelhecimento prematuro do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (72). A dosagem da testosterona livre ou biodisponível é o indicador mais sensível do hipogonadismo, pois os níveis da globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) encontram-se comumente elevados em pacientes com HIV, causando um aumento na concentração de testosterona total e mascarando o diagnóstico de hipogonadismo. Desta maneira, diferentemente do recomendado na população geral, o rastreamento do hipogonadismo na população vivendo com HIV deve contemplar a avaliação da testosterona livre (73).

1.3. CONTEXTO DO ESTUDO

A realidade da população que vive com HIV sofreu uma grande transformação nas últimas décadas, com melhora expressiva no controle e aumento de expectativa de vida, o que naturalmente torna esses indivíduos mais susceptíveis a comorbidades comuns na população geral. No entanto, a infecção crônica e a própria terapia antirretroviral estão associadas a um risco ainda maior, especialmente de doenças relacionadas ao perfil metabólico e risco cardiovascular. Além disso, outras condições menos estudadas, previamente consideradas de importância secundária no seu cuidado, passaram a ser estudadas. Neste contexto, destaca-se o hipogonadismo, possivelmente relacionado à infecção pelo HIV, a seu tratamento e suas complicações, mas também fortemente associado a comorbidades de cunho metabólico, como HAS, DM2, obesidade e dislipidemia. Não obstante, existe ainda na literatura diversas lacunas no que diz respeito à prevalência e à etiopatogenia de hipogonadismo em paciente com HIV, provavelmente relacionadas a limitações como a padronização do diagnóstico de hipogonadismo, a avaliação hormonal sem correlação clínica e a contextualização da sua etiologia. No Brasil, não há estudos abordando o hipogonadismo nos pacientes com HIV, bem como o possível efeito da deficiência de testosterona no perfil metabólico destes pacientes.

Com o intuito de contribuir para um maior entendimento do hipogonadismo nestes indivíduos, desenvolvemos este estudo no qual avaliamos a prevalência e possíveis fatores envolvidos na etiopatogenia do hipogonadismo em uma coorte de homens vivendo com HIV,

em tratamento com TARV. Nesse estudo, avaliamos a relação do hipogonadismo com comorbidades associadas, com atenção especial a fatores associados à síndrome metabólica e esteatose hepática. A contribuição multidisciplinar dos serviços de Endocrinologia e Infectologia da UFMG na coleta dos dados e no acompanhamento destes pacientes foram de extrema importância para adequada avaliação e caracterização dos pacientes estudados. Acredita-se que os resultados obtidos contribuirão para maior entendimento do hipogonadismo nesta população estudada.

2-OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar a prevalência e as características clínico-epidemiológicas de hipogonadismo em indivíduos vivendo com HIV oriundos de ambulatório terciário.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Determinar a frequência dos subtipos de hipogonadismo (central ou periférico);
- Avaliar a relação da deficiência de testosterona com comorbidades de cunho metabólico;
- Analisar a relação da deficiência de testosterona com fatores inerentes à infecção pelo HIV;
- Analisar a relação entre a deficiência de testosterona com presença de sintomas relacionados ao hipogonadismo em população vivendo com HIV.

3-METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo e considerações éticas

Trata-se de um estudo observacional, transversal, descritivo e analítico, com inclusão prospectiva e consecutiva de pacientes, realizado na Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em conjunto com Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias – CTR – DIP Orestes Diniz, Belo Horizonte-MG, Brasil. O projeto foi aprovado do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (parecer # 5.266.661).

3.2 Pacientes

A população estudada foi constituída de homens cis infectados pelo HIV, recrutados nos ambulatórios dos Serviços de Endocrinologia e de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da UFMG/ Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias - CTR - DIP Orestes Diniz. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2) para participação no protocolo de pesquisa. Foram recrutados de forma consecutiva os pacientes avaliados no período de 2021 a 2023, que preenchiam os critérios de inclusão estipulados abaixo e que concordaram em participar do estudo.

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes homens cis com idade entre 18 e 65 anos, com infecção por HIV documentada sorologicamente, em tratamento regular com TARV por pelo menos 6 meses e sem mudança no esquema de TARV neste período.

3.2.2 Critérios de exclusão

- Doença hipofisária ou testicular prévia.
- História de cirurgia ou radioterapia testicular ou hipofisária.
- Mulheres trans / travestis.
- Pacientes em uso de esteróides anabolizantes.

3.2.3 Avaliação de características epidemiológicas

Os dados foram coletados por meio de entrevista e consulta aos prontuários. Os dados de todos os pacientes incluídos foram uniformizados por meio de um questionário para obtenção de informações detalhadas sobre os sinais e sintomas de hipogonadismo. Foram documentados idade do diagnóstico da infecção pelo HIV, idade do início da TARV, duração da infecção pelo HIV, idade ao recrutamento, orientação sexual, escolaridade, opções de TARV utilizada, presença de comorbidades e uso de medicações além dos antirretrovirais. Em relação às comorbidades, receberam especial atenção dados referentes a diagnóstico prévio de DM, HAS e dislipidemia e o uso medicamentos específicos para tratamento dessas condições clínicas.

3.2.4 Avaliação de características antropométricas

Os pacientes foram avaliados quanto à composição corporal por meio da medida da circunferência abdominal (ou CA, medida entre o ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca), peso, altura, cálculo do índice de massa corpórea (IMC).

3.2.5 Avaliação de características laboratoriais e metabólicas

Inicialmente, uma amostra de sangue foi obtida de cada paciente, coletadas entre 8 e 10 horas da manhã. Foram realizadas dosagens de testosterona total, proteína de ligação de esteroide sexuais (SHBG), albumina, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio tireoestimulante (TSH), tetraiodotironina livre (T4 livre), hemograma completo, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, glicemia, hemoglobina glicada, insulina, TGO, TGP, ferritina, ferro sérico, índice de saturação de transferrina, carga viral (HIV), contagem de CD4, sorologias para hepatite B e hepatite C. A testosterona livre foi calculada por meio da fórmula de Vermeulen (49).

A testosterona total foi dosada pelo método de quimioluminescência, com valor de referência de 300 a 813 ng/dL. As gonadotrofinas foram dosadas, pelo método de quimioluminescência, com os seguintes valores de referência: LH, 0,5 a 12 mUI/ml e FSH: 1,4 a 18 mUI/mL.

O diagnóstico de DM ou pré-DM foi considerado pelo relato de diagnóstico prévio dos pacientes ou dados de prontuário, ou pelos critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes e da *American Diabetes Association* (74, 75).

Na avaliação da RI, foram utilizados como índices o HOMA-IR, TYG, LAP e VAI, assim calculados:

1. HOMA-IR = insulina de jejum ($\mu\text{UI/ml}$) x glicemia de jejum (mg/dl)/405. RI foi considerado quando maior ou igual a 2,1 (76)
2. LAP = $(\text{CA} - 65) \times \text{TG}$ (nmol/L). RI foi considerado se maior ou igual a 59,4 (77)
3. VAI = $[(\text{CA}/36,58 - 1.89 \times \text{IMC})] \times [\text{TG}/0,81] \times [1,52/\text{HDL}]$. RI foi considerado se maior ou igual a 3.985 (78)
4. Índice TyG = \ln^* [triglicérides de jejum (mg/dL) x glicemia de jejum (mg/dL)/2], RI foi considerado se maior ou igual a 4,68 (79)

*ln, logaritmo neperiano

Para a definição da presença de SM, foram utilizados os critérios propostos pela IDF, que requerem a presença de $\text{CA} \geq 90$ cm e dois dos quatro fatores: $\text{PA} \geq 130/85$ mmHg ou tratamento para hipertensão arterial, glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou diagnóstico de DM, $\text{HDL} < 50$ mg/dl, triglicérides ≥ 150 mg/dl ou tratamento de dislipidemia.

3.2.6 Diagnóstico do hipogonadismo:

O diagnóstico laboratorial da deficiência de testosterona foi definido por valores baixos de testosterona matinal total e/ou livre (calculada pela fórmula de Vermeulen) definidos como:

- Testosterona total $\leq 300\text{ng/dl}$ e/ou;
- Testosterona livre calculada (calculada) $\leq 6\text{ng/dl}$.

Na presença de valores baixos de testosterona, o resultado foi confirmado com uma segunda coleta no horário de 8 as 10h da manhã. O hipogonadismo foi definido como hipogonadotrófico na presença de valores baixos ou normais de LH e FSH, e hipergonadotrófico quando associado a valores elevados de LH e FSH.

Para avaliação etiológica, nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, foi feita uma avaliação global da função hipofisária, com dosagem de cortisol, prolactina, IGF-1, TSH e t4L. Ressonância magnética de sela túrcica foi solicitada naqueles pacientes com alterações em outros eixos, com sintomas compressivos ou com valores de testosterona < 150 ng/dL, sugestivo de alteração orgânica.

Nos casos de hipogonadismo hipergonadotrófico, foi solicitado cariótipo e ultrassonografia testicular.

A avaliação de sintomas de hipogonadismo foi definido com base na presença de sinais e sintomas consistentes com deficiência androgênica. Para avaliação sistematizada da sintomatologia, os pacientes foram submetidos a um questionário padronizado (ADAM - *Androgen deficiency in the aging male* – ANEXO 3), utilizado como um instrumento de auto-avaliação da função sexual masculina(80-82). Os critérios de positividade para sintomas no questionário foram: resposta SIM para as perguntas “1” ou “7” E/OU pelo menos 3 respostas SIM nas outras perguntas.

3.3 Análise estatística

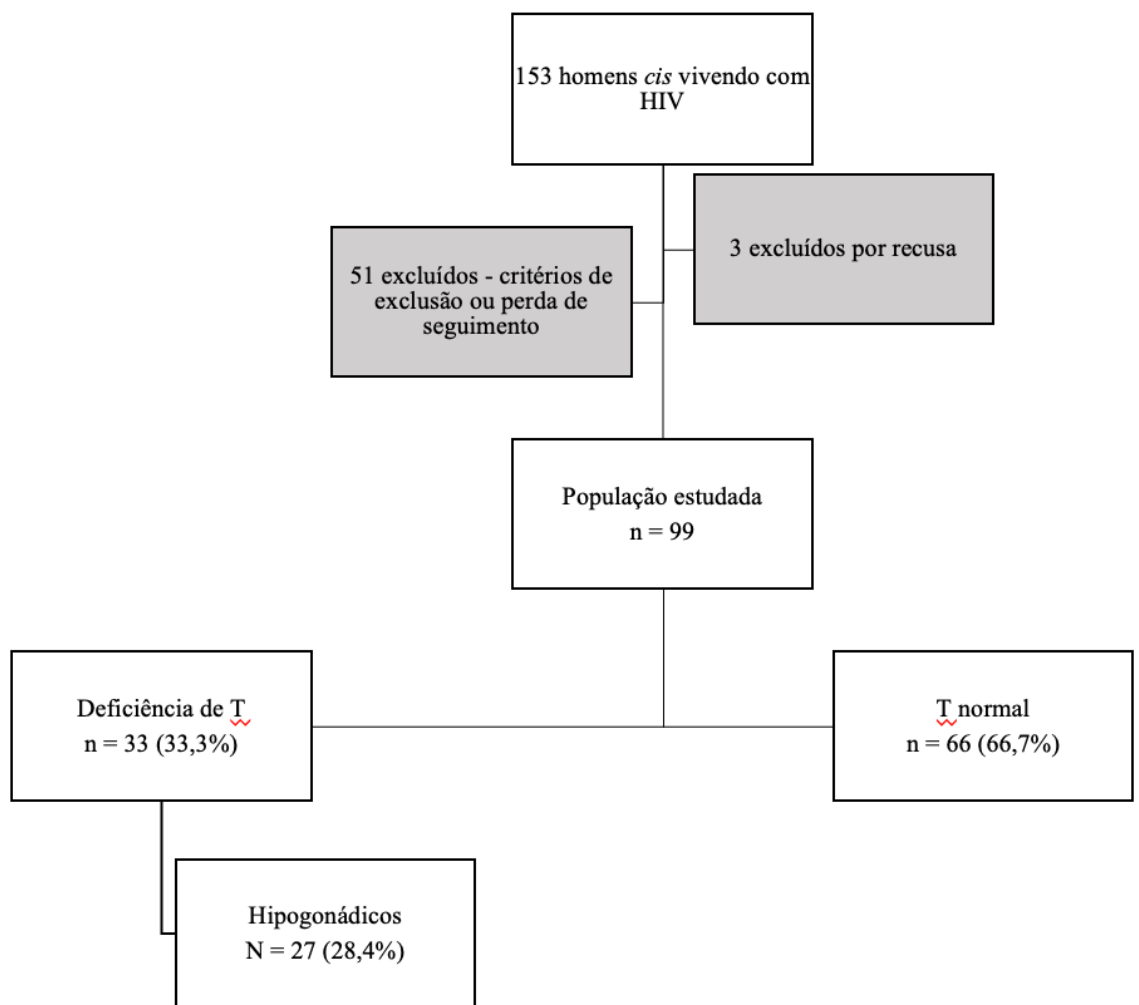
Inicialmente, os pacientes foram subdivididos em 2 grupos: hipogonádicos e eugonádicos. As variáveis categóricas foram avaliadas por meio do cálculo de frequência absoluta e relativa de cada (expressa em porcentagem - %). Já as variáveis quantitativas foram descritas de duas formas: por meio de mediana e intervalos pré-determinados, e por meio de interpretação qualitativa, padronizando os valores de referência baseados na literatura até então disponível para definição da presença ou ausência das condições estudadas.

A hipótese de normalidade das variáveis foi testada através do teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas analisadas foram testadas utilizando os testes de Qui-Quadrado ou de Fischer. Em relação às variáveis quantitativas, a análise foi feita pelos testes de Wilcoxon/Mann-Whitney e t-Student, a depender da homogeneidade dos dados das variáveis. O intervalo de confiança (IC) de 95% foi calculado. A significância estatística foi estabelecida em 5%.

4- RESULTADOS

4.1 Perfil epidemiológico da população estudada

A população inicialmente abordada para participar na pesquisa foi de 153 homens *cis* vivendo com HIV em acompanhamento clínico regular. Destes, três recusaram a participação e 51 não prosseguiram com o acompanhamento ou foram excluídos por não atenderem aos pré-requisitos da pesquisa. Foram, portanto, avaliados 99 pacientes que participaram do recrutamento e cumpriram as exigências para inclusão (i.e. coleta de dados e retorno para reavaliação e acompanhamento, quando necessário) (**Figura 4**).



T: testosterona

Figura 4 – Prevalência de deficiência de testosterona e de hipogonadismo na população estudada.

Os dados clínicos da população incluída no estudo estão descritos na **Tabela 4**. Em relação às características epidemiológicas, a mediana de idade foi de 38 anos, variando de 19 a

73 anos. A escolaridade mais relatada foi de ensino médio completo, em 39,4% da população, seguida de ensino superior completo e a homossexualidade foi a orientação sexual mais frequentemente informada (57,6%). Já em relação aos parâmetros infecciosos, o tempo médio de diagnóstico do HIV foi de 7 anos (1-36 anos) e a ocorrência de doenças definidoras de SIDA durante o curso da infecção foi de 18,9%. A prevalência de DM2 foi de 12,1% e HAS de 13,1%, enquanto hipertrigliceridemia esteve presente em 36,4%. A mediana de IMC foi de 24,5 kg/m², enquanto da CA foi de 86 cm.

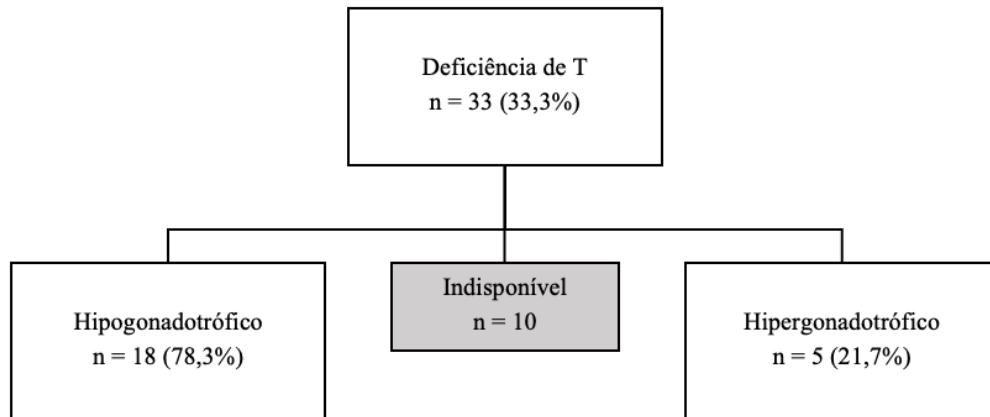
4.2 Prevalência de Hipogonadismo

Conforme exposto anteriormente, a definição do hipogonadismo clínico considera níveis baixos de testosterona plasmática associados a presença de sintomas sugestivos de hipogonadismo. No intuito de obter uma avaliação mais uniforme da sintomatologia, utilizamos o questionário ADAM. Considerando estes critérios de maneira conjunta, isto é, a presença de valores baixos de testosterona associados a sintomas, identificamos uma prevalência de hipogonadismo clínico de 28,4% na população estudada.

Considerando apenas os critérios laboratoriais, encontramos uma prevalência de indivíduos com baixos níveis de T de 33%. Esse grupo será considerado com deficiência de testosterona (DT) para fins de comparação com o grupo com testosterona normal (TN) em relação às variáveis estudadas. Dentre esses, a deficiência de testosterona foi determinada exclusivamente pela TLc em 19 indivíduos (57,6% do grupo DT), sendo o restante (15 indivíduos – 45,5% do grupo DT) definido por baixos níveis de TT e/ou TLc. A avaliação da função hipofisária foi possível em 23, sendo que 5 apresentaram perfil de disfunção hipergonadotrófica, e 18 de disfunção hipogonadotrófica (**Figura 5**). Em 10 pacientes não foi dosado o LH devido a indisponibilidade do ensaio e não foi possível classificar o hipogonadismo em hipo ou hipergonadotrófico.

A avaliação global de sintomas nos pacientes com testosterona baixa foi positiva em 27 pacientes e negativa em 6 pacientes, ao passo que nos com testosterona normal foi positiva em 31 indivíduos e negativa nos 31 restantes com dados disponíveis (**Tabela 4**). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no quesito positividade de sintomas ($p = 0,0049$). Estes achados mostram uma sensibilidade estimada de 81,8% e especificidade de 50% do questionário ADAM para definição de sintomas em nossa população.

Ao analisarmos individualmente cada pergunta do questionário, encontramos fator de associação entre a positividade das perguntas de número 1 e 7 do questionário (relacionadas a sintomas sexuais) com valores baixos de testosterona ($p = 0,0046$ e $p = 0,0036$, respectivamente). Já as outras perguntas do questionário não mostraram associação estatisticamente significativa com os valores baixos de testosterona.



T: testosterona

Figura 5 – Prevalência dos subtipos de deficiência de testosterona na população estudada.

Tabela 4 – Características clínicas e sociodemográficas da população geral estudada e comparação entre os subgrupos com e sem deficiência de testosterona.

	Geral (n = 99)	Deficiência de testosterona (n = 33)	Testosterona normal (n = 66)	Valor p†
Parâmetros sociodemográficos				
Idade, em anos**	38 (19-73)	55 (29-73)	35 (19-60)	< 0,001
Escolaridade*				
Ensino fundamental completo	16 (16,2%)	4 (12,1%)	12 (18,2%)	0,237
Ensino fundamental incompleto	9 (9,1%)	6 (18,2%)	3 (4,6%)	
Ensino médio completo	39 (39,4%)	14 (42,4%)	25 (37,9%)	
Ensino superior completo	24 (24,2%)	6 (18,3%)	18 (27,3%)	
Pós-graduação completa ou acima	6 (6,7%)	2 (6%)	4 (6%)	
Indisponível	5 (5%)	1 (3%)	4 (6%)	
Orientação sexual*				
Assexual	1 (1%)	0 (0%)	1 (1,5%)	0,426
Bissexual	8 (8,1%)	1 (3%)	7 (10,6%)	
Heterossexual	31 (31,3%)	13 (39,4%)	18 (27,3%)	
Homossexual	57 (57,6%)	19 (57,6%)	38 (57,6%)	
Indisponível	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	
Parâmetros infecciosos				

Tempo de diagnóstico, em anos**	7 (1-36)	17 (1-35)	4 (1-36)	< 0,001
Doenças definidoras SIDA*††				
Presente	18 (18,9%)	8 (24,2%)	10 (15,2%)	0,4261
Ausente	77 (81,1%)	24 (72,8%)	53 (80,3%)	
TARV atual				
ITRN	90 (91%)	32 (96,7%)	58 (87,9%)	0,0507
ITRNN	26 (26,3%)	15 (45,4%)	11 (16,7%)	
II	71 (71,7%)	24 (72,7%)	47 (72,1%)	
IP	9 (9,1%)	6 (18,2%)	3 (45,4%)	
Outros	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	
Sintomas - escore ADAM*				
Positivo	58 (58,6%)	27 (82%)	31 (47%)	0,0049
Negativo	37 (37,4%)	6 (18%)	31 (47%)	
Indisponível	4 (4%)	0 (0%)	4 (6%)	
Parâmetros hormonais				
TT (ng/dL)**	497 (32-1390)	312 (32-615)	565,5 (310-1390)	
TLc (ng/L)**	8,37 (0,93-30,50)	4,84 (0,93-6,05)	9,99 (6,04-30,50)	
SHBG (nmol/L)**	42,8 (11,3-115,4)	43 (11,3-115,4)	42,3 (18,8-110,6)	0.565
Parâmetros metabólicos				
Pré-DM*	29 (29,3%)	12 (36,4%)	17 (25,8%)	0,001
DM*	12 (12,1%)	9 (27,2%)	3 (4,5%)	0,001
HAS*	13 (13,1%)	11 (33,3%)	2 (3%)	< 0,001
HDL-colesterol, em mg/dL**	40 (22-94)	39 (22-80)	41 (22-94)	0,5000
- HDL-c < 40mg/dL*	48 (72,2%)	17 (51,5%)	31 (47%)	0,5948
Triglicérides, em mg/dL**	115 (42-605)	154 (50-430)	101 (42-605)	< 0,001
- Triglicérides ≥ 150mg/dL*	36 (36,4%)	20 (60,5%)	16 (48,5%)	< 0,001
IMC, em kg/m2**	24,5 (17-33,9)	24,2 (19-33,9)	26,6 (17-33,21)	0,003
- IMC ≥ 25*	42 (42,4%)	19 (57,6%)	23 (34,9%)	0,002
Circunferência abdominal, em cm**	86 (68-121)	94 (69-121)	84 (68-111)	< 0,001
- CA ≥ 90cm*	20 (20,2%)	17 (52%)	13 (21%)	0,003
HOMA-IR alterado*	30 (37,5%)	16 (57,1%)	14 (30,2%)	0,021
Índice TYG alterado*	64 (66%)	24 (69,7%)	22 (34,4%)	< 0,001
VAI alterado*	28 (30,1%)	19 (57,6%)	9 (15%)	< 0,001
LAP alterado*	22 (23,7%)	15 (45,4%)	7 (11,7%)	< 0,001
SM, presença*	30 (30,3%)	17 (51,5%)	13 (19,7%)	0,003

Pré-DM: pré-diabetes mellitus / DM: diabetes melitus / HAS: hipertensão arterial / HDL: *high-density lipoprotein* / TT: testosterona total / TLc: testosterona livre calculada / SIDA: síndrome da imunodeficiência humana adquirida / SHBG: *sexual hormone binding globulin* / HOMA-IR / TYG / VAI / LAP

* prevalência absoluta e relativa em relação a população de cada subgrupo hipogonadismo e eugonadismo.

**mediana e intervalo de confiança de cada variável para o grupo analisado

†valor p referente a comparação entre grupos de hipo e eugonádicos

††ocorrência de condições definidoras de SIDA durante o curso da infecção pelo HIV

4.3 Comparação entre os grupos com e sem deficiência de testosterona (DT vs TN)

A comparação entre os grupos com e sem deficiência de testosterona está detalhada na **Tabela 4**. Em relação ao perfil sociodemográfico houve diferença apenas na idade dos pacientes ao recrutamento. A avaliação por faixas pré-determinadas evidenciou que a maior parte dos indivíduos com deficiência de testosterona apresentavam-se com mais de 50 anos (i.e. 22 de 33 pacientes deste grupo), em comparação com predomínio dos pacientes com TN na faixa etária entre 20-50 anos (58 dos 66 destes pacientes), com significância estatística.

Da mesma forma, houve diferença significativa em relação ao tempo de infecção pelo HIV, que foi maior no grupo DT ($p < 0,001$). Os indivíduos do grupo TN apresentaram uma mediana de 4 anos (1-36) e predomínio entre 2-10 anos de infecção, enquanto os do grupo DT apresentaram uma mediana de 17 anos (1-35) e predomínio na faixa com mais de 20 anos de infecção.

4.4 Variáveis metabólicas

Em relação às variáveis metabólicas, a avaliação levou em consideração a presença de comorbidades relacionadas, critérios clínicos, laboratoriais e cálculos de predição de resistência insulínica. Os dados estão detalhados na **Tabela 4**.

A avaliação do perfil glicêmico mostrou uma associação estatisticamente significativa entre a deficiência de testosterona e a prevalência de disglucemia (DM ou pré-DM). A prevalência de DM2 no grupo DT foi de 27,2%, comparado a 4,5% no grupo TN ($p = 0,001$), bem como o pré-DM foi mais prevalente no grupo DT em relação ao grupo TN (36,4% x 25,8%, $p = 0,001$).

De maneira semelhante, a prevalência de HAS foi marcadamente maior no grupo com DT (33,3% x 3%, $p < 0,01$). Interessantemente 11 dos 13 (84,6%) pacientes hipertensos apresentavam baixos níveis de testosterona (DT).

Foram avaliados também os componentes do perfil lipídico e comparados entre os grupos. Não houve diferença entre os grupos em relação ao HDL-colesterol (medianas de 39mg/dl x 41,5mg/dl) e LDL-colesterol (medianas de 102,5mg/dl x 101mg/dl). Por outro lado, os valores de triglicérides foram significativamente mais altos no grupo DT (mediana 154mg/dL) em relação ao grupo TN (mediana 101mg/dL). Notadamente, 60,5% do grupo DT apresentava valores de triglicérides acima de 150mg/dl em comparação com 48,5% do grupo TN. A avaliação de significância estatística mostrou $p < 0,001$. A análise conjunta de todas as variáveis

encontrou a presença de síndrome metabólica (SM) em 17 (51,5%) no grupo DT e 13 (19,7%) no grupo TN ($p = 0,003$).

Para avaliação da composição corporal (**Tabela 4**), inicialmente avaliamos o IMC, sendo as medianas definidas nos grupos DT e TN de 26,6 Kg/m² e, 24,2 Kg/m², respectivamente. Valores de IMC ≥ 25 foram mais prevalentes no grupo DT (57,6%), em comparação grupo TN (37,9%) ($p = 0,002$). Já as medianas da CA foram de 94 cm no grupo DT e 85,5 cm no grupo TN, sendo que 30,3% dos pacientes com DT apresentaram CA maiores que 102 cm, em comparação com 8,3% do grupo TN ($p = 0,032$).

A estimativa de risco de presença de resistência insulínica (RI) foi estimada por índices de predição – HOMA-IR, VAI, LAP e TYG, todos positivamente relacionados com o hipogonadismo, com significância estatística (**Tabela 4**). Em relação do HOMA-IR, 57,1% dos indivíduos com DT apresentavam valores sugestivos de RI, em comparação com 30,2% dos pacientes com TN ($p = 0,009$). Por outro lado, o índice TYG esteve alterado em 24 indivíduos (69,7%) com DT e 22 (34,4%) com TN ($p = 0,009$) e o índice LAP foi considerado alterado em 15 (45,4%) indivíduos com DT e 7 (11,3%) com TN ($p < 0,001$). Além disso, o índice VAI foi analisado, sendo 19 pacientes no grupo do DT (57,6%) com alteração, em relação a 9 (15%) no grupo dos TN ($p < 0,001$).

4.5 Outros parâmetros

Condições associadas ao HIV também foram analisadas sobre possível associação com a presença de hipogonadismo. Em primeiro lugar, as classes de medicações para o tratamento antirretroviral (TARV) foram analisadas (**Tabela 4**), porém sem evidências de que as proporções foram significativamente distintas entre os grupos. Dentre as várias opções usadas pelos pacientes inclusos na pesquisa, o relato de uso de Zidovudina (AZT) durante o curso do tratamento esteve associado a maior risco de hipogonadismo, com $p = 0,028$. Já o relato passado de doenças definidoras de SIDA (**Tabela 4**) não apresentou associação estatisticamente significativa com a presença de hipogonadismo ($p = 0,42$). A avaliação individualizada de cada infecção oportunista ou condição definidora de SIDA foi impossibilitado pela baixa frequência de ocorrência na população.

5-DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou, em primeiro lugar, avaliar a prevalência de hipogonadismo em indivíduos homens cis vivendo com HIV. Considerando os critérios laboratoriais, encontramos uma prevalência de indivíduos com baixos níveis de T de 33%, ao passo que 28,4% apresentavam o diagnóstico clínico de hipogonadismo, isto é, deficiência sintomática de testosterona. Com o intuito de trazer validação e importância a nossa estimativa, procedemos com uma avaliação populacional em tempo real, com dados adquiridos através de recrutamento e seguimento prospectivo dos pacientes, bem como com padronização de avaliação sintomática. Desta forma, foi possível relacionar achados laboratoriais com presença de sintomas sugestivos e determinar a real prevalência do hipogonadismo, diferentemente da maior parte literatura até então disponível, onde o diagnóstico de hipogonadismo ocorre majoritariamente por avaliação laboratorial (83, 84) ou de maneira retrospectiva (50, 85-88). Estudos relevantes de prevalência de hipogonadismo em HVHIV foram realizados nos últimos anos. Uma metanálise publicada por Santi *et al.* (52) em 2021 (ou seja, na era pós-HAART) evidenciou prevalência média de deficiência de T evidenciada em 26%, semelhante a encontrada em nossa população, porém considerando diversos parâmetros diagnósticos e sem considerar a avaliação sintomática. Lachâtre *et al.* (84) avaliaram recentemente em 2022 uma população semelhante a estudada por nosso grupo, com total de 231 indivíduos, onde a prevalência de hipogonadismo foi de 8,7%. Interessantemente, este estudo considerou apenas TLc como diagnóstico, o que justificaria uma menor prevalência em relação a nossa população, além de possíveis variáveis relacionadas a particularidades étnicas e sociodemográficas. Já Rochira *et al.* analisaram uma população de 1359 indivíduos vivendo com HIV, estimando uma prevalência de 15,6% de hipogonadismo, desta vez baseado apenas nos níveis de TT, de maneira retrospectiva e baseado em dados de prontuário, o que também poderia interferir na confiabilidade dos dados. Considerar TLc é de extrema importância na avaliação de função gonadal em HVHIV, pela tendência de elevação da SHBG, sob risco de subestimar a prevalência do hipogonadismo. De Vicentis *et. al* (50) estimou uma prevalência 1,9 vezes maior ao avaliar também a TLc como critério diagnóstico, ao invés da TT isoladamente. Em nossa análise, a avaliação da TLc como critério diagnóstico de hipogonadismo provou-se de grande importância, já que todos os nossos pacientes considerados com hipogonádicos apresentavam TLc em níveis considerados baixos, enquanto 57,6% dos nossos pacientes classificados com baixos níveis de testosterona (ou seja, 19 indivíduos) tinham somente TLc baixa e, por isso, teriam sido falsamente considerados eugonádicos se apenas o TT sérico tivesse sido utilizado, pois tinham níveis elevados de SHBG e apenas a TLc baixa.

Importante comparar também a prevalência encontrada em nosso grupo com a da população global de homens adultos sem infecção pelo HIV e de características semelhantes a nossa amostragem. A definição de níveis normais de T também é controversa para esta população, porém um grande estudo conduzido pelo grupo EMAS (39) avaliou 3369 indivíduos homens entre 40 e 79 anos e encontrou uma prevalência de hipogonadismo de 2,1% (considerando $TT \leq 230\text{ng/dL}$ e a presença de sintomas). Por outro lado, considerando a população com componentes da SM, esta prevalência aumenta significativamente. Uma metanálise com quase 20.000 homens com obesidade evidenciou níveis baixos de T (neste caso, $< 300\text{mg/dl}$) em 42,8% (89). Já em pacientes com DM2, a prevalência estimada em estudos populacionais varia entre 25-40% (90). Desta forma, ao compararmos com nossos resultados, a prevalência de hipogonadismo foi consideravelmente superior à da população geral de homens adultos, porém foi comparável aos dados relacionados a pacientes com condições metabólicas, ainda que parte de nossos pacientes não tivessem tais comorbidades diagnosticadas. Isso reforça a correlação do hipogonadismo com um contexto de síndrome metabólica mas também levanta a hipótese do papel por si só da infecção pelo HIV e seu tratamento na ocorrência de hipogonadismo, mesmo sem condições metabólicas presentes.

Em relação à classificação do hipogonadismo, no nosso estudo a disfunção central, em nível hipotalâmico-hipofisário, foi responsável pela maioria dos casos (78,3%) nos quais foi possível fazer essa classificação. Tal achado é condizente com relatos na literatura, especialmente naqueles publicados após a instituição da TARV, onde fica evidente uma mudança progressiva na etiologia da deficiência de testosterona em pacientes infectados pelo HIV (50, 51, 83, 84). Publicações na era pré-TARV relataram maiores prevalências de disfunção gonadal causada pelo envolvimento direto do vírus com redução no número de células de Leydig (56, 57). Estudos mais recentes, no entanto, sugeriram uma mudança no padrão após o aparecimento de terapia mais eficaz, com preponderância relativamente maior de disfunção central (51, 83, 84). Acredita-se que esta mudança está associada a mecanismos diferentes com efeito no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, incluindo mau estado de saúde, fragilidade, TARV, a própria infecção pelo vírus e, sobretudo, uma mudança de composição corporal com aumento da adiposidade visceral associada ao hipogonadismo funcional. Lachâtre *et al.* (84) encontrou apenas hipogonadismo central em sua análise. Importante notar que, apesar do predomínio de etiologia central em nosso grupo, 21,7% dos pacientes com hipogonadismo apresentavam etiologia periférica. Estes indivíduos tiveram outras etiologias testiculares excluídas e apenas um dele apresentava passado de infecção oportunista, o que tornava o HIV

e seu tratamento como único fator comum entre eles. O efeito da infecção crônica pelo HIV e da TARV na função testicular ainda não foi bem elucidado, porém já relatado em estudos de histopatologia do trato genital masculino (91). Em nossa amostragem, no entanto, a pequena prevalência deste subtipo dificulta conclusões estatisticamente mais robustas de suas características.

Os dados obtidos no atual estudo mostraram uma maior ocorrência de deficiência de testosterona em idades mais avançadas, em concordância com dados de estudos prévios em HVHIV. A literatura disponível até o momento deixa claro a ocorrência do hipogonadismo em idades mais jovens na população vivendo com HIV, porém sua prevalência aumenta com o avanço da idade, sendo maior em idades mais avançadas (63, 83, 84, 92). O tempo total de infecção pelo HIV também se mostrou relacionado estatisticamente com a ocorrência do hipogonadismo em nossa análise, sendo a faixa com mais de 20 anos de infecção a mais frequente nos hipogonádicos (45,4%), enquanto os eugonádicos se alocaram mais frequentemente na faixa entre 2-10 anos de infecção. De certa maneira, as variáveis de idade e tempo de diagnóstico estão correlacionadas e mostraram-se significativas na avaliação estatística. Os outros critérios epidemiológicos, como orientação sexual e escolaridade, não foram significativos, confirmando os resultados de outros grupos (93).

Em relação à avaliação de sintomas, o questionário ADAM mostrou-se melhor em prever positividade de sintomas nos indivíduos com baixos níveis de TT ou TLc, se comparado a sua capacidade em avaliar a ausência de sintomas nos indivíduos com testosterona normal. Em outras palavras, sua sensibilidade foi de 81,8% e especificidade de 50%, com significância estatística ($p < 0,001$). Sua validação de aplicabilidade para pacientes vivendo com HIV é escassa na literatura, mas com dados de populações gerais de homens consistentes com achados encontrados em nosso estudo, com sensibilidade estimada variando entre 83,3-97% e especificidade em torno de 19,7-36,6% (94). Interessante ressaltar o achado em nossa análise da associação das perguntas do ADAM relacionadas aos sintomas sexuais com as taxas hormonais [i.e. perguntas 1 (perda de libido sexual) e 7 (disfunção em ereções)], estando estes mais presentes nos indivíduos com baixas taxas, o que prediz maior relação de sintomas específicos com níveis baixos de T, como era de se esperar e já havia sido visto previamente na literatura (63).

O hipogonadismo funcional do homem adulto tem sido muito relacionado à obesidade, resistência a insulina e síndrome metabólica. Como a infecção pelo HIV e as drogas usadas em

seu tratamento também se associam a um perfil metabólico mais desfavorável, propusemos uma análise da associação do hipogonadismo com a composição corporal e comorbidades componentes da síndrome metabólica.

O perfil metabólico mostrou-se consideravelmente distinto entre os grupos. Dentre comorbidades, identificamos maior proporção da população com deficiência de T com HAS, disglícemia (seja pré-DM ou DM) e hipertrigliceridemia, se comparada à parcela da população com níveis normais de testosterona com tais achados encontrados. De maneira semelhante, as variáveis relacionadas à composição corporal e adiposidade visceral (i.e. IMC e CA) também estiveram alteradas em uma parcela maior dos indivíduos no grupo DT em relação à parcela do grupo TN, assim como a análise conjunta destas variáveis por meio da prevalência de síndrome metabólica por si. A presença de lipodistrofia não foi avaliada graças à ausência de critérios padronizados de classificação, mas a associação das comorbidades metabólicas e dos marcadores adiposidade visceral presentes na SM (i.e. IMC e, principalmente CA), encontrados em nossos dados, com a presença de hipogonadismo reforçam a hipótese da correlação entre a distribuição de gordura corporal e a supressão do eixo hipotálamo-hipófise em homens infectados pelo HIV. Estudos prévios de análise prospectiva falharam em comprovar uma associação robusta entre SM por si só com o hipogonadismo, apesar de documentarem alguns de seus componentes. Gomes *et. al* (83) relacionou valores mais altos de CA e hemoglobina glicada com a ocorrência de deficiência de T em 245 HVHIV, porém sem associação com outros componentes metabólicos. Da mesma maneira, Rochira *et. al* (63) identificou correlação inversa entre valores CA e IMC com níveis de T. Por outro lado, notamos em nosso estudo que, apesar de a SM estar associada ao hipogonadismo, alguns pacientes no grupo DT não possuíam componentes dela. Lachâtre *et al.* (84) estudou prospectivamente 231 HVHIV e encontrou prevalência de 8,7% de deficiência de T, maior do que a encontrada na população geral sem HIV, apesar de proporção semelhante de SM entre os grupos com e sem deficiência de testosterona. Tal achado, semelhante ao encontrado em nossos indivíduos sem SM e com deficiência de T, reforça a hipótese da interferência da infecção pelo HIV sobre o hipogonadismo.

Além de utilizar os componentes da SM para avaliação da composição corporal e estimativa de adiposidade corporal e RI, parâmetros indiretos também têm sido estudados como alternativas de maior acurácia. Isso porque o IMC isoladamente não considera fatores de interferência como etnia, massa muscular e distribuição de gordura, e a CA apresenta como

limitação de não distinguir as adiposidades visceral e subcutânea na região abdominal, bem como a dificuldade na padronização de valores de referência para a população (95, 96). Desta maneira, biomarcadores alternativos aos métodos padrão-ouro e pouco disponíveis (como ressonância magnética e densitometria de feixe duplo) têm sido utilizados na avaliação de quantidade e localização da gordura corporal para prever distúrbios metabólicos. Recentemente, *Visceral Obesity Index* (VAI) e *Lipid Accumulation Products* (LAP) têm sido recomendados como indicadores confiáveis de obesidade visceral (97, 98). O VAI é calculado com base em CA, HDL-c, IMC e triglicérides e possui fórmula separada para homens e mulheres. Tem sido associado a boa capacidade preditiva para síndrome metabólica (99). LAP é um índice de acúmulo excessivo de gordura abdominal com base em triglicérides e CA, de simples obtenção e que considerado um dos melhores preditores de SM em pessoas de meia-idade e idosos (100).

A resistência à insulina (RI) é outra questão central da SM (101). Testes invasivos dinâmicos como o clamp euglicêmico, considerados padrão-ouro, são procedimentos complexos, utilizados em pesquisas. Índices baseados em níveis de insulina e glicemia de jejum apresentam boa correlação com os testes dinâmicos, sendo o índice *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Index* (HOMA-IR) um dos mais utilizados (102, 103). Sua acurácia, no entanto, é questionada na presença de DM pela redução da secreção de insulina nesses pacientes. Além disso, não há um consenso quanto ao ponto de corte a ser utilizado. O *Triglycerides and Glucose Index* (TyG index), determinado pela combinação de glicose plasmática em jejum e triglicérides, foi proposto como um critério eficaz de determinação de RI e tem sido relatado que tem uma boa capacidade preditiva para SM em populações específicas (100, 102).

Consideramos os índices acima para avaliação complementar de composição corporal, distribuição adiposa, SM e detecção de RI. Os índices LAP, VAI, HOMA-IR e TyG mostraram proporção maior de indivíduos do grupo DT com RI. Dentre eles, o diagnóstico de RI foi mais presente nos pacientes com hipogonadismo utilizando os índices TyG (69,7%) e VAI (57,6%), se comparado ao HOMA-IR (57,1%) e LAP (45,4%). Desta maneira, o índice TyG parece representar uma opção mais sensível para determinação de RI, de mais fácil aquisição ao depender apenas de variáveis de obtenção rotineira e não estar sujeito a variações na avaliação de testes imprecisos como insulina sérica. Além de estar relacionado a RI em nossos pacientes, o TyG tem se mostrado preditor de ocorrência de hipogonadismo em populações específicas

(78, 103), bem como melhor preditor de ocorrência de SM entre tais índices (102). Guimarães *et. al* (104) já haviam demonstrado correlação entre os índices HOMA-IR e LAP para prever SM em indivíduos vivendo com HIV. O achado de maior prevalência de RI pelo índice TyG em relação aos outros índices HOMA-IR e LAP indica possivelmente uma maior sensibilidade em relação a eles, corroborado por estudos prévios em populações de indivíduos sem infecção pelo HIV (105). Sua maior sensibilidade, aliado com uma maior facilidade de obtenção, tornam o índice TyG de particular importância no quesito determinação de RI e risco cardiovascular em nosso estudo.

A associação do hipogonadismo com a síndrome metabólica e seus componentes é muito bem descrita na literatura, com fisiopatologia multifatorial, associada à adiposidade visceral aumentada e resistência insulínica assim como pelo efeito pró-inflamatório, mediado por citocinas. Assim, a presença de mediadores inflamatórios, a resistência à leptina e à insulina, promovem uma inibição da secreção de gonadotrofinas com redução do estímulo gonadal (65, 106). Rochira *et. al* já havia mostrado, em um estudo de coorte com 1305 pacientes vivendo com HIV, esta inter-relação complexa, mas recorrente entre comorbidades de cunho metabólico e o hipogonadismo, onde HAS, DM, SM e obesidade estiveram diretamente relacionadas o risco da deficiência de T (85). No entanto, nosso estudo corrobora com achados prévios, onde ficou evidente uma ocorrência ainda mais frequente na população que vive com HIV, possivelmente relacionados à infecção e a seu tratamento. Em primeiro lugar, o vírus poderia afetar diretamente a função hipotálamo-hipofisária por deposição local ou promover um estado inflamatório crônico com seus efeitos metabólicos discutidos. Além disso, algumas terapias antirretrovirais também são conhecidas por alterar a composição corporal e distribuição adiposa.

Outro ponto importante a ser discutido é a possível interferência de particularidades sociodemográficas da população estudada, predispondo a maior ocorrência de comorbidades associadas a síndrome metabólica e que poderiam também interferir na prevalência do hipogonadismo funcional relacionado a ela. Tal suposição é válida ao ressaltarmos que 42,4% da nossa população global apresentavam IMC alterado, 41,4% possuíam alterações glicêmicas e 13,1% tinham diagnóstico de HAS. Neste caso, a infecção pelo HIV potencializaria ou adiantaria a ocorrência de hipogonadismo em uma população com maior predisposição. Além disso, tal fato poderia justificar a maior prevalência encontrada em nossa amostragem comparativamente a outros relatos anteriores. A falta de estudos brasileiros, que avaliam

populações semelhantes, dificulta estabelecermos tal relação de causalidade. Além disso, estudo de acompanhamento longitudinal poderiam dar mais clareza sobre esta associação.

Além dessa associação entre hipogonadismo em HIV e síndrome metabólica, a presença do hipogonadismo parece predizer um pior estado geral de saúde e fragilidade, conforme debatido por *Rochira et. al.* (85), onde postula-se um possível processo adaptativo de *downregulation* do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal em condições de piora progressiva do estado de saúde geral, mais bem descritos em situações críticas agudas, porém já relatado em indivíduos homens com obesidade ou passado de doença cardiovascular (85, 107). Em homens infectados pelo HIV, o desenvolvimento de comorbidades desencadeadas pela infecção pelo HIV e pela TARV, juntamente com a piora progressiva do estado de saúde, podem predispor a baixos níveis de T para estabelecer um comportamento adaptativo à doença. Achados relevantes em nosso estudo corroboram tal hipótese, como a maior mediana de idade nos pacientes hipogonádicos (grupo comumente mais associado a comorbidades e maior fragilidade clínica), além de um pior perfil metabólico neste grupo. Compreender melhor esta interação é de extrema importância para estruturação de plano de abordagem terapêutica e melhora das condições e qualidade de vida dos indivíduos com HIV.

Outras variáveis estudadas em nossa população, desta vez relacionadas à infecção pelo HIV, foram em relação a cada classe de TARV em uso atual e ao relato prévio de doenças definidoras de SIDA. Ambos os achados não mostraram significância estatística. Avaliando individualmente o uso de cada medicação relacionada à TARV, identificamos correlação positiva com a zidovudina (AZT). Seu efeito lipodistrófico é relatado na literatura, o que poderia relacionar-se com a ocorrência de baixos níveis de T, porém um possível viés de confusão é o fato deste medicamento ter sido o primeiro a ser utilizado com TARV e essa associação identificada estar relacionada ao fato de os pacientes usuários de AZT terem, de maneira geral, maior tempo de doença em relação aos que não foram expostos. A relação com medicamentos antirretrovirais e o hipogonadismo foi encontrado apenas por Lachâtre *et al* (84), que conseguiu associar um medicamento específico, o efavirenz (ITRNN), com a presença do hipogonadismo, provavelmente associado a seu efeito lipodistrófico com alteração de perfil metabólico. Em relação às doenças definidoras, sua presença poderia significaria maior gravidade, no entanto não encontramos diferença estatisticamente significativa na frequência de ocorrência.

O presente estudo possui limitações inerentes a seu desenho observacional e transversal. Além disso, a perda de seguimento dos pacientes inicialmente recrutados reduziu a amostragem e interferiu nas conclusões obtidas. Amostras mais representativas, com maior número de indivíduos analisados poderia trazer mais representatividade a nossos resultados. Além disso, a inclusão de um grupo controle de indivíduos hipogonádicos não-infectados pelo HIV de características semelhantes poderia auxiliar na compreensão das peculiaridades do hipogonadismo funcional nos indivíduos vivendo com HIV. Sendo um estudo de prevalência realizado a partir do recrutamento de pacientes que procuram avaliação médica devido a sintomas relacionados à deficiência de T, é provável que os pacientes acompanhados mais de perto e, portanto, maior detalhamento de informações seja aqueles com tal característica. Outras limitações são inerentes a um estudo transversal, que não estabelece com clareza a relação de causa-efeito entre as condições clínicas associados à presença de hipogonadismo e a infecção pelo HIV. Estudos de coorte prospectivos são necessários para estabelecer a sequência temporal dos eventos e elucidar tal relação, definindo relação de causa e efeito. Além disso, nossa análise não estabelece propostas terapêuticas, apenas infere fatores de associação entre as variáveis analisadas.

6-CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluindo, os principais achados do presente estudo foram:

- A prevalência de hipogonadismo em homens *cis* vivendo com HIV em população de ambulatório terciário foi de 28,4%, similar a outros estudos prévios. O diagnóstico utilizando também TLc foi capaz de identificar grande parte (57,6%) dos nossos pacientes com hipogonadismo, que não teriam sido considerados se nos pautássemos apenas pela TT;
- O padrão predominante da deficiência de testosterona foi o hipogonadotrófico;
- Os pacientes com deficiência de T apresentaram alta prevalência de alterações metabólicas, incluindo sobrepeso, adiposidade central, HAS, DM e hipertrigliceridemia;
- Marcadores indiretos de adiposidade e RI estiveram mais frequentemente alterados nos pacientes com baixos níveis de T;
- Características dos indivíduos como idade ao recrutamento, e características relacionadas à infecção (i.e. tempo de doença, uso de AZT durante o curso da infecção) também diferiram entre indivíduos com e sem deficiência de testosterona;
- Rastrear o hipogonadismo na população vivendo com HIV acelera o diagnóstico desta condição tão comum nestes indivíduos, minimiza riscos inerentes à SM.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15035.
2. Quinn TC. Forty years of AIDS: a retrospective and the way forward. *J Clin Invest*. 2021;131(18).
3. Greene WC. A history of AIDS: looking back to see ahead. *Eur J Immunol*. 2007;37 Suppl 1:S94-102.
4. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(12):877-83.
5. (OMS) OMdS. Global HIV statistics - FACT SHEET 2023. In: UNAIDS, editor. 2023.
6. Saúde SdVe. Epidemiological Report - HIV/AIDS 2022. In: Saúde Md, editor. 2022.
7. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS*. 2014;28(10):1509-19.
8. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoï B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(1):5-14.
9. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol*. 2013;23(4):221-40.
10. Saúde. MdSSdVe. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. In: Departamento de Vigilância PeCdDST, Aids e Hepatites Virais., editor. 4ª ed2016.
11. Melhuish A, Lewthwaite P. Natural history of HIV and AIDS., *Medicine*2022. p. 298-303.
12. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ*. 1989;299(6692):154-7.
13. Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, Rono K, Maganga L, Nitayaphan S, et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med*. 2016;374(22):2120-30.
14. Osmond D, Chaisson R, Moss A, Bacchetti P, Krampf W. Lymphadenopathy in asymptomatic patients seropositive for HIV. *N Engl J Med*. 1987;317(4):246.
15. Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, Whyte BM, Froelicher ES, Hopkins SG, et al. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. *JAMA*. 1992;267(13):1798-805.
16. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Alderton DL, Fleming PL, Kaplan JE, et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1999;48(2):1-22.
17. Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW. Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *Arch Intern Med*. 1995;155(14):1537-42.
18. Taylor JM, Sy JP, Visscher B, Giorgi JV. CD4+ T-cell number at the time of acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol*. 1995;141(7):645-51.
19. Karon JM, Buehler JW, Byers RH, Farizo KM, Green TA, Hanson DL, et al. Projections of the number of persons diagnosed with AIDS and the number of

- immunosuppressed HIV-infected persons--United States, 1992-1994. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41(RR-18):1-29.
20. Hoffmann C, Rockstroh J. *HIV book 2015/2016.* Hamburgo, Alemanha 2015. 756 p.
 21. RM S, ED M, B B, al e. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection. United States 2014.
 22. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med.* 2017;18(4):256-66.
 23. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Quesenberry CP, Klein DB, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;73(1):39-46.
 24. Siddiqi AE, Hall HI, Hu X, Song R. Population-Based Estimates of Life Expectancy After HIV Diagnosis: United States 2008-2011. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72(2):230-6.
 25. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância PeC, das Infecções Sexualmente Transmissíveis dHAedHV. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 2018.
 26. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther.* 2000;22(6):685-708.
 27. Grobler JA, Dornadula G, Rice MR, Simcoe AL, Hazuda DJ, Miller MD. HIV-1 reverse transcriptase plus-strand initiation exhibits preferential sensitivity to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in vitro. *J Biol Chem.* 2007;282(11):8005-10.
 28. Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, Wolfe A, Stillmock K, Grobler JA, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science.* 2000;287(5453):646-50.
 29. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(3):236-48.
 30. Schafer JJ, Squires KE. Integrase inhibitors: a novel class of antiretroviral agents. *Ann Pharmacother.* 2010;44(1):145-56.
 31. Organization WH. Consolidated guidelines on hiv prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. 2021.
 32. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-44.
 33. Silveira LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1781-8.
 34. Matsumoto AM BW. Testicular disorders. In: Melmed S PK, Larsen PR, Kronenberg HM, editor. *Williams Textbook of Endocrinology.* 13th ed: Elsevier; 2016. p. 688–777.
 35. Isidori AM, Giannetta E, Lenzi A. Male hypogonadism. *Pituitary.* 2008;11(2):171-80.
 36. Louden ED, Poch A, Kim HG, Ben-Mahmoud A, Kim SH, Layman LC. Genetics of hypogonadotropic Hypogonadism-Human and mouse genes, inheritance, oligogenicity, and genetic counseling. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;534:111334.
 37. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology.* 2020;8(5):970-87.
 38. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4241-7.

39. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-35.
40. Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, Pye SR, Ahern TB, Laurent MR, et al. Low Free Testosterone Is Associated with Hypogonadal Signs and Symptoms in Men with Normal Total Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2647-57.
41. Cawthon PM, Shahnazari M, Orwoll ES, Lane NE. Osteoporosis in men: findings from the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(1):15-27.
42. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol*. 1997;157(2):439-44.
43. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(2):154-64.
44. Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, Wu F, Kaufman JM, Wang Y, et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1161-73.
45. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015;18(1):5-15.
46. Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI, Handelsman DJ, Wittert GA, Conway AJ, et al. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 1): assessment and indications for testosterone therapy. *Med J Aust*. 2016;205(4):173-8.
47. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol*. 2018;200(2):423-32.
48. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2017;38(4):302-24.
49. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3666-72.
50. De Vincentis S, Decaroli MC, Fanelli F, Diazzi C, Mezzullo M, Tartaro G, et al. Primary, secondary and compensated male biochemical hypogonadism in people living with HIV (PLWH): relevance of sex hormone-binding globulin (SHBG) measurement and comparison between liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and chemiluminescent immunoassay for sex steroids assay. *Aging Male*. 2022;25(1):41-53.
51. Rochira V, Guaraldi G. Hypogonadism in the HIV-infected man. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(3):709-30.
52. Santi D, Spaggiari G, Vena W, Pizzocaro A, Maggi M, Rochira V, et al. The Prevalence of Hypogonadism and the Effectiveness of Androgen Administration on Body Composition in HIV-Infected Men: A Meta-Analysis. *Cells*. 2021;10(8).
53. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(7):762-9.
54. Mirza FS, Luthra P, Chirch L. Endocrinological aspects of HIV infection. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(8):881-99.
55. Sellmeyer DE, Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocr Rev*. 1996;17(5):518-32.
56. Grinspoon S, Corcoran C, Lee K, Burrows B, Hubbard J, Katznelson L, et al. Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with

- acquired immunodeficiency syndrome and wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):4051-8.
57. Poretsky L, Can S, Zumoff B. Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism.* 1995;44(7):946-53.
 58. De Paepe ME, Guerrieri C, Waxman M. Opportunistic infections of the testis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Mt Sinai J Med.* 1990;57(1):25-9.
 59. De Paepe ME, Waxman M. Testicular atrophy in AIDS: a study of 57 autopsy cases. *Hum Pathol.* 1989;20(3):210-4.
 60. Sullivan WM, Kelley GG, O'Connor PG, Dickey PS, Kim JH, Robbins R, et al. Hypopituitarism associated with a hypothalamic CMV infection in a patient with AIDS. *Am J Med.* 1992;92(2):221-3.
 61. Milligan SA, Katz MS, Craven PC, Strandberg DA, Russell IJ, Becker RA. Toxoplasmosis presenting as panhypopituitarism in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med.* 1984;77(4):760-4.
 62. Mammi C, Calanchini M, Antelmi A, Cinti F, Rosano GM, Lenzi A, et al. Androgens and adipose tissue in males: a complex and reciprocal interplay. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:789653.
 63. Rochira V, Zirilli L, Orlando G, Santi D, Brigante G, Diazzi C, et al. Premature decline of serum total testosterone in HIV-infected men in the HAART-era. *PLoS One.* 2011;6(12):e28512.
 64. Zaid D, Greenman Y. Human Immunodeficiency Virus Infection and the Endocrine System. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019;34(2):95-105.
 65. Wittert G, Grossmann M. Obesity, type 2 diabetes, and testosterone in ageing men. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(6):1233-42.
 66. Yoshino Y, Koga I, Misu K, Seo K, Kitazawa T, Ota Y. The prevalence of low serum free testosterone and the short-term effect of anti-retroviral therapy in male Japanese treatment-naïve HIV patients. *J Infect Chemother.* 2019;25(4):318-21.
 67. Awodele O, Popoola TD, Idowu O, Bashua BM, Awolola NA, Okunowo WO. Investigations into the Risk of Reproductive Toxicity Following Exposure to Highly Active Anti-Retroviral Drugs in Rodents. *Tokai J Exp Clin Med.* 2018;43(2):54-63.
 68. Donovan B, Bodsworth NJ, Mulhall BP, Allen D. Gynaecomastia associated with saquinavir therapy. *Int J STD AIDS.* 1999;10(1):49-50.
 69. Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet.* 2014;383(9924):1250-63.
 70. Huang G, Travison T, Maggio M, Edwards RR, Basaria S. Effects of testosterone replacement on metabolic and inflammatory markers in men with opioid-induced androgen deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(2):232-8.
 71. Reddy RG, Aung T, Karavitaki N, Wass JA. Opioid induced hypogonadism. *BMJ.* 2010;341:c4462.
 72. Slama L, Jacobson LP, Li X, Palella FJ, Margolick JB, Kingsley LA, et al. Longitudinal Changes Over 10 Years in Free Testosterone Among HIV-Infected and HIV-Uninfected Men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71(1):57-64.
 73. Monroe AK, Dobs AS, Palella FJ, Kingsley LA, Witt MD, Brown TT. Morning free and total testosterone in HIV-infected men: implications for the assessment of hypogonadism. *AIDS Res Ther.* 2014;11(1):6.
 74. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S19-S40.
 75. Cobas R, Rodacki M, Giacaglia L, Calliari LE, Noronha R, Valerio C, et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes* 2023.

76. Geloneze B, Tambascia MA. [Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):208-15.
77. Raposo MA, Guimarães NS, Tupinambás U. Lipid Accumulation Product Index to Predict Metabolic Syndrome in People Living with HIV. *Clin Med Res.* 2020;18(4):120-5.
78. Caretta N, Facondo P, Mereu S, Delbarba A, Crepaldi MC, Vedovato M, et al. Cardiometabolic indices predict hypogonadism in male patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2023;46(3):599-608.
79. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3347-51.
80. Morley JE, Perry HM, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas.* 2006;53(4):424-9.
81. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism.* 2000;49(9):1239-42.
82. Mohamed O, Freundlich RE, Dakik HK, Grober ED, Najari B, Lipshultz LI, et al. The quantitative ADAM questionnaire: a new tool in quantifying the severity of hypogonadism. *Int J Impot Res.* 2010;22(1):20-4.
83. Gomes AR, Souteiro P, Silva CG, Sousa-Pinto B, Almeida F, Sarmiento A, et al. Prevalence of testosterone deficiency in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):628.
84. Lachâtre M, Pasquet A, Ajana F, Soudan B, Quertainmont Y, Lion G, et al. Hypogonadism: a neglected comorbidity in young and middle-aged HIV-positive men on effective combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2022;36(8):1061-71.
85. Rochira V, Diazi C, Santi D, Brigante G, Ansaloni A, Decaroli MC, et al. Low testosterone is associated with poor health status in men with human immunodeficiency virus infection: a retrospective study. *Andrology.* 2015;3(2):298-308.
86. Pezzaioli LC, Porcelli T, Delbarba A, Maffezzoni F, Focà E, Castelli F, et al. Impact of hypogonadism on bone mineral density and vertebral fractures in HIV-infected men. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(2):433-43.
87. Pezzaioli LC, Quiros-Roldan E, Paghera S, Porcelli T, Maffezzoni F, Delbarba A, et al. The importance of SHBG and calculated free testosterone for the diagnosis of symptomatic hypogonadism in HIV-infected men: a single-centre real-life experience. *Infection.* 2021;49(2):295-303.
88. Quiros-Roldan E, Porcelli T, Pezzaioli LC, Degli Antoni M, Paghera S, Properzi M, et al. Hypogonadism and liver fibrosis in HIV-infected patients. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(9):1971-9.
89. van Hulsteijn LT, Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, Ledoux S, Monteiro MP, et al. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(1):11-21.
90. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Dandona P. Hypogonadotropic Hypogonadism in Men With Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(7):1516-25.
91. Azu OO. Highly active antiretroviral therapy (HAART) and testicular morphology: current status and a case for a stereologic approach. *J Androl.* 2012;33(6):1130-42.
92. Dutta D, Sharma LK, Sharma N, Gadpayle AK, Anand A, Gaurav K, et al. Occurrence, patterns & predictors of hypogonadism in patients with HIV infection in India. *Indian J Med Res.* 2017;145(6):804-14.

93. Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, Amling CL, Wallace MR. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: diagnosis, pathogenesis, and management. *AIDS Patient Care STDS*. 2005;19(10):655-71.
94. Bernie AM, Scovell JM, Ramasamy R. Comparison of questionnaires used for screening and symptom identification in hypogonadal men. *Aging Male*. 2014;17(4):195-8.
95. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):694-701.
96. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
97. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920-2.
98. Motamed N, Khonsari MR, Rabiee B, Ajdarkosh H, Hemasi GR, Sohrabi MR, et al. Discriminatory Ability of Visceral Adiposity Index (VAI) in Diagnosis of Metabolic Syndrome: A Population Based Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(3):202-7.
99. Bijari M, Jangjoo S, Emami N, Raji S, Mottaghi M, Moallem R, et al. The Accuracy of Visceral Adiposity Index for the Screening of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:6684627.
100. Shin KA, Kim YJ. Usefulness Of Surrogate Markers Of Body Fat Distribution For Predicting Metabolic Syndrome In Middle-Aged And Older Korean Populations. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2251-9.
101. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
102. Du T, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:146.
103. Wu S, Wu Y, Fang L, Zhao J, Cai Y, Xia W. A negative association between triglyceride glucose-body mass index and testosterone in adult males: a cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1187212.
104. Guimarães MMM, Greco DB, Moreira AN, Guimarães NS, Freire CMV, Rohlfs BG, et al. Lipid accumulation product index in HIV-infected patients: a marker of cardiovascular risk. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(3):171-6.
105. Son DH, Lee HS, Lee YJ, Lee JH, Han JH. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(3):596-604.
106. Pivonello R, Menafra D, Riccio E, Garifalos F, Mazzella M, de Angelis C, et al. Metabolic Disorders and Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:345.
107. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Melani C, Balzi D, Sforza A, et al. Body mass index regulates hypogonadism-associated CV risk: results from a cohort of subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2011;8(7):2098-105.

8-ANEXOS

Anexo 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº Registro COEP: 47122521.3.0000.5149

Título do Projeto: Hipogonadismo em pacientes com HIV: prevalência, perfil clínico e metabólico

Pesquisadores:

A equipe de pesquisadores é composta pelos seguintes profissionais: Dra. Letícia Ferreira Gontijo Silveira (coordenadora da pesquisa), Dr. Unai Tupinambás, Dr Felipe Leão, Dra Milena Guimarães e Dr Mateus Westin.

Objetivo do estudo:

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário em uma pesquisa sobre o hipogonadismo em pessoas vivendo com HIV. Este projeto está sendo proposto porque pessoas vivendo com HIV frequentemente apresentam deficiência do hormônio testosterona, podendo causar problemas sexuais, queda de energia e desânimo. Esse problema é chamado de hipogonadismo. Porém há poucos estudos no Brasil e no mundo mostrando qual a porcentagem de indivíduos vivendo com HIV desenvolve hipogonadismo, assim como a sua causa. O objetivo desse trabalho é estudar, em uma população brasileira, a porcentagem de pessoas vivendo com HIV que apresentam hipogonadismo, como essas pessoas se sentem e tentar entender porque algumas pessoas apresentam esse problema e outras não.

Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão de participar deve ser sua. Leia com cuidado as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se você não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você. Se você concordar em participar, basta preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Se você tiver alguma dúvida pode esclarecê-la com o responsável da pesquisa.

Procedimentos:

Ao concordar em participar da pesquisa, você responderá a um questionário contendo 10 perguntas simples de resposta sim ou não sobre sintomas sugestivos de deficiência de testosterona (sexuais e de bem-estar geral). Você não receberá nenhum tipo de medicação. Serão pedidos alguns exames de sangue no dia da sua consulta de rotina, e os pesquisadores checarão os resultados desses exames pelo sistema online do Hospital das Clínicas. Caso seus exames estejam alterados, e você for diagnosticado com testosterona baixa, você será encaminhado para continuar o tratamento no ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas, sem nenhum custo. A coleta será realizada com material estéril, descartável e por pessoas treinadas. Pedimos a sua autorização para a coleta, o depósito, o armazenamento, a utilização e descarte da amostra de sangue colhido. O material colhido será devidamente etiquetado e utilizado somente para os propósitos dessa pesquisa. Precisaremos também checar alguns dados do seu histórico no seu prontuário médico, como data de diagnóstico, tratamentos já realizados e histórico de outras doenças. Ao participar da pesquisa, você autoriza a consulta de informações contidas no seu prontuário médico, como problemas de saúde e exames antigos e medicamentos que você já usou anteriormente.

Riscos:

Se você aceitar participar da pesquisa, os riscos envolvidos são apenas o desconforto habitual de um exame de sangue de rotina (desconforto transitório, como hematomas e pequenas inflamações) e a possibilidade de você se sentir constrangido ao responder o questionário proposto. Porém se você não se sentir confortável em continuar, pode desistir a qualquer momento.

Benefícios:

Você pode não se beneficiar diretamente de participar desse estudo. Por outro lado, se você for diagnosticado com hipogonadismo, poderá iniciar prontamente o acompanhamento específico para esse problema no ambulatório de Endocrinologia. Além disso, as informações obtidas nos auxiliarão a melhor compreender o perfil dessa doença em pessoas com HIV permitindo com que mais pacientes sejam diagnosticados e tratados.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Confidencialidade e direitos legais:

A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que você é atendido. Você não terá qualquer tipo de despesa e nem remuneração financeira por estar participando da pesquisa. No entanto, se houver qualquer dano decorrente da pesquisa você terá direito a indenização, conforme previsto em lei.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no Laboratório de Pesquisas em Endocrinologia, e a outra será fornecida a você. Os dados, materiais e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos nas salas 151-153 da Faculdade de Medicina da UFMG e após esse tempo serão destruídos. Todos os dados dessa pesquisa são confidenciais e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Cada participante receberá um código garantindo confidencialidade de sua identidade. Caso você queira, os resultados obtidos pela pesquisa, a partir de seu material biológico, estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “Hipogonadismo em pacientes com HIV: prevalência, perfil clínico e metabólico”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Se no transcorrer da pesquisa tiver alguma dúvida, ou por qualquer outro motivo necessitar de orientações, poderá procurar um dos pesquisadores, Dra. Letícia Ferreira Gontijo Silveira, (31) 3241 4466, email:leticiafgs@ufmg.br, Dr. Felipe Leão (31) 9789 9904. O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar - Sala 2005 – Campus Pampulha – Belo Horizonte, 31270-901; telefax (31) 3409-4592; endereço eletrônico: coep@prpq.ufmg.br – poderá ser contatado a qualquer momento para esclarecimento em caso de dúvidas éticas no projeto. Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Nome completo do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Nome completo do Pesquisador Responsável: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20____

Anexo 2 - FICHA DE CADASTRO - PROJETO: Hipogonadismo em pacientes com HIV: prevalência, perfil clínico e metabólico

A. Informações iniciais:

Nome completo: _____

Telefone celular (anotar DDD): _____

Data de entrevista: _____

Prontuário: _____

Data nascimento: _____

Idade (na data da entrevista): _____

Orientação sexual:

Heterossexual Homossexual Bissexual Assexual Outro

Escolaridade

Ensino fundamental incompleto ou abaixo. Ensino fundamental completo

Ensino médio completo. Ensino superior completo

Pós-graduação completa ou acima

Data de diagnóstico (anotar ano): _____

Data de início da TAVR (anotar ano): _____

Doença definidora: _____

Outros medicamentos além da TAVR? Sim Não

(se sim, anotar quais): _____

HP de lesões testiculares: Sim Não

(se sim, anotar data): _____

B. Comorbidades

- HAS Sim Não

- DM Sim Não

- Doenças cardiovasculares (outras) Sim Não

(Ex: arritmia, valvopatia, insuficiência cardíaca, doença coronariana, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, doença cardíaca reumática, miocardite)

- Doenças respiratórias. Sim Não

(Ex: asma, DPOC, outros - especificar: _____).

- Doenças neurológicas ou psiquiátricas. Sim Não

(Ex: ansiedade, depressão, transtorno bipolar, epilepsia, Alzheimer, Parkinson, encefalopatia crônica, mielopatia.)

- Doenças gastrointestinais. Sim Não

(Ex: esofagite, diarreia crônica, pancreatite, úlceras intestinais, tumores.)

- Doença renal. Sim Não

(Ex: glomerulonefrite, infecção renal crônica.)

- Outros. Sim Não

(Especificar: _____).

C. Escore ADAM (androgen deficiency in the aging male)

Se o paciente responder SIM à pergunta 1 ou à 7 OU se responder SIM a mais de 3 perguntas, o resultado é positivo e é provável que este apresente baixo nível de testosterona).

D. Exame físico (na data da 1ª entrevista):

Peso: / Altura: / IMC:

Circunferência abdominal

Pressão arterial

Ectoscopia

Lipodistrofia: () Sim () Não

Acantose nigricans: () Sim () Não

Outros: () Sim () Não (especificar: _____).

Informações adicionais: _____

E. Histórico de tratamento:

Histórico da TARV	Início	Fim	Tempo total (não preencher na entrevista)
TDF/3TC/DTG			
TDF/3TC/EFV			
TDF/3TC/RAL			
TDF/3TC/ATV			
TDF/3TC/LPV			

F. Exames laboratoriais:

Nadir CD4: Data da coleta (__ / __ / __) // Valor: _____

1ª carga viral (CV) do HIV: Data da coleta (__ / __ / __) // Valor: _____

G. Exames laboratoriais (solicitados durante 1ª entrevista):

Data da coleta: Data da coleta (__ / __ / __)

Glicemia de jejum: _____

HbA1c: _____

Insulina: _____

Col. total: _____ / LDL-c: _____ / HDL-c: _____ / Triglicérides: _____

TSH: _____ / T4 livre: _____

Albumina: _____

Hb: _____ / Ht: _____ / VCM: _____ / HCM: _____ / CHCM: _____ / RDW: _____

Leucócitos totais: : _____ / Plaquetas totais: _____

Testosterona total: _____ / Testosterona livre: _____ / SHBG: _____

CD4: _____ / Carga viral (CV): _____

Anexo 3 – QUESTIONARIO ADAM (*Androgen Deficiency in the Aging Male*)

1- Você perdeu desejo sexual?

2- Você sente falta de energia?

3- Você notou diminuição da sua força física ou resistência?

4- Você notou que a sua altura vem diminuindo?

5- Você notou que vem perdendo a alegria de viver?

6- Você tem estado triste ou angustiado?

7- Suas ereções estão menos rígidas?

8- Você notou que recentemente vem piorando a sua capacidade de praticar esportes?

9- Você tem adormecido logo após o jantar?

10- Sua capacidade para trabalhar tem piorado recentemente?

AValiação: Positivo: SIM à pergunta 1 ou à 7 OU SIM a mais de 3 perguntas.