

A PERCEPÇÃO CLÍNICA DO ENDOCRINOLOGISTA NA FISIOPATOLOGIA DOS DISTÚRBIOS HIPOFISÁRIO RELACIONADOS AO HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

THE ENDOCRINOLOGIST'S CLINICAL PERCEPTION OF THE PATHOPHYSIOLOGY OF PITUITARY DISORDERS RELATED TO HYPOGONADOTROPHIC HYPOGONADISM

Pedro Paulo Cardoso Viana¹

RESUMO: A fertilidade é determinada pela regulação do eixo hipotalâmico hipofisário coordenada pela regulação da síntese e liberação de hormônios, com as quais determina a produção de testosterona, e gonadotrofinas desencadeando o início da puberdade. São mediadores hormonais neuroendócrinos na qual secretam em condições normais a gonadotrofina para estimular o amadurecimento gonadal. Quando há uma inativação e desregulação do sistema endócrino cursando com perturbação deste eixo. Levando por sua vez as correlações clínicas do hipogonadismo hipogonadotrófico. Uma condição rara de etiologia congênita de origem primária, de origem testicular, e secundário pela falha do hipotálamo em produzir o hormônio cursando com o retardo ou ausência no aparecimento da puberdade, ou em decorrências de patologias autoimunes. Ocorrendo em decorrência no processo de falência deste eixo, e posteriormente da função gonadal e da secreção gonadotrófica, os indivíduos afetados por essa condição possuem insuficiência de andrógenos e testosterona sérica, além de baixos níveis de esteroides sexuais e globulina ligadora de hormônios sexuais. Para melhor conduta clínica é necessário realizar dosagens de testosterona e estrogênio e conseqüentemente a realização de terapias de reposição hormonal com doses ajustadas para induzir a maturação sexual e o início do marco puberal. **Objetivo:** A finalidade desse estudo é entender as possíveis etiologias da perturbação do eixo hipotalâmico hipofisário e as causas da falha na secreção de gonadotrofina levantando hipóteses nas possíveis condutas terapêuticas. **Metodologia:** Foram utilizados artigos em língua portuguesa nos anos de 2012 a 2022, disponibilizados nas seguintes fontes de dados: google acadêmico e Scielo e Pubmed. Nesses artigos os autores foram unânimes em demonstrar que a principal manifestação dessa patologia é associada a distúrbios perturbatórios gonadal. e a conduta de reposição hormonal tem sido eficaz na preservação da reprodução.

Palavra-chave: Endocrinologia. hipogonadismo hipogonadotrófico. eixo-hipotálamo-hipófise-gonadal. Testosterona. Puberdade. Criptoquirdismo.

¹Graduando da UNILS.

ABSTRACT: Fertility is determined by the regulation of the pituitary hypothalamic axis coordinated by the regulation of the synthesis and release hormones, with it determines the production testosterone, and gonadotropins triggering the onset puberty. They are neuroendocrine hormone mediators which under normal conditions secrete gonadotropin to stimulate gonadal maturation. When there is an inactivation and deregulation the endocrine system, causing disturbance of this axis. leading in turn to the clinical correlations hypogonadotropic hypogonadism. A rare conditions congenital etiology primary origin, the testicles, and secondary by the failure of the hypothalamus to produce the hormones coursing with the delay or absence in the onset puberty, or due to autoimmune pathologies. Occurring as a result of the process failure this axis, and subsequently gonadal function and gonadotrophic distress, individuals hospitalized for this conditions have manifestations of androgens and serum testosterone, in addition to levels sex steroids and hormone-binding globulin. For a better clinical conduct, it is necessary to perform testosterone and estrogen dosages and, consequently hormone replacement therapy with adjusted doses to induce sexual control and the onset of the pubertal milestone. Objective: The purpose this study is to understand the possible etiologies the disturbance pituitary hypothalamic axis and the causes of the failure in occurrence of gonadotropin raising hypotheses in the possible treated conducts. Methodology: Articles in portuguese were used in the years 2012 to 2022, available in the following data sources: academic google and Scielo and Pubmed. In these articles, the authors were unanimous in demonstrating that the main manifestation of this pathology is associated with disturbing gonadal disorders. and hormone replacement therapy has been effective in preserving reproduction.

Keyword: Endocrinology. hypogonadotropic hypogonadism. hypothalamus-pituitary-gonadal axis. Testosterone. Puberty. Cryptocurdism.

INTRODUÇÃO

A estimulação e secreção hormonal pelas glândulas está relacionada com um conjunto de eixos específicos que fazem parte do sistema nervoso central e endócrinos, em glândulas específicas, e é mediada por neurônios em pontos como as glândulas tireóides e as paratireóides que são pequenas glândulas lobulares que estimula a secreção e reabsorção do cálcio e calcitonina na indução da massa óssea e regula a concentração de cálcio na corrente sanguínea, e atuam nas glândulas tireóides e paratireóides que são estruturas lobulares que secretam o hormônio estimulador tireoideano, e secretam o hormônio paratireoideano, que tem como função reduzir os níveis de cálcio e calcitonina pelos rins.

A glandula pineal é encontrada na parte central do encéfalo e tem a função de produzir a serotonina regulando os ciclos circadiano de sono e vigília. As suprarrenais por sua vês realizam a secreção da vasopressina ou antidiurético pela adrenal, que induz o equilíbrio eletrolítico no controle de água e sais, atuando nos néfrons absorvendo a água, e liberação de aldosterona que retém o potássio e o sódio pelos rins, estimulando a produção da angiotensina que aumenta a pressão arterial, participando do sistema renina-angiotensina-aldosterona na qual a renina circulante que leva a retenção hídrica com aumento da pressão arterial e participa da redução da concentração de sais nos néfrons, interage ao fator angiotensinogênico que se liga a enzima conversora de angiotensina (ECA), atuando na síntese da angiotensina I e II, ligando se ao receptor de angiotensina I e II, a angiotensina II é considerado um hipertensor que aumenta o débito cardíaco com maior volume sanguíneo. Quando a aldosterona é estimulada pela hipófise ocorre a

retenção do sódio e potássio pelas glândulas suprarrenais, As glândulas suprarrenais têm a função de estimular a produção de eritropoetina responsável pelo processo de eritropoiese, regula os níveis de sódio e potássio e estimula a secreção de adrenalina e noradrenalina que age em situações de estresse, ele é estimulado pela hipófise para liberar o adrenocorticotrófico sintetizando o cortisol e a corticosterona.

A fertilidade é determinada pela regulação do eixo hipotalâmico hipofisário, que regula a síntese e a liberação de hormônios, que determina os processos ovulatórios, a menstruação, e a regularidade dos ciclos, além da produção de testosterona, que induz a espermiogênese e demais hormônios como estrogênios e progesterona que desencadeia o início da puberdade, estes trabalham em conjunto para o processo da reprodução, determinados por mediadores hormonais que secretam em condições normais gonadotrofina para a estimulação do amadurecimento gonadal.

O sistema endócrino atua de maneira integrada com a regulação e o equilíbrio hormonal juntamente com o sistema nervoso, atuando como um sistema de secreção e liberação de hormônios pelas glândulas, esse por sua vez exerce função em uma célula alvo próximas ou distantes das glândulas endócrinas, uma interação neuroendócrina é a glândula suprarrenal localizada acima dos rins, que age como uma glândula e um gânglio pós-ganglionar. Contudo esse processo é realizado com a junção do sistema neuroendócrino entre o sistema nervoso central e autônomo que são secretados por neurônios circulantes.

Em conjunto ao eixo endócrino, os neurônios neuroendócrinos hipotalâmicos secretam hormônios de liberação que estimulam ou inibem a produção e secreção de hormônios tróficos da glândula hipófise, que estes por sua vez estimulam a produção e a secreção de hormônios das glândulas endócrinas periféricas, no entanto o aumento da liberação de hormônios determina a redução de estímulo aos níveis anteriores, e a função do hipotálamo é regulada por meio de sinais de impulsos neurais, impulsionado por neurotransmissores.

A formação dos hormônios ocorre em células específicas, que são denominadas glândulas endócrinas, muitos hormônios proteicos que incluem o hormônio do crescimento, da paratireoide, prolactina, ocitocina são produzidos em determinadas células pela síntese proteica, que se inicia em glândulas como as suprarrenais. Os hormônios que são produzidos nos tecidos promovem atividade em um tecido alvo distante do ponto de secreção e vai para a corrente sanguínea com uma proteína plasmática, atuando após a secreção ou na própria célula secretora.

Por sua vez a taxa hormonal exerce função circadiana na qual os seus níveis plasmáticos oscilam durante o dia, que regulam a secreção, que exerce um controle e a integração pelo sistema nervoso central, mediado pelo controle direto da liberação hormonal endócrina através dos neurotransmissores, atuando na regulação da liberação endócrina periférica, esse controle de hormônio pelos neurônios é regulado pela glândula suprarrenal que se torna o gânglio simpático. A liberação de acetilcolina das terminações nervosas simpáticas pré ganglionares da medula suprarrenal e adrenalina na corrente sanguínea.

A liberação hormonal por uma glândula endócrina é controlada por outro hormônio, que consiste na estimulação da liberação hormonal trófica liberados pela adenohipofise. A regulação da liberação de glicocorticoides pelo hormônio adrenocorticotrófico que estimula a produção do cortisol, este realiza o controle da liberação hormonal, que também podem suprimir a liberação de outro hormônio como inibição do hormônio do crescimento pela somatostatina, para o constante equilíbrio dos hormônios é importante o compartilhamento do eixo hipotálamo-hipofisário.

Esses hormônios são liberados por duas glândulas que estão localizadas na parte anterior e posterior do cérebro. A hipófise é uma glândula mestra que possui a capacidade de liberar hormônios e está conectada a uma estrutura nervosa denominada hipotálamo que controla as secreções hipofisárias, sendo divididas em neurohipofise que é constituída por terminações axonais de neurônios e corpos celulares presentes no hipotálamo. E adenohipofise possui uma porção glandular, produzindo hormonas por neurônios hipotalâmicos e são secretados para estimular a secreção glandular e esta será lançada na corrente sanguínea.

A neurohipófise ou hipófise anterior possui a função de realizar a secreção e o armazenamento de hormonas, sua origem se deriva de um prolongamento do hipotálamo, composta por tecido nervoso e é uma extensão do encéfalo. Possuindo origem embriológica da placa neural na qual ocorre uma invaginação no assoalho do diencéfalo originando um infundíbulo.

Essas glândulas são compostas por uma parte epitelial a adenohipofise ou lobo anterior, é constituída por uma cápsula de tecido conjuntivo com redes de fibras que tem como função secretar hormônios como a testosterona e estradiol, essas secreções hipofisárias são controladas por sinais hormonais e nervosos do hipotálamo, essa secreção é efetuada na hipófise e por sinais neurais. A secreção é controlada por hormônios estimuladores e inibidores pelo hipotálamo. O eixo endócrino é composto por três tipos de células endócrinas: os neurônios hipotalâmicos, células da glândula pituitária anterior, glândulas endócrinas periféricas.

O neurônio hipotalâmico são responsáveis por liberar hormônios hipotalâmicos pela secreção de hormônios pituitários, este por sua vez são sintetizados e secretados de forma pulsátil como as gonadotrofinas. A neurohipofise é composta por células da glia que é encontrada no sistema nervoso central, e sintetizam suas secreções pelo hipotálamo, até as terminações nervosas dos axônios, na qual esses hormônios são estimulados pelo sistema porta hipofisário que possui rede de capilares sanguíneos conectando a adenohipofise ao hipotálamo e se originam das artérias hipofisárias anteriores. No eixo hipotalâmico hipofisário há conexão de neurônios e axônios da hipófise que secretam antidiuréticos e ocitocina, e esta possui as células gonadotróficas e tireotróficas em sua porção glandular.

Anatomicamente o hipotálamo é constituído por estruturas hipotalâmicas como o quiasma óptico, o túber cinéreo e o sulco hipotalâmico que conectam ao infundíbulo hipofisário, além disso está composta pela substância cinzenta, e sua função é a regulação do sistema endócrino, esse órgão pequeno do tamanho de uma noz, sintetizam e secretam diversos hormônios que é estimulado pela ação da junção neuroendócrina associada a uma rede de neurônios e axônios especializados, que são enviados para a porção da hipófise e estimula as gônadas, na produção das gonadotrofina e testosterona, portanto essa indução é crucial para manter a homeostase.

O hipotálamo é uma porção do diencéfalo na porção abaixo do corpo caloso que conecta o epitélamo, e o tálamo e acima da hipófise anterior e posterior, sendo constituída pela adenohipófise que faz junção com o sistema nervoso autônomo e límbico e participam da secreção de hormonas através de sinapses que é transportados pela neurohipófise. A adeno hipófise que é uma extensão do encéfalo liberando hormônios pelos capilares sanguíneos, e é secretado pelo hipotálamo porção do sistema nervoso central, as sinapses é enviada para a hipófise parte do sistema endócrino, formando a junção neuroendócrina que induz a secreção de outras glândulas anexas.

A hipófise é composta por uma parte epitelial a adenohipofise ou lobo anterior, é constituída por uma cápsula de tecido conjuntivo com redes de fibras que tem como função secretar hormônios como a testosterona e estradiol, essas secreções hipofisárias são

controladas por sinais hormonais e nervosos do hipotálamo, essa secreção é efetuada na hipófise e por sinais neurais pela neurohipófise.

a secreção da adenohipófise é controlada por hormônios estimuladores e é inibida pelo hipotálamo, o eixo endócrino é composto por três tipos de células endócrinas: os neurônios hipotalâmicos, células da glândula pituitária anterior, glândulas endócrinas periféricas. A neurohipófise armazena a secreção e são responsáveis pela produção de ocitocina que estimulam as contrações da musculatura uterina que estimulam a saída do leite na amamentação após a produção de prolactina que faz a excreção do leite. Com a constante regulação da hipófise e do hipotálamo, e a secreção correta de hormônios que estimulam as gônadas e outras glândulas permite a manutenção da homeostase corporal.

A glândula pituitária junto com o hipotálamo é responsável pela secreção de gonadotrofina para a maturação das gônadas, além da secreção de folículo estimulante e luteinizante produzindo testosterona e maior pico em resposta a produção e secreção de hormônio luteinizante, além de produzir o hormônio do crescimento (GnRH), a glândula hipofisária está ligada ao sistema nervoso central que continua com o infundíbulo composta por uma parte óssea, a sela túrcica e envolvida pela dura-máter, encontrando com a uma estrutura óssea a sela túrcica do osso esfenoide. O neurônio hipotalâmico é responsável pela liberação de hormônios estimuladores hipotalâmicos pela secreção de hormônios pituitários, sendo secretado de forma pulsátil.

Os hormônios da adenohipófise incluem o hormônio do crescimento humano (somatotrofina), a secreção desse hormônio é mais elevada na primeira fase do sono, outro hormônio adenohipofisário que secreta hormônios que incentivam a secreção de outras glândulas, incluem hormônio estimulante da tireoide, que induz e estimula a liberação de T₃ e T₄, hormônio estimulante das adrenais ou adrenocorticotrófico, que estimulam a secreção do córtex suprarrenal, hormônios luteinizantes, que estimulam, secretam e libera estrogênio e progesterona pelos ovários e testosterona pelos testículos, hormônio folículo estimulante que estimulam o processo de ovulação, e hormônio do crescimento que são liberados na corrente sanguínea.

Os hormônios neurohipofisários são estimulados e secretados através de terminações nervosas pelo hipotálamo e secretam o hormônio antidiurético, ocitocina e vasopressina. Esses hormônios quando são liberados são sinalizados através de impulsos nervosos e absorvido pelos capilares sanguíneos. Um dos hormônios importantes para o início da puberdade é a testosterona que é secretada no período intrauterino e neonatal e com maior pico na adolescência. O hormônio testosterona é sintetizado através do colesterol pelas enzimas nas células de Leyding localizada no testículo maduro.

A neurohipófise possui a porção posterior que é uma estrutura neuroendócrina com axônios que não possui bainha de mielina e é constituído pelo infundíbulo formado por vários axônios que formam o eixo hipotálamo-hipófise e secretam os neuro-hormônios e controla a adenohipófise, e o lobo neural que possui uma vasta rede de neurônios e axônios terminais que são neurosecretores, possui os pituicitos que reveste os axônios, os hormônios do hipotálamo são secretados e enviados pelos axônios do hipotálamo até a hipófise posterior e junto a esses axônios formam o eixo hipotálamo-hipofisário que possuem os vasos sanguíneos facilitando a secreção pela corrente sanguínea.

A secreção testicular de testosterona é regulada pelo hormônio luteinizante pela glândula pituitária estimulando a esteroidogênese pelas células de Leyding, o hormônio do crescimento (GnRH) secretado pelo hipotálamo controla a secreção do hormônio luteinizante e a testosterona, inibindo a secreção de GnRH que é o hormônio liberador de gonadotrofina, que está influenciada com o período da puberdade que se inicia entre oito e catorze anos com o aparecimento do broto mamário nas meninas e crescimento testicular

nos meninos, continuando com o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e o estirão puberal.

A maturação e a liberação de hormônios gonadotróficos que incluem a testosterona, progesterona, estradiol, folículo estimulante e luteinizante que induz o amadurecimento das gônadas tem seu pico maior na entrada da puberdade, que se inicia com o desenvolvimento dos caracteres sexuais primários e secundários, durante a infância há uma baixa dosagem dos esteroides sexuais que interagem com receptores andrógenos e estrógenos na maturação das gônadas, e no início do período puberal as glândulas adrenais começam a secretar os andrógenos e mais tarde a um aumentada secreção de andrógenos suprarrenais.

Posteriormente inicia a ativação do eixo hipotálamo-hipofisário aumentando a secreção de hormônios liberador de gonadotrofina, folículo estimulante e luteinizante aumentando os esteroides sexuais para a secreção de testosterona e estrógenos. A pubarca se difere em período pré púbere e púbere na qual ocorre o período de estirão, nas meninas ocorrerá o crescimento e amadurecimento das mamas, na fase pré puberal não há a presença do broto mamário, no período puberal ocorre a formação do broto e do botão mamário, crescimento da mama e da aréola até ficar uma mama desenvolvida. Posteriormente ocorre o amadurecimento da região genital e aparecimento dos pelos pubianos.

Conseqüentemente a essa estimulação e secreção hormonal do início da puberdade com a liberação de estrógeno e progesterona escretado pela hipofise, é liberado na corrente sanguínea favorecendo o crescimento e amadurecimento dos foliculos ovarianos e a produção do corpo lúteo pelo hormônio luteinizante e folículo estimulante, desencadeando o processo da ovulação e a telarcaou menarca que é a primeira menstruação que ocorre quando há a descamação do endometrio e o rompimento dos vasos sanguíneos, e esse fluido é eliminado pelo canal vaginal. Essas modificações são estimuladas por estrogênios que reagem ao estímulo dos ovários.

Na puberdade masculina a glândula hipofisária secreta o hormônio testosterona que estimulamos testículos este sendo principalmente responsável pelo estirão puberal no início da adolescência, que estimulam o crescimento ósseo pelos condrócitos e dos músculos com rápido ganho de massa muscular, e o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários que incluem o engrossamento da voz, que é desencadeado pelo hormônio do crescimento. A testosterona irá atuar estimulando a maturação testicular, portanto haverá crescimento e aumento no volume dos testículos com cerca de 2,5cm de comprimento, e maturação da bolsa escrotal.

A puberdade masculina inicia-se por volta dos nove e quatorze anos inicialmente começam o crescimento e aumento no volume dos testículos, com cerca de 2,5 cm que possui importante papel na formação e armazenamento dos espermatozoides. Processo que ocorre pelos níveis aumentados de testosterona. Sua medida maior equivale a quatro centímetros, crescimento da bolsa escrotal que possui pele fina e de coloração avermelhada há também o crescimento do pênis que crescem em diâmetro e estrutura e por fim ocorre o desenvolvimento da glândula. Após seis a doze meses começa o crescimento dos pelos pubianos, que no começo são lisos e fininhos e vão engrossando e ficando mais escuros, na fase de maturação o estágio I e II compreende ao período puberal.

O estágio de Tanner é uma avaliação da maturação sexual e puberal, sendo que o estágio I corresponde a fase impúbere e o estágio V a fase pós puberal, por fim os estágios II, III, IV são característicos do período puberal. Em suas fases: Os pelos pubianos e escroto infantis, aumento inicial do volume testicular, a pele escrotal muda de textura tornando-se avermelhada, aumento peniano mínimo ou ausente, crescimento peniano em comprimento, além aumento dos testículos e escroto, crescimento dos pelos pubianos mais

escuros e grosseiros, crescimento peniano em diâmetro e desenvolvimento da glândula, e por fim genitália adulta.

Com relação aos pelos pubianos o desenvolvimento se caracteriza por: Ausência de pelos, aparecimento de pelos longos e finos, levemente pigmentados e liso na base peniana, pelos grossos escuros e encaracolados e em maior quantidade espalhando pela região pubiana, pelos recobrimo aregião púbica, pelos semelhantes à dos adultos, extensão dos pelos na região púbica. O aumento do volume dos testículos se refere ao o início de maturação sexual, caracterizando-se por um comprimento testicular igual a 2,5cm então quando inicia a puberdade o volume testicular é maior que 3ml, o volume normal do testículo na pré puberdade é de 3 a 4ml, no período da puberdade de 4 a 15ml, e a primeira ejaculação ocorre com um volume testicular de 10 a 12ml.

de Leydig aumentando o fluxo sanguíneo testicular. Ela tem a função de produção dos espermatozoides pela síntese de LH, que favorece o amadurecimento dos testículos que se iniciam no epidídimo. No interior dos testículos são encontrados os túbulos seminíferos que são finos e enovelados que produzem as espermatogônias e posteriormente originam os espermatócitos I e II transformando em espermátides que passam por fases de maturação, e se transformam em espermiogênese originando os espermatozóides e ao amadurecem são liberado na luz dos túbulos seminíferos.

Para o equilíbrio da ativação do período da puberdade é necessário um constante eixo hipotalâmico-hipofisário agindo sobre as gônadas, alguns distúrbios endócrinos inativam a secreção pela hipófise e conseqüentemente o não encaminhamento da excreção para o hipotálamo, na qual não haverá a indução espontânea da puberdade. E a posteriormente a incompleta maturação sexual e a inativação de gonadotrofina que age sobre a neurohipófise, ou ocorre uma hiperestimulação pelas glândulas hipofisária, e alterações excessivas da secreção de LH, FSH por uma secreção excessiva que culminam na resistência do sistema porta hipofisário, que caracteriza com o início precoce no período da puberdade e concomitantemente atuam na maturação acelerada do período pubertário.

A progesterona é secretada pela hipófise e é estimulada pelos ovários e atuam na preparação endometrial para o período menstrual, e preparando as glândulas mamárias para produção láctea, durante o ciclo ela é produzida pelo corpo lúteo que é uma glândula endócrina secretora de estradiol, que sintetizam e secretam a progesterona na circulação. Após o período ovulatório há invasão de fibroblastos, células musculares e granulosa que sofrem hiperplasia e hipertrofia. A estimulação de estradiol favorece o amadurecimento do endométrio e das glândulas que estão associadas a síntese e espessamento do muco cervical, e é produzido pela teca granulosa dos ovários pela estimulação de luteinizante e folículo estimulante, que regulam o crescimento folicular. A secreção de luteinizante é responsável por sintetização de colesterol, estimulando as células teca dos folículos na produção de androgênios elevando a concentração de estradiol e posteriormente favorece a maturação dos marcos púberes.

períodos da maturação durante a puberdade, que irão reduzir as quantidades de folículo estimulante e luteinizante e quantos eles estão baixos podem causar fragilidades ósseas, e perda da função dos osteoclastos em produzir um novo osso, ocasionado osteopenia, pouca massa óssea promovendo a ineficiência da absorção do cálcio.

Nesse processo as glândulas sudoríparas aumentam produzindo o suor em excesso, durante a puberdade feminina há o alargamento da cintura pélvica, e o crescimento dos pelos pubianos na região genital pela ativação das glândulas adrenais que inicia a produção de androgênios, com aceleração das fases I. e II de Tanner apresentando aparecimento esparsos de pelos longos e finos e encaracolados ao redor dos grandes lábios, em seguida pelos mais escuros ao longo e ásperos sobre o púbis, pelos recobrimo o púbis e

a virilha, esses são pelos mais espessos e escuros que estão em toda a extensão genital. Nas mamas o crescimento se dá com o aparecimento das papilas mamárias, coincidindo com o crescimento do broto mamário, com pequena elevação das mamas, e saliência na auréola, na sequência há o crescimento da mama e da auréola, aumento e projeção da auréola e da papila mamária, e continua elevação papila, e elevação das glândulas mamárias. Com a evolução do período púbere há elevação dos índices de GnRH que promovem o estirão de crescimento pubertário acelerado, e elevação do estradiol pelos ovários pela sensibilidade do eixo hipotalâmico que age sobre as gônadas.

Em casos de disfunção da maturação sexual, devido a inativação do eixo hipotalâmico, e inibição da secreção pulsátil de gonadotrofina pelas gônadas, as fases subsequentes como pubarca, telarca e menarca podem ser inativadas retardando o estímulo da puberdade com isso o tecido mamário não cresce, e conseqüentemente está associada a ineficiência da secreção de progesterona e estrogênio, na qual a mama apresentará apenas com o broto mamário, amenorréia primária, pela inibição de FSH e LH, que impede a secreção do corpo lúteo pelo ovário, anovulação e conseqüentemente a ausência da ocorrência de ciclos menstruais, ausência de pelos pubianos, ou apenas pequenos pelos macios que recobre a região dos pequenos lábios, além de hiperestimulação de androgênios e redução dos níveis de progesterona caracterizando ovários policísticos cuja característica é o aparecimento de cistos nos ovários, e irregularidade nos ciclos menstruais, a endometriose que é estrogênio-dependente com maior quantidade de receptores estrogênicos sua fisiopatologia é quando o tecido do endométrio cresce fora do revestimento uterino. Aparentam também com a extrema estimulação da hipófise em secretar a prolactina características clínicas que cursam com hiperprolactinemia, que é responsável pelo aumento das glândulas mamárias na puberdade, e para produzir o leite ofertado durante a lactação, com esse distúrbio ocorre uma elevação dos níveis de prolactina sérica, considerado em níveis elevados valores superiores a 200ng/ml.

Turner, quando há apenas um cromossomo X, na qual a incapacidade de entrar na puberdade, apresentando ovários hipotróficos, amenorréia, ou ciclos menstruais irregulares e com fluxos intensos, menopausa precoce, mamas pequenas e imaturas apenas em estágio I e II, mamilos afastados, redução do crescimento, em conjunto a níveis reduzidos de progesterona <20pg/ml e estrogênio em dosagem <10ng/ml. Contudo o rastreamento e intervenção, é imprescindível na preservação da reprodução, e no início da maturidade puberal.

Com o avançar do período da puberdade, na fase púbere ocorre crescimento da bolsa escrotal que possui pele fina e de coloração avermelhada, há também o crescimento do pênis que crescem em diâmetro e comprimento e por fim ocorre o desenvolvimento da glândula, na sequência maturação dos pelos pubianos após seis a doze meses começa o crescimento dos pelos pubianos, que no começo são lisos e fininhos e vão engrossando e ficando mais escuros. E os pelos pubianos o desenvolvimento se caracteriza por aparecimento de pelos longos e finos, levemente pigmentados e liso na base peniana, pelos grossos escuros e encaracolados e em maior quantidade espalhando pela região pubiana, pelos recobrando a região púbica.

METODOLOGIA

O presente estudo será concedido pela utilização de artigos em língua portuguesa, publicados nos intervalos de 2013 a 2023, disponibilizados de forma íntegra em fontes como google acadêmico e Scielo e Pubmed, com o intuito de observar os critérios de avaliação das dosagens de testosterona sérica e gonadotrofina nos indivíduos com distúrbios

perturbatórios da hipófise e hipotálamo, entendendo como ocorre o processo de liberação hormonal de testosterona e estrogênio e em uma possível insuficiência na secreção de gonadotrofinas ocasionam retardo ou ausência dos sinais de puberdade, mostrando as principais características nessa fase na qual o estrogênio induz o crescimento das mamas através do broto mamário e quando a uma ineficiência dessa hormona a maturação não é completa permanecendo apenas no estágio I mama infantil, e conseqüentemente a pouco crescimento de pelos pubianos e amenorreia primária. E a testosterona induz o processo de espermatogênese, a maturação do testículo, crescimento e presença de rugas na bolsa escrotal e dos pelos pubianos caso contrário a puberdade retarda e a maturação sexual não é atingida. A conduta terapêutica é de reposição hormonal que tem sido eficaz na indução da pubarca, menarca e telarca na preservação da reprodução.

Em relação aos principais objetivos e resultados destaca-se que o principal meio de diagnóstico para os distúrbios do eixo hipotálamo-hipofisário está fundamentado nas dosagens de níveis séricos de testosterona com ineficiência na produção de luteinizante e folículo estimulante. No entanto as complicações clínicas como obesidade se relacionam a diminuição dos níveis androgênicos, piorando a reposição de tecido adiposo, ou então está associado ao aumento dos níveis de androgênios

circulante. No entanto a função gonadal fica prejudicada com o aumento da gordura corporal levando a diminuição das concentrações plasmáticas de testosterona livres e elevação de estradiol que exerce mecanismo de feedback negativo sobre o hipotálamo e as gônadas, além de alterar nas concentrações e temperatura dos espermatozoides comprometendo a função testicular levando a um grau de subinfertilidade ou infertilidade completa.

Além disso mediadores inflamatórios podem provocar alterações na leptina, ocasionando inflamação hipotalâmica impedindo a estimulação da gonadotrofina pela hipófise, pela perda do sinal inibitório do eixo hipotálamo-hipofisário gonadal, ocasionando inúmeras correlações clínicas. Como critério foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos, sendo todos de acesso gratuito para pesquisa.

DESENVOLVIMENTO

Esse tópico se baseia e destinará em descrever o hipogonadismo hipogonadotrófico, suas principais complicações clínicas, relacionado na realização de uma melhor conduta terapêutica.

Descrição de hipogonadismo hipogonadotrófico

Distúrbios endócrinos envolve um grupo de patologias que estão inseridas, em um complexo de inativação das glândulas endócrinas, que ao ser inibidas afetam a secreção de diversas hormonas que levam a desordem nas glândulas, e podem se originar de ineficiência da tireoide e paratireoide com a elevação em excesso dos níveis de sódio e potássio e hiperatividade da paratireoide levando ao hipoparatireoidismo que posteriormente induz a hipercalemia devido a redução do paratormônio que leva a níveis aumentados de cálcio e potássio gerando uma insuficiência renal por dano nas suprarrenais.

A desordem pode atingir o pâncreas elevando os níveis de insulina na corrente sanguínea. Por algum erro inato do metabolismo pode aumentar os níveis de triglicerídeos e do colesterol provocando a hipercolesterolemia, afeta a calcitonina e a produção do cálcio pelas adrenais e conseqüentemente há uma retenção hídrica e a ação da angiotensina II que é um hipertensor favorecendo o aumento da pressão arterial, desordens que afetam as

glândulas suprarrenais culminam na redução do cálcio, que induz a maturação óssea pode acarretar em fragilidade dos ossos na qual este perde sua rigidez aumentando os riscos de osteoporoses.

E quando há uma elevação do iodo á constantemente o aumento da concentração do sódio favorecendo o surgimento do bócio ocasionando o hipertireoidismo que afeta as glândulas tireóideas ou com a deficiência do iodo pode acarretar no hipotireoidismo ocorrido posteriormente por ineficiência na concentração do sódio. Contudo essa desregulação podem acarretar o eixo que estimulam as gônadas na síntese de gonadotrofina, atingindo a fertilidade. Quando há uma instabilidade

hipotalâmica e hipofisária e perda da secreção pulsátil, não haverá a estimulação das gônadas, levando a níveis diminuídos de testosterona e globulina ligadora de hormônios sexuais que pode ser de origem primária pela falha da estimulação gonadal, porém os níveis de testosterona estará normal, e de origem secundária pela perda do sinal inibitório e insuficiência do receptor que inativa a glândula a secretar a gonadotrofina, neste caso há redução dos níveis de gonadotrofinas e testosterona e conseqüentemente não ocorrerá a estimulação sexual para desencadear o início da puberdade.

A maturação puberal depende da secreção de hormônios liberador de gonadotrofina (GnRH), que é sintetizado por neurônios secretores de GnRH situadas no hipotálamo. O GnRH atua no controle da secreção hipofisária das gonadotrofinas, hormônio folículo estimulante e luteinizante que estimulam a esteroidogênese e a gametogênese nas gônadas, o maior pico dos pulsos secretores de GnRH ocorre no início do período puberal, os neurônios secretores possui os axônios no hipotálamo para que ocorra a secreção de gonadotrofina e sua migração ocorre na sexta semana de idade gestacional, e são conectados ao sistema porta-hipofisário por volta da décima quarta a décima sexta formando o eixo hipotalâmico-hipófise-gonadal.

O desenvolvimento da maturação puberal normal depende da estimulação e secreção de hormônio liberador de gonadotrofina e por sua vez é sintetizado por neurônios específicos situados no hipotálamo ventromedial, a gonadotrofina é secretada de forma pulsátil com maior pico durante o sonoligando-se aos receptores de GnRH e neurônios hipotalâmicos na superfície dos gonadotrofos para estimular a síntese e a secreção de gonadotrofina além de luteinizante e folículo estimulante para induzir conseqüentemente a maturação sexual.

Fisiologicamente a partir da nona semana de idade gestacional inicia o período de diferenciação sexual nas meninas a partir da formação do cordão sexual e do espessamento da crista urogenital, posteriormente um pequeno broto é formado surgindo o clítoris e o restante da genitália interna como ovários, as trompas e o útero, nos meninos aquele botãozinho acaba se alongando e formando o pênis posteriormente surge as gônadas que irão permanecer no tubérculo vaginal até a última metade da gestação. Para regulação e formação das gônadas sexuais e diferenciação sexual é necessário a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal que é ativo durante o período neonatal, reclinando no período infantil e elevando os pulsos secretores de GnRH no início da puberdade.

Conseqüentemente esses hormônios são regulados pela síntese em doses fisiológicas pelos neurônios hipotalâmicos secretores de gonadotrofina que possui suas ramificações e interligações com a placa olfatória e neurônios olfatórios se unindo ao bulbo olfatório. Os neurônios produzem a gonadotrofina e secretam a partir da migração da placa crivosa até se conectar ao hipotálamo, e então os neurônios secretores gonadotróficos e seus axônios se projetam no hipotálamo e secreta hormonas

porta hipofisário. Essa por sua vez regula a síntese e secreção de LH e FSH e gonadotrofina para estimular a maturação sexual e a função gonadal.

Quando há alguma desregulação dos níveis de gonadotrofina especialmente no período fetal e neonatal não ocorre a estimulação das gônadas e o alongamento peniano tendo como característica dessa condição o micropenis, além do criptoquirdismo devido a ineficiência nas concentrações fisiológicas de testosterona e androgênicos que são inativadas durante o período neonatal e posteriormente no retorno do início da puberdade. Esses mecanismos estão associados a resistência de receptores de GnRH ou falência na síntese de hormônios que determinam a mesma função. Ou a incorreta secreção de gonadotrofinas por neurônios que não migram para a placa crivosa ou não se conecta ao hipotálamo e leva a ineficiência do sistema porta hipofisário.

No período neonatal para a ocorrência da correta estimulação e maturação gonadal, a migração dos neurônios gonadotróficos inicia por volta da sexta semana de idade gestacional, é migram para o hipotálamo para ser estimulado a partir da décima semana na qual os neurônios se conectam no sistema porta hipofisário realiza a indução da estimulação gonadal que posteriormente ocorre entre a décima quarta e a décima sexta semana de idade gestacional.

Com relação ao período neonatal, o período de descida do testículo ocorre ainda na fase embrionária e fetal, quando os níveis de testosterona e andrógenos estão altos, a primeira fase na 10^o semana de idade gestacional ocorre quando o ligamento do escroto com os canais deferentes e vasos espermáticos que regride pela ação da testosterona tendo seu fim na décima quinta semana, na qual o gubernáculo vai aumentando e fixando o testículo na região dos canais inguinais. A segunda fase entre a vigésima quinta a trigésima quinta semana, na qual o testículo sai do gubernáculo e se fixa no escroto.

A ineficiência na estimulação de gonadotrofina e testosterona inibindo a estimulação gonadal leva a condições clínicas de hipogonadismo-hipogonadotrófico isolado, e concomitantemente ocorre por frações inadequadas de gonadotrofina pulsátil que é ineficientemente estimulado pelo hipotálamo com funções preservadas da hipófise, e o hipogonadismo hipogonadotrófico de etiologia congênita deriva-se da ineficiência na síntese ou secreção de hormônio liberador de gonadotrofina por resistência hipofisária

O hipogonadismo hipogonadotrófico é uma patologia de etiologia primária ou secundária sendo um distúrbio endócrino comum com estimativa de 12,3 casos para cada mil pessoas por ano e ocorre pela produção ineficaz, ou declínio progressivo dos níveis de testosterona em concentrações fisiológicas, sendo suas causas defeitos na produção ou secreção de gonadotrofina pelo hipotálamo ou por resistência hipofisária a secreção de gonadotrofina. Apresentando duas classes: o

hipogonadotrófico primário nos com disfunção testicular e hipogonadotrófico secundário com insuficiência na secreção de gonadotrofina.

A produção de gonadotrofina tem início na vida fetal, o nível de gonadotrofina altera esse período, com vinte e duas semanas de idade gestacional os testículos são formados nos canais inguinais e se deslocam para a bolsa escrotal por volta de trinta e duas semanas, é impulsionado por músculos e redes testicular, incentivado por hormônios acompanhado de veias e artérias testiculares com alterações hipotalâmico-hipofisárias, ou então é uma desregulação da liberação de GnRH, com retardamento no início da puberdade.

Quando há uma diminuição da secreção hormonal que ou falha no eixo hipotálamo-hipófise, omutação inativadoras ou perda da função dos receptores de GnRH, e falha na síntese e secreção elevada de gonadotrofina e estímulo nas gônadas, levam a ausência parcial ou completa da maturação puberal. E conseqüentemente com a secreção de gonadotrofina coriônica, hormônio luteinizante e folículo estimulante é importante para o desenvolvimento puberal que depende da produção pelo hipotálamo e secreção hipofisária

do hormônio liberador da gonadotrofina, os neurônios especializados do hipotálamo secretam GnRH de forma pulsátil chegando a adenohipofise transportado por uma rede de capilares, ligando-se a um receptor estimulando a síntese e liberação de gonadotrofina. Então a hipófise secreta FSH e LH estimulando a atividade das gônadas.

Com esse distúrbio na regulação da secreção de hormonas pelo eixo hipotalâmico-hipofisário, que futuramente levam a disfunção sexual, perda da libido, anovulação e ineficiência na espermatogênese. Tais anormalidades incluem inibição da sinalização do hormônio luteinizante e alterações no feedback gonadal que gera infertilidade. No entanto essa patogenicidade é caracterizada por ineficiência nas concentrações de esteroides sexuais de estradiol e testosterona com valores baixos ou inapropriados de gonadotrofinas, hormônio luteinizante e folículo estimulante.

Normalmente a síntese de hormônio liberador da gonadotrofina, são desencadeados por impulsos neuronais que são células neuroendócrinas e tem sua origem na placa olfativa, em seguidamigra para o encéfalo na qual o neurônio de GnRH e a placa olfativa estão interligadas através de receptores.

A deficiência de gonadotrofina no sexo masculino ocorre por a ineficiência do primeiro picode gonadotrofina nos primeiros seis meses de vida, na qual o paciente irá apresentar criptoquirdismoe micro pênis. No sexo feminino a falha da secreção de hormonas e a ineficiência na indução e estimulação das gônadas desencadear a ausência no aparecimento da puberdade apresentando anovulação, e amenorreia primária e o desenvolvimento mamário no estágio I.

Com a puberdade parcialmente iniciada ou sem sinais de maturação puberal quando há um distúrbio de gonadotrofinas consequentemente não haverá maturação dos caracteres sexuais secundário, o desenvolvimento testicular encontra em estágio I e II de tanner, e os pelos pubianos

presentes com pelos finos e longos ligeiramente pigmentados e escurecem. Quando este fator é congênito a puberdade nunca é iniciada devido a ausência da ativação das gônadas, resultante da falha da migração de neurônio produtor de gonadotrofina ou resistência intrínseca a ação de hormonas.

O hipogonadismo é consequência da insuficiência testicular, os níveis de testosterona são baixos e as gonadotrofinas são altas, com ausência da espermatogênese irreversível e o hipogonadismo secundário ocorre pelo distúrbio no nível do hipotálamo hipófise nas quais os níveis de testosteronas e gonadotrofinas estão abaixo do nível de normalidade e há ausência de espermatogênese que é revertida com reposição de gonadotrofina e presença de hipoandrogenismo ou insuficiência na produção de andrógenos, devido a falha da secreção do eixo gonadal da hipófise e hipotálamo.

Esse hipogonadismo pode ocasionar telarca incompleta, amenorreia primária com baixos níveisde estrogênios, essa patologia pode ter origem primária que se manifesta com a baixa produção de testosterona pelos testículos, e secundária por uma ineficiência da secreção de gonadotrofina perturbando o eixo hipotâmico, reduzindo os níveis de testosterona séricas que é ligada a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e enviada pela circulação sanguínea, devido a essa inativaçãoa reprodução é prejudicada pois há a ausência de espermatozoides (azoospermia), ou quantidades baixas de sêmen no ejaculado >5ml indicando azoospermia ou oligospermia, e nas meninas alterações nos ciclos ovulatórios cursando com anovulação devido à baixa produção de estrogênio e progesterona que consequentemente leva a amenorreia primária por hormônios específicos que regulam o ciclo menstrual.

Relação do hipogonadismo hipogonadotrófico a síndromes metabólicas:

As síndromes metabólicas caracterizam como um conjunto de distúrbios que incluem hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo II, excesso de gordura corporal e níveis de colesterol elevados, aumentando gradativamente os riscos de complicações como arteriosclerose, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, esse fator está relacionado a ação da resistência a insulina devido a inativação de neurônios endócrinos mediados pelo hipotálamo e hipófise. Ou hiperativação do eixo gonadal.

A obesidade caracteriza como distúrbio metabólico pelo excesso de gordura corporal e aumento dos índices de massa corporal relacionadas as alterações no metabolismo dos carboidratos e a ineficiência da insulina nos tecidos musculares e adiposos, levando a hiperglicemias a aumento dos lipídeos, aumentando os riscos de dislipidemias e diabetes tipos II e síndromes metabólicas em decorrência da deposição de gordura em excesso, na qual a glicose não é absorvida pelas células.

O diabetes do tipo I leva a destruição das células beta pancreáticas por autoimunidade e resistência à insulina levando a ineficiência na produção insulínica. O diabete mellitus tipo II, levam a deficiência relativa de insulina na qual ela será produzida porem ela não consegue ser captada e inserida nas células levando ao acúmulo dessa insulina na corrente sanguínea, com isso pacientes com essa condição ao realizar pouca ingesta alimentar possui uma recaída brusca da glicose ou hipoglicemia ou ao ingerir quantidades elevadas de açúcares aumenta a produção da glicose pelo fígado levando a hiperglicemia.

No entanto esta é uma patologia crônica relacionada a resistência à insulina, normalmente o processo fisiológico ocorre quando a glicose circulante é captada pela insulina, e esta por sua vez é inserida na célula, nesse contexto o pâncreas irá produzir a glicose de forma insuficiente ou leva há aumento da síntese de insulina ou hiperinsulinismo, levando a destruição das células pancreáticas

No entanto com a produção ineficiente de insulina os níveis glicêmicos não se mantem gerando uma hiperinsulinemia persistente e uma hipossensibilidade das células pancreáticas a glicose, levando ao aumento da gordura total, e o acúmulo de lipídeos nos adipócitos, que se deposita nas vísceras, nas artérias cardíacas, e cerebrais, sendo responsável por problemas cardiovasculares dentre outras patologias associadas.

A obesidade é caracterizada como o aumento dos níveis de gordura e a produção excessiva de adipócitos evoluindo com elevação calórica, com excesso de calorias acima do consumo corporal, e na desregulação do controle do apetite e saciedade, em decorrência dos níveis elevados de glicose estimulando a lipogênese inibindo a lipólise na qual leva ao aumento de gorduras lipídica nos tecidos adiposos. Com isso a insulina estimula a lipoproteína-lipase na estimulação da quebra de triacilgliceróis circulante no sangue na qual retorna para o tecido adiposo. Portanto essa insulina acaba por bloquear a enzima lipase hormônio sensível nas células adiposas e no geral há um excesso de gordura no tecido adiposo, nos músculos e pâncreas.

Essa patologia está associada como o acúmulo excessivo de gordura corporal, e por sua vez esse controle de calorias é realizada pelo sistema nervoso central por conexões neuroendócrinas por estimulando neurônios na secreção da leptina e a insulina que sinalizam neurônios especializados pelo hipotálamo. No entanto a obesidade refere-se à resistência a ação da leptina. A ingestão e a utilização calórica são controladas pelo cérebro, na qual a massa adiposa é detectada e controlada pelo hipotálamo. Com a inativação dos neurônios na porção neuroendócrina leva ao desequilíbrio da ingesta de caloria e o gasto energético.

redução da secreção pela hipófise. Relacionados a baixos níveis de testosterona, na ocorrência da resistência à insulina e diabetes tipo II interligando-se as síndromes

metabólicas, que possuem influencia no eixo hipotâmico interferindo na estimulação testicular e a secreção de testosterona favorecendo o aumento de adipócitos e reduzindo a estimulação da leptina.

A obesidade do tipo grau II/III quando há aumento de peso gradativo acima do índice de massa corporal ou quando há excesso de gordura nos adipócitos e aumento da circunferência do abdômen, faz referência ao se relacionar ao hipogonadismo ocasionando por sua vez a ineficiência da estimulação de níveis de testosterona. Quando ocorre a reposição hormonal e os níveis de testosterona apresentam concentrações fisiológicas normais há gradativamente diminuição dos sintomas relacionados e como principal aspecto a perda de peso reduzindo o índice de massa corporal.

O excesso de ganho de peso ocorre por um processo denominado hiposomatotropismo com diminuição do estímulo gonadotrófico levando a aumento dos índices de massa corporal, o eixo gonadotrófico estimula a maturação sexual e início da puberdade com a secreção de testosterona e estradiol, regulada por hormônios liberados pela hipófise o hormônio luteinizante e folículo estimulante, precursores androgênicos e a progesterona. A complexidade de alterações situadas no eixo hipotâmico hipofisário gonadal, mesmo quando há discreta desregulação promove impactos na diminuição de hormonas levando a um quadro de hipogonadismo.

Pode se afirmar que o hormônio leptina que é um dos componentes do metabolismo que regula a quantidade de tecido adiposo, no entanto com o ganho de peso acelerado pode haver quadro de hiperleptinemia com aumento de gordura, a ineficiência de leptina está relacionada a um grau de obesidade relacionada a ocorrência de falência na secreção e estimulação de hormônio gonadotrófico, a leptina é produzida pelos adipócitos e por neuropeptídeos e que estimula a saciedade a nível hipotalâmico. Portanto a leptina é associada a depleção de triglicérides nos adipócitos, quando há uma inativação da leptina reduz a sensação da saciedade.

Fisiologicamente esta condição está relacionada a mutações nos receptores de leptina produzido pelos tecidos adipócitos brancos elevando seu pico nas primeiras horas da manhã, ele é liberado por neurônios que se ligam a receptores específicos que modula o estado nutricional e promove a redução de ingestão alimentar e conseqüentemente o aumento do gasto energético, porém a inativação de receptores e a mutações dos genes de secreção da leptina pelo hipotálamo e está associada a diversas endocrinopatias.

infertilidade, o hipogonadismo está intimamente ligado a resistência a insulina devido a baixos níveis séricos de testosterona circulante e leva a perda da funcionalidade das células de Leyding comprometendo a função testicular, e produção androgênica, com essa hiperinsulinemia o glucagon não consegue normalizar a quantidade de insulina no sangue. Portanto sempre haverá glicose circulante ao redor da célula e condições de hiperglicemia.

Portanto esta patologia se relaciona a um conjunto de alterações que estão interligadas as síndromes metabólicas, e por sua vez cursam com inativação na metabolização da glicose. essa condição clínica é ocasionada pela inibição da ação da insulina tecidual, aumentando os níveis compensatórios de secreção de insulina, levando a sua resistência na qual está associada a inibição dos níveis de gonadotrofina, e insuficiência de testosterona, progesterona, hormônio luteinizante e folículo estimulante em decorrência do descontrole glicêmico com menores níveis dos índices de hemoglobina glicada.

Essas alterações no metabolismo estão relacionadas a distúrbios endócrinos controlados pelo

hipotálamo e hipófise, com relação a condições patológicas relaciona-se a obesidades como hiperativação eixo-hipotalâmica em conjunto com níveis elevados de somatotrofinas

no aparecimento da gordura visceral em decorrência nos níveis aumentados de insulina e a sua resistência impedindo a glicose de entrar na célula elevando seus índices na corrente sanguínea.

A desregulação endócrina leva posteriormente a condições da síndrome metabólica que evoluiu para diabetes mellitus do tipo 2, tais fatores combinam para elevação do peso e aumentados índices de massa corporal gerados pela obesidade. No entanto essas alterações no metabolismo elevam a piora das síndromes metabólicas diminuição da ligação de insulina e posteriormente modulação da sensibilidade da insulina, por esse fator está intimamente ligado ao eixo gonadotrófico. As síndromes metabólicas estão interligadas na ineficiência da regulação do eixo gonadotrófico, cursando com diminuição dos níveis plasmáticos de testosterona livre, proteína ligadora de hormônios sexuais, diminuição dos pulsos de luteinizantes e elevação do estradiol. Esses fatores estão relacionados ao tardamento da entrada da puberdade, esta condição estar relacionada com a obesidade mórbida com hiperinsulinemia que bloqueia a produção hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais interligadas com resistência à insulina.

O aumento dos níveis androgênicos diminui a captação da glicose pela musculatura esquelética dificultando a absorção. A leptina mesmo que produzida pelos adipócitos ativa o eixo gonadotrófico no período da puberdade. E é encontrada no hipotálamo regulando de modo direto a estimulação gonadal. Os níveis plasmáticos de leptina aumentam em conjunto aos esteroides sexuais aumentando a gordura. O aumento de índice de massa corporal está relacionado ao ganho de massa magra do que de tecido adiposo, ou seja, quando maior a secreção de tecido adiposo, os níveis de leptina são elevados.

Portanto a obesidade está relacionada a síndromes metabólicas quando há alterações no eixo gonadotrófico e esteroides sexuais, elevando como fator a resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2, devido a ineficiência hipotalâmica em secretar a leptina e gonadotrofina, por esta razão o hipogonadismo se instala posteriormente a resistência à insulina com influência na ineficiência da resposta testicular pelo eixo hipotalâmico hipofisário, e níveis baixos de luteinizantes e testosterona com a inibição e inativação do eixo gonadal. e ineficiência da estimulação e envio de sinapses na regulação hormonal.

Portanto em casos como estes é necessário junto com a realização das dosagens séricas de testosterona, a realização de exames como glicemia em jejum, dosagem de hemoglobina glicada ou exames de tolerância à glicose, frutamina, com o acompanhamento periódico dos níveis de perfil lipídico (triglicérides e colesterol), e rastreamento do metabolismo, com esse aspecto é possível realizar o tratamento adequado de acordo com a sintomatologia apresentada, melhorando a conduta em situações de emergências, além de atuar na conduta clínica no diagnóstico e tratamento precoce da ocorrência de síndromes metabólicas, e conseqüentemente atuando na prevenção de possíveis agravos e complicações, possibilitando melhora a saúde dos pacientes.

Relação entre mutações genéticas e o hipogonadismo hipogonadotrófico:

Os andrógenos e progesterona são liberadas em decorrência da sensibilidade hipofisária, e a secreção de gonadotrofina possui controle hipotalâmico exercido pelo hormônio liberador de gonadotrofina e somatostatina com menor intensidade pela grelina que estimula a secreção por neurônios receptores específicos acoplados à proteína G inibindo a secreção gonadotrófica, a secreção pulsátil de gonadotrofina ocorre nos estágios III e IV do sono (fase REM), que por sua vez libera o hormônio do crescimento responsável pelo estirão da puberdade.

Os neurônios receptores específicos liberam de seis a dez pulsos secretórios com

concentrações elevadas, no entanto a manutenção desses níveis gonadotróficos é estimulada pelo IGFs que são fatores de crescimento que regulam concentrações de gonadotrofina e somatostatina, regulando a síntese de e secreção hormonal, que ativado pela estimulação do eixo hipofisário, Os genes atuantes na migração de neurônios do hormônio liberador de gonadotrofina, este se origina na placa olfativa até migrarem para o hipotálamo.

O gene liberador do hormônio gonadotrofina se liga a seu receptor celular por via de transdução de sinal, realizando a secreção de gonadotrofina, hormônio folículo estimulante e luteinizante. A

ativando o eixo hipotâmico-hipofisário e as gônadas e conseqüentemente a estimulação da testosterona circulante e produção das células germinativas. e por sua vez irá induzir a maturação sexual e as primeiras manifestações da entrada da adolescência. e esses fatores são responsáveis por DNA que ativam ou inativam genes específicos.

Com essa interferência na transcrição e produção de RNA mensageiro que obtém sua síntese na união de neurônios específicos em hormônios receptores ativados, quando ocorre inativação no processo de transcrição de RNA mensageiro conseqüentemente há uma inativação da funcionalidade hipotalâmica e levando a ineficiência ou falência da produção hormonal e a ativação prematura do eixo-hipotâmico-hipofisário gonadal está intimamente ligada a puberdade precoce onde a maturação sexual ocorre antes da idade prevista.

Alguns fatores estão relacionadas a falha na liberação de testosterona ou progesterona para estimular as gônadas e isso deriva de mutações que ocorrem e inativam o receptor gonadotrofina afetando a indução pelo hipotálamo e leva a forma completa de hipogonadismo, na qual apresenta valores basais indetectáveis de luteinizantes em resposta ao hormônio liberador de gonadotrofina e quando é inativado parcialmente e reduzir a secreção do complexo receptor na qual está associada à puberdade parcial ou incompleta, cursando com criptoquirdismo e ausência de maturação puberal.

Existem alguns genes que estão atuantes na falha da secreção do hormônio liberador de gonadotrofina em porções que regulam o eixo reprodutivo e eixo reprodutivo e secretam o GnRH, e é estimulador na secreção de hormônio luteinizante hormônio gonadotrófico. Os pacientes com mutações nesses genes apresentam hipogonadismo completo ou parcial, com perfil neuroendócrino com baixa secreção dos pulsos de luteinizante e hormônio liberador de gonadotrofina. impedindo a secreção pela hipófise e hipotálamo.

inibe a secreção de gonadotrofina e luteinizante elevando a secreção folículo estimulante, ou a alta concentração de progesterona inibe a estimulação de luteinizante pela hipófise, além de elevação de estradiol e diminuição de luteinizante e folículo estimulante, exercendo mecanismo de feedback na elevação de insulina e diminuição do glucagon levando a resistência a insulina, esse fator ocorre por uma perturbação do eixo hipotálamo na inibição de hormônios que deveriam ser secretado e estimulado, impedindo os impulsos sinápticos neuroendócrino para estimulação gonadal, e aumentando o índices de patologias associadas ao hipogonadismo como as síndromes metabólicas.

A insuficiência de gonadotrofina e falha na produção de testosterona está relacionada a defeito das gônadas de origem genética, que tem como característica principal a síndrome de klinefelter que é uma deleção de uma porção do cromossomo 15 levando a uma trissomia e leva ao retardo da puberdade como ginecomastia aumento de estrogênio e recaída de androgênios, testículos reduzidos de volume atrofico, azoospermia, e poucos pelos pubianos em estágio I de Tanner, nas meninas se manifesta na síndrome de Turner é um distúrbio que ocasiona a deleção total ou parcial do cromossomo sexual e caracteriza-se por amenorreia primária, em conjunto a anovulação e hipopituitarismo, ausência de

desenvolvimento mamário associado a infertilidade e a e outra causa seria a associação do gene CHD7 presente na síndrome de charge que cursam com o hipofunção gonadal e falha na secreção pulsátil de gonadotrofina, que por sua vez faz associação a distúrbios olfatórios.

Outra síndrome genética que está relacionada é a síndrome de Kallmann, caracteriza uma forma de hipogonadismo hipogonadotrófico associando-se a anosmia e a hiposmia, fisiologicamente o bulbo é uma das partes que se conectam ao tronco encefálico, sendo conhecido como medula oblonga, se alonga a medula espinhal e primeiro par de nervos espinais, e são construídos por rede de axônios, que se interligam no impulso de hormônios pela adenohipofise posterior que mediada através de neurônios obtém a junção neuroendócrina que estimulam a secreção gonadotrófica que atuam em axônios que promovem sensações olfativas que se estende ao placoide olfatório, migrando para a placa cribriforme e córtex frontal.

Este por sua vez ativa os neurônios receptores e as sensações são percebidas através de sinapses na medula oblonga que induz a secreção de gonadotrofina que é sinalizada pela adenohipofise. Portanto com alterações no bulbo ou hipoplasia e aplasia do sulco olfatório e a não ocorrência das sinapses, e a falha na liberação gonadotrófica, esta alteração cursa com anosmia ou perda da sensibilidade olfativa. Para o rastreamento é realizado a medição do bulbo olfatório com ressonância magnética para análise da placa cribriforme e placoide olfatório.

fatores de crescimento em conjunto com a somatostatina possibilita a regulação, as modificações que ocorrem por afecções intrínsecas ao do eixo gonadotrofina-somatostatina cursando com ineficiência de gonadotrofina, resistência da secreção e na síntese de GnRH.

Diferenças de causas hipotalâmicas e hipofisárias e rastreamento:

O hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático é ocasionado pelo eixo hipotálamo ou hipofisário, as causas hipofisárias incluem endocrinopatias associada as glândulas suprarrenais, tireoides e somatotrofina. As induções da puberdade podem inferir quando se trata de causas hipotalâmicas tratadas com gonadotrofina pulsátil e outras situações funcionais estão relacionadas as causas de supressão do eixo adenohipofisário em conjunto com o hipopituitarismo. O diagnostico se baseia na verificação de endocrinopatias dosando hormônio estimulante da tireoide (TSH).

No rastreamento clinico é realizado a análise dos sinais clinicos como a falha na entrada da puberdade e falta da maturação sexual com características puberais infantis, deve ser feitas dosagens de quantidade do hormônios do crescimento, que está < 3ng/ml no teste de estímulo, medição de níveis de hormônios hipofisários como a gonadotrofina com níveis inferiores a >5ng/ml, cursando níveis de testosterona e hormônios luteinizantes em níveis reduzidos realização de dosagens séricas de testosterona apresentando resultados abaixo de 300ng/dl, e níveis sericos de testosterona no periodo da manhã pois os níveis fisiológicos estão mais altos, e apresentam valor inferior a >10,4ng/dl em pelo menos duas ocasiões, e realização de exames de luteinizantes > 0,50mg e foliculo estimulantes > 4,0mUI/ml, nos casos de disfunção erétil. Para realizar a diferenciação entre as causas primárias ou secundárias.

A conduta clinica é a realização de ressonância magnética da turca do osso, tomografia computadorizada, ressonância magnética em conjunto com a avaliação e sintoma dos sinais esintomas clínicos de deficiência androgênica, associada a déficit de testosterona e posteriormente a realização da indução da puberdade com doses de testosterona e gonadotrofina pela estimulação da produção do hormônio liberador de gonadotrofina e inicio da maturação sexual, ativando o funcionamento correto eixo

hipotalamico-hipofise que posteriormente induz as gonadas no desenvolvimento dos caracteres sexuais.

Em adolescentes é realizado o teste que estimula a gonadotrofina, se os níveis de FSH e LH se elevarem em resposta ao GnRH a puberdade é retardada, com níveis inferiores a $>200\text{ng/dl}$. No hipogonadismo secundário os níveis de foliculos estimulante e luteinizante são normais, com FSH $> 5\text{mUI/ml}$ e LH até $12,07\text{MUI/ml}$, em casos de níveis de LH aumentado ocorre a insuficiência testicular primária, associada ao hipogonadismo. Nesses casos a testosterona e a gonadotrofina estão em níveis e a globulina ligadora de hormônios sexuais reduzidos e a puberdade é inativada ou iniciada parcialmente.

Para submeter o paciente a terapia de reposição hormonal é necessário realizar exames para descartar suspeitas de câncer de próstata, realizando a dosagem do antígeno prostático específico (PSA), que deve estar normal com um valor de PSA total de até $4,0\text{ng/ml}$, e aqueles que apresentam níveis $> 10\text{ng/ml}$ deve se submeter ao toque retal. Com o intuito de verificar possíveis complicações e a fim de reestabelecer os níveis fisiológicos dos índices hormonais melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Principais correlações clínicas:

Criptorquidismo:

O criptorquidismo é uma condição clínica na qual os testículos não migram para a bolsa escrotal na vida intrauterina, ou seja, é a localização extra escrotal testicular devido a insuficiência na secreção de andrógenos com disfunção das gônadas, estes testículos podem se alojar nos canais inguinais quando há insuficiência na produção do hormônio GnRH e dos níveis pulsáteis de gonadotrofina, esta pode ser unilateral quando há um testículo nos canais inguinais e outro na bolsa escrotal ou bilateral quando os testículos se encontram ausentes na bolsa escrotal, em consequência a ausência da liberação hormonal pelo eixo hipotalâmico hipofisário, nesse contexto o conduto peritônio vaginal pode se fechar antes do nascimento e involuir completamente.

O processo ocorre por uma inativação de hormonas durante o período embrionário, com ocorrência de indiferenciação testicular e o primeiro pico de testosterona e gonadotrofina entre a sétima e oitava semana no canal inguinal, em consequência não haverá a descida testicular por volta das de vinte e cinco a trigésima quinta semana na qual as gônadas que não obtiveram estimulação para a descida completa ficam suspenso do rebordo urogenital em consequência há inativação do alongamento do gubernáculo e a falha na descida do testículo para a bolsa escrotal, e posteriormente a não falta da estimulação das gônadas, não ocorre a fixação do mesmo ao escroto. Contudo o conduto peritônio vaginal se fecha prematuramente impedindo a transposição escrotal.

Com os níveis inadequados de testosterona os testículos irão se alojar nos canais inguinais e conseqüentemente não haverá sua descida completa e espontânea para o escroto, no início da puberdade ocorre a falha da maturação puberal, e a baixa produção de testosterona inibe estimulação gonadal a produzir os gametas. e posteriormente haverá atraso no crescimento pubertário pela ocorrência da inativação do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.

A criptorquidia é a localização dos testículos fora da bolsa escrotal, que pode estar nos canais inguinais devido a deficiência na produção do hormônio GnRH e dos níveis pulsáteis de gonadotrofina o tratamento de escolha é a indução de hormônios para amadurecimento dos testículos. A criptorquidia bilateral é quando os testículos se encontram ausentes no escroto e a unilateral quando apenas um testículo está ausente em

apenas um dos lados do escroto. Com a ineficiência da descida testicular o mesmo pode se encontrar na porção inguinal.

O diagnóstico dessa condição é realizado através da palpação do escroto, e para a localização do testículo não palpável é realizada a ultrassonografia permitindo a localização dos testículos junto

ao anel inguinal interno, quando um exame físico não consegue reconhecer a localização gonadal, na maioria das vezes esse testículo se encontra no abdome ou pode cursar com anorquismo bilateral quando os testículos estão ausentes ou monorquismo quando a ausência do testículo é unilateral, para a palpação utiliza-se manobras de inibição do reflexo cremastérico, com palpação suave deslizando sobre o ligamento inguinal iniciando na espinha ilíaca até o escroto na qual o funículo espermático permite a descida testicular

O tratamento para testículos não palpáveis é feito o estímulo agudo com gonadotrofina coriônica humana por via intramuscular e a laparotomia para exploração do criptoquirdismo verdadeiro, com hipoplasia escrotal, retratibilidade testicular escrotal, identificando a localização testicular do funículo espermático e epidídimo, e útil na identificação do anorquismo ou ausência total dos testículos. As complicações do criptoquirdismo está relacionada com a torção testicular e ineficiente produção androgênica.

A opção cirurgia de escolha para a correção do criptoquirdismo é a realização da orquidopexia usa uma abordagem inguinal ou testicular alta para testículos não palpáveis, podendo ser realizado por via aberta ou laparoscópica, o procedimento convencional consiste no encontro do testículo para realizar sua dissecação do cordão espermático e conduzir ao escroto. É feito através de um procedimento laparoscópico realizado sob anestesia geral, onde o urologista realiza uma incisão na virilha e saco escrotal então é inserido uma microcâmera para avaliar os testículos, em seguida o testículo é colocado na bolsa escrotal e durante o procedimento permite a liberação do cordão espermático e a preservação dos vasos espermáticos.

O procedimento cirúrgico adequado depende do sucesso da mobilização testicular e do cordão espermático e ausência de tensão do cordão espermático e testículo quando é feita a fixação no escroto, no entanto nos casos de testículos não palpáveis durante o exame clínico e ultrassonografia ou que estão acima do anel inguinal a laparoscopia é vista como a melhor conduta terapêutica, para preservar os vasos espermático. Portanto quando a encurtamento do cordão espermático e retratibilidade testicular, a orquidopexia por via aberta é a mais indicada e é realizada por estágios na qual o testículo será fixado no tubérculo púbico, no entanto quando ocorre essa interligação o cirurgião pode realizado o grampeamento dos vasos espermático, e de seis meses a um ano o cordão espermático é fixado ao escroto.

A cirurgia por via aberta pode ser realizada com anestesia geral ou raquidiana o urologista faz uma incisão nos canais na qual o anel inguinal é aberto e os vasos espermáticos são preservados, a aponeurose é incisionada ao redor do anel inguinal, o testículo é localizado e o cordão espermático é bolsa escrotal na qual o cordão espermático é mobilizado por tração e é realizado uma secção

retroperitoneal pelo anel inguinal para os testículos se fixar no escroto, um túnel é formado através do canal inguinal ao escroto esticando a pele testicular e esse testículo é levado até a bolsa suturando-a para evitar retração e por fim o local é suturado.

Após a realização da orquidopexia o paciente será examinado anualmente, e posteriormente a função testicular é investigada com avaliações nas concentrações de hormônio folículo estimulante e luteinizante, testosterona, estrogênio e progesterona,

verificando novamente testosterona total e livre e globulina ligadora de hormônios sexuais, ao final do período puberal após ter atingido o estágio genital V de tanner (mama e genitália adulta), para ambos é realizado novamente o espermograma para avaliação quantitativa seminal, como aspecto, volume, quantidade de sêmen e a viscosidade, avaliando a consistência testicular, e no sexo feminino a realização da indução da ovulação e posteriormente a recorrência aos tratamentos de fertilização invitado ou inseminação artificial.

Diferencial no rastreamento do criptoquirdismo:

Os testículos podem estar posicionados fora da bolsa escrotal, por uma falha em sua migração gonadal com incompleta formação das paredes abdominais ocasionando pressão intra-abdominal, ineficiência da atividade de testosterona efetuando perda trófica do nervo íleo-inguinal e integridade epididimária ou o gubernáculo não promove a descida dos testículos para a bolsa escrotal, esses testículos ectópicos sofrem alterações de temperatura em dois graus mais elevado, causando degeneração testicular e perda de células germinativas levando a infertilidade.

O rastreamento adequado visa a reversibilidade da condição, a palpação no exame físico é crucial para identificação da localização testicular, verificando a forma de sua morfologia. Na qual durante a sua palpação podem apresentar palpáveis quando se consegue toca-lo nos canais inguinais e no externo-supra escrotal, não palpáveis quando estão na região intra abdominal, nos canais inguinais mais não é possível tocá-lo em caso de ausência testicular ou agenesia dos canais deferentes. Assim a conduta diferencial é observada de acordo com a posição em que aquele testículo se encontra.

Em casos de testículos ectópicos quando estão fora do trajeto inguinal e da migração para o escroto com predomínio de localização entre o canal supra escrotal, ou quando não é possível localiza-lo através do exame físico e pela ultrassonografia e ressonância magnética, ou quando há indicativo de torção ou retração testicular pelo reflexo do músculo cremaster é necessário a realização da videolaparoscopia exploratória e diagnóstica. Na laparoscopia diagnóstica é realizado a inserção de trocartes na região inguinal para verificar a localização do testículo e a sua posição que variam desde a posição no canal inguinal, extra-escrotal ou fora do trajeto de migração para o escroto.

A laparoscopia exploratória é realizada com anestesia geral através de uma incisão na virilha e

liberando os testículos, os vasos sanguíneos e espermático com o retalho do peritônio, o orifício inguinal é inspecionado e o testículo é tracionado e feita a ligadura dos vasos e por fim é inserido no escroto, através do abaixamento do cordão espermático e testicular.

Nos casos de inviabilidade testicular, é necessária a realização da orquiectomia para evitar os riscos de neoplasias, este procedimento é realizado inicialmente com a incisão na virilha, o testículo é inspecionado, os vasos espermáticos e canais deferentes são cauterizados e excisionados e posteriormente é feita a exérese testicular e a prótese é colocada. No entanto com a retirada do testículo, o indivíduo terá deficiência nos níveis de testosterona e androgênios, com isso leva a uma fragilidade óssea gerando a osteoporose tipo I e a osteopenia que é caracterizado pela perda de massa óssea, e compromete sua resistência, quando o osso não consegue ser absorvido na produção de um novo osso devido a sua fragmentação excessiva.

Em condições fisiológicas os ossos são formados através de osteoblastos que são absorvidos pelos osteoclastos com equilíbrio entre deposição e absorção óssea, o que ocorre é

uma desregulação dos osteoblastos que serve para formação e enriquecimento ósseo. Com a não reabsorção óssea devido a recaída no nível de estrogênio e androgênio, na qual inibe a absorção óssea impede a ação dos osteoblastos na produção do tecido ósseo e colágeno tipo I. A terapia hormonal aumenta a densidade mineral óssea.

Concomitantemente a osteoporose reflete no acúmulo de massa óssea ou sua perda excessiva levando a ocorrência de fraturas. O acompanhamento é crucial, na menopausa e na falta de testosterona, com realização periódica de densitometria óssea para avaliar o grau de mineralização óssea do esqueleto e esses resultados são comparados a densidade de mineralização óssea, verificando o grau de fragilidade se houver indícios de osteoporose, no entanto serve para acompanhar a atividade óssea como reabsorção por osteoclastos e constituição por osteoblastos, permitindo uma melhor conduta na medição da massa óssea e prevenção de fraturas. Esses exames estão associados a suplementação de cálcio e vitamina D. E em pacientes com hipogonadotrofismo é necessária a periodicidade na realização de densitometria óssea devido a não secreção de hormônios que inibe a ação dos fatores de crescimento

Testículos retráteis

gonadotrofinas coriônicas favorecem a migração testicular com a estimulação de andrógenos e nos casos de criptorquidia o tratamento com gonadotrofina estimula a migração do testículo.

O músculo cremaster é constituído de fibras musculares fixadas ao músculo oblíquo, e possui reflexo cremastérico que tracionam os testículos até o anel inguinal e é involuntário, e normalmente ocorre em mudanças de temperaturas. O testículo retrátil é quando os testículos retraem intermitentemente para os canais inguinais e possuem a capacidade de se moverem facilmente, realizando a migração para o escroto e retorna para os canais inguinais. É conhecido como testículo supra escrotal devido a uma hipertonia ou contração exacerbada do músculo cremaster, que é uma das camadas revestindo os testículos e se insere no músculo oblíquo, e faz o processo de retração testicular pelo estímulo do nervo genitofemoral.

O efeito do reflexo cremastérico pode ser devido a uma tração do testículo até a região do canal inguinal, que ocasiona hiperatividade do músculo cremaster. A palpação clínica favorece a verificação da localização do testículo, mas o grau de retratibilidade testicular é variável, em uma maior retratibilidade é possível observar hipoplasia escrotal, o reflexo do reflexo cremastérico quando estimulado apresenta retratibilidade do escroto com inserção do gubernáculo no escroto, no entanto faz-se necessário a localização extra escrotal, pela palpação e esses testículos são trazidos ao escroto. Portanto após esse processo ele pode retornar para os canais inguinais necessitando da realização de uma orquidopexia para reposicionar os testículos na bolsa escrotal ou realizar enxerto quando há casos de cordão espermático curto.

Torção testicular

É ocasionado por uma rotação testicular e estrangulamento de seu suprimento sanguíneo, e diminuição do fluxo testicular, cursando como uma ineficiência de fixação que leva a torção do cordão espermático fazendo com que ele gire em torno de seu próprio eixo, aumentando o reflexo cremastérico gerando a presença de dor aguda, edema e alteração da consistência da bolsa escrotal. com relação a túnica vaginal e o momento da torção do cordão espermático elas se classificam em extravaginal quando a torção ocorre

durante a descida e fixação do testículo, e intravaginal ocasionada pela fixação ineficiente do testículo e epidídimo.

Tal processo é considerado um distúrbio geniturinário que ocorre a torção do canal espermático ou torção extravaginal, que posteriormente ocorre durante a descida testicular na vida intrauterina ou durante o período neonatal, ou em decorrência de lesões nas células de leidyng, que produz testosterona, tendo como conseqüências a ocorrência do criptoquirdismo, e suas causas fisiopatológicas estão ligas a má-formação da fixação testicular e implante anômalo da túnica vaginal permitindo a rotação testicular e do cordão espermático, e isquemia testicular, a sintomatologia presente cursa com escroto firme, regular dor aguda local, com edema, e eritema e liquido sanguinolento.

Na torção testicular extravaginal, envolve testículo e túnica vaginal em que ambos não estão fixados aos músculos dartos. na torção testicular intravaginal ocorre anomalia ou ausência da fixaçãotesticular, na qual o testículo fixado na bolsa escrotal se insere na porção mais alta do epidídimo e está fora da bolsa escrotal, em que o testículo gira em torno de seu eixo no interior do gubernáculo datúnica vaginal e o principal fator para essa patologia é a ineficiência do reflexo do músculo cremaster.

O diagnostico diferencial nessa patologia que representa extrema condição de urgência pois quando há um torção testicular por uma falha no suprimento vascular e torção do cordão espermáticopode ocasionar a morte dos testículos, no entanto é necessário a realização de exame de urina de rotina, a cintilografia que evidencia ausência do traçado testicular, e a ultrassonografia com doppler que apresenta testículo hipoeecóicos com gônadas avascularizadas e severa diminuição do fluxo sanguíneo e atrofia testicular. O tratamento realizado com exploração cirúrgica que serve para a resolução da torção do testículo e fixação na túnica vaginal mesmo quando a reversão é feita manualmente.

Portanto a conduta clinica adequada é a avaliação precoce da torção do testículo, levando em consideração a necessidade da fixação testicular a fim de minimizar futura torção do cordão espermático no implante da túnica vaginal, e perda total da função gonadal, a ultrassonografia é útil na avaliação de possíveis torções que evoluem com nó de cordão espermático, além disso deve seguir o tratamento com a exploração cirúrgica e a orquidopexia para testículos agudos visando a detorção e analise da viabilidade testicular para inserir posteriormente a túnica albugínea.

No entanto deve ser realizada a ectoscopia do testículo para palpação e em casos de testículos torcidos que se submeteram a exploração cirúrgica e estão necrosados é realizada a orquiectomia total, e a colocação do testículo saudável na bolsa escrotal. A videolaparoscopia tem se mostrado eficaz no rastreamento precoce para pacientes criptorquídico e em casos de torção testicular com indecência de melhores resultados na rápida reversão e orientação clínica correta na preservação da fertilidade e na correta normalização de gonadotrofina estimulada pelo hipotálamo.

Principais sintomatologia clínica associadas ao hipogonadismo:

Os sintomas clínicos desta patologia dependem de qual nível é encontrado o início do hipogonadismo que condiciona alterações em uma rede de interações endócrinas essas sintomatologias aparecem antes mesmo do momento do nascimento até a fase pré-puberal e fase puberal, a principal característica é a ausência dos sinais de puberdade, as manifestações incluem elevação dos níveis estrogênicos e insuficiência de andrógenos cursando com atrofia e ectopia testicular, testículos criptorquídico com volume <5cm e escroto hipopigmentado, ausência de rugas escrotais e micropenis. , baixa densidade mineral óssea e ausência de massa muscular.

Em decorrência ao hipogonadismo podem surgir complicações como a osteoporose pela falha na produção de osteoblastos e osteoclastos, a conduta terapêutica está focada no objetivo da indução da puberdade e para a confirmação diagnóstica é necessária duas dosagens de testosterona na qual este está abaixo de seu nível normal e na sequência faz-se a dosagem de proteína sérica da globulina ligadora de hormônios sexuais, níveis de testosterona total e testosterona livre e exames complementares como a ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Quando o diagnóstico é completo é necessário realizar a terapia de reposição hormonal que ativa as glândulas hipofisárias a liberar frações de gonadotrofinas estimulando as gônadas a induzir a maturação sexual, quando o rastreamento é realizado durante a infância quando existe criptorquidismo deve ser realizada a cirurgia orquidopexia na qual é feito um corte na região do escroto e coloca o testículo na bolsa escrotal. O micropenis é estimulado com dosagens de testosterona para maturação da glândula.

Diferenciação no tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico:

Na fase da adolescência a conduta terapêutica se baseia na indução de estrogênios e androgênios para maturação sexual, promover o aumento muscular e a densidade mineral óssea, essas induções incluem estimulação com esteroides, gonadotrofina e hormônio ligador de gonadotrofina, testosterona, estrogênios e progesterona. Nos pacientes do sexo masculino é necessário a dosagem dos níveis androgênicos para estimulação da puberdade, a terapia de reposição hormonal é a utilização de 50mg de cipionato de testosterona injetável mensalmente e 10mg de testosterona transdérmica em dias alternados em um período de um mês e meio a dois anos.

Para indivíduos do sexo feminino a estimulação da puberdade é realizada com a administração de doses de estradiol transdérmica e pode ser iniciada por volta dos quatorze anos, cujo objetivo é promover a maturação das mamas aumentando a indução hormonal no período de um a dois anos, posteriormente é adicionado progestágenos em terapia transdérmica com 200mg de progesterona durante os quatorze dias do ciclo menstrual e por fim a terapia com gonadotrofina ou com hormônio ligador de gonadotrofina, dosando os níveis séricos de testosterona total e livre.

O hipogonadismo pode futuramente ser a causa de infertilidades ocasionando disfunção erétil e diminuição da libido, para a estimulação e indução da fertilidade e consequentemente a ocorrência da espermatogênese, faz-se necessário a dosagem da quantidade de testosterona, para estimular o eixo hipotalâmico hipófise gonadal, com a administração de gonadotrofinas ou por terapia pulsátil com GnRH, com uma bomba infusora portátil, que administra pulsos de hormônio ligador de gonadotrofina no tecido subcutâneo a cada duas horas. E realizar o acompanhamento dos níveis de estrogênio e progesterona verificando se há um estímulo e uma ação de indução gonadal.

A indução é posteriormente estimulada com a administração de gonadotrofina subcutânea, para proporcionar o aumento da concentração de testosterona intratesticular, induzindo a espermatogênese, em conjunto a administração de hormona gonadotrofina menopáusica humana e hormônio folículo estimulante que permite maturação do volume testicular, esta indução é realizada em um período de três vezes por semana, a próxima via de estimulação é a administração de gonadotrofina, que por sua vez realiza a maturação completa das gônadas que irá começar a desempenhar a sua função permitindo o aparecimento dos caracteres sexuais em casos de retardamento puberal.

A infertilidade cursa com falência na estimulação das gônadas para liberação de hormônios específicos. O tratamento é necessário para indução de células germinativas,

reestimulação do eixo hipófise gonadal, na sequência a realização de exames como dosagens de estrogênios, e testosterona que serão induzidas e estimuladas com a utilização de injeções de folículo estimulante e luteinizante em conjunto com a administração da gonadotrofina coriônica humana e testosterona, com isso a maturação sexual acontecerá logo nos primeiros meses de tratamento garantindo o sucesso das taxas concepcionais.

Quando os níveis de testosterona e de gonadotrofina coriônica estão normalizados, e o eixo hipotalâmico hipofisário foi induzido e estimulado a secretar hormonas, o seguimento do tratamento é com a administração de testosterona e por via subcutânea anualmente ou no período de dois anos. até a normalização dos níveis séricos de testosterona, esteroides sexuais e globulina ligadora de hormônios sexuais, e no desenvolvimento da idade óssea e no ganho de massa muscular, realizandoposteriormente induções quando necessário, e em casos de reprodução a indução da espermiogênese com a realização do espermograma para verificar a viabilidade seminal, aumentandoas chances de reversão da infertilidade.

Análise e discussão dos resultados:

As exposições descritas formam elucidadas visando atuação do urologista clinico na percepçãodos exames laboratoriais que indicam o retardamento ou ausência completa dos sinais de puberdade permitindo a realização de condutas terapêuticas o mais precocemente possível com o intuito de eliminar possíveis complicações, mesmo nos casos na qual houver complexidade na indução de reposição hormonal ou durante qualquer fase do tratamento, o mesmo deve entender a principal causadescrita a fim de intervir em quaisquer situações de como suspender a indução ou redirecionando outras maneiras de procedimentos, melhorando na percepção de outras patologias associadas.

emergenciais. Além disso a reposição hormonal, tem sido cruciais no retorno dos marcos puberais, noacompanhamento da idade óssea pela densitometria, e a indução da maturação sexual, aumentando os níveis de testosterona e gonadotrofina.

Essa estimulação rápida de ataque promove crescimento acelerado dos adolescentes no início da indução sexual, que permite o rastreamento no que tange ao crescimento ósseo e a prevenção dosriscos de fraturas pela ineficiência de gonadotrofina na construção, e deposição óssea, em conjunto com a realização da videolaparoscopia diagnóstica e terapêutica que é uma técnica minimamente invasiva, que busca investigação de distúrbios associados, impedindo assim o déficit ou falência totalde hormonas que podem desencadear diversas condições que cursam com osteoporoses até neoplasias, portanto essa conduta terapêutica favorecendo a preservação da fertilidade em momentosfuturos.

Diante a pesquisa realizada foram selecionados 10 artigos publicados entre os anos de 2012 a 2022 na qual abordavam as evidencias endocrinológicas sugestivas de hipogonadismo e que se tornaram uteis para a abordagem correta e prematura dessa condição, possibilitando aos profissionaisuma melhor condutas clinica se atentando para a intervenção correta e prematura em casos de diversas complexidades e situações emergenciais, minimizando os possíveis efeitos inesperáveis desta condição. Portanto há uma grande quantidade de publicações referentes a deficiência gonadal. Nessas foi encontrado um número de estudos expressivos com abordagem sobre o hipogonadismo ea insuficiência de testosterona, elucidando a melhor conduta de rastreamento precoce e controle de diversas patologias associadas prevenindo complicações futuras exercidas por essa condição.

O hipogonadismo primário é causado por defeitos nas gônadas, resultante da redução de testosterona em conjunto com aumento de folículo estimulante e luteinizante.

O hipogonadismo secundário está interligado a distúrbios da secreção de gonadotrofina pela perturbação do eixo hipotálamo hipófise gonadal, que cursa com ineficiência de testosterona em conjunto com luteinizante e folículo estimulante baixos ou inadequadamente normais. Na qual as causas incluem hipogonadismo de início tardio com retardamento nos marcos puberais e o retardo do aparecimento dos caracteres sexuais secundários.

A obesidade foi responsável por hipogonadismo hipogonadotrófico por vias centrais e periféricas. A perda do sinal inibitório no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, consequentemente ocorrendo falha na resistência de GnRH e posteriormente a inativação de neurônios e axônios específicos, que não enviam os impulsos de gonadotrofina para o sistema porta hipofisário. Com o constante desequilíbrio gonadotrófico a diminuição da resposta à leptina foi responsável pela redução da saciedade e acúmulo de gordura na qual há tendências de evolução para hiperglicemia que promove a diminuição da expressão do receptor de Kisspeptina, causando desregulação da pulsatilidade do GnRH e comprometimento da secreção de LH.

A obesidade está frequentemente associada ao hipogonadismo hipogonadotrófico devido a baixos níveis de andrógenos com maior índice de deposição de gorduras e síndrome do ovário policístico que está associada a elevação dos níveis androgênicos, assim como a elevação dos níveis de progesterona por mecanismos de feedback negativo que elevam os níveis de testosterona e inibe a produção de gonadotrofina e redução de hormônio luteinizante e folículo estimulante, por sua vez esse mecanismo pode inibir a relação andrógeno/estrogênio com esse desequilíbrio hipotalâmico surge a etiopatologia denominada ginecomastia.

Este presente estudo tem como principal característica apresentar as evidências sobre interação entre anormalidades reprodutivas, que está relacionada a obesidades estas incluem diminuição dos níveis plasmáticos de testosterona livre em conjunto com redução da globulina ligadora sexual e aumento de estradiol, neste cenário vimos posteriormente níveis reduzidos e ineficientes de gonadotrofina.

Portanto faz-se necessário a compreensão dos mecanismos envolvidos na infertilidade, com a diminuição dos níveis de testosterona e consequentemente o maior depósito de gordura na região suprapúbica pode ocorrer o estresse térmico testicular com o aumento da temperatura prejudicando a concentração espermática e a redução do volume seminal e da contagem total de espermatozoides, aumento da temperatura escrotal com evolução gradativa para infertilidade ou subinfertilidade. Quando esses testículos estão alojados na região inguinal há maior aumento da temperatura dois graus a mais que o índice de normalidade alterando o ambiente da espermatogênese e maturação espermática por meio do desequilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Com relação a deposição de gordura corporal o tecido adiposo atuou na privação androgênica através do sequestro de testosterona desencadeado pela redução do estímulo hipotalâmico que inativa a secreção e síntese de testosterona e gonadotrofina, que inibe a indução da maturação sexual com retardamento da puberdade que pode de início ser ativada parcialmente e posteriormente ser inativada por desequilíbrio hormonal. No entanto considerando tal fato relatado houve uma associação negativa entre índice de massa corporal e contagem total de espermatozoides, concentração de espermatozoides e volume espermático.

coronariana, que levam a rigidez arterial, realizando a vasoconstrição, e sobrecarga cardíaca, com maior riscos de paradas cardiorrespiratórias, além dessa periodicidade deve se atentar para o uso de anticoagulantes durante todo o tratamento com testosterona.

O rastreamento correto permite o controle e a rápida reversão da fertilidade, e do

início da maturação sexual e aparecimento de crescimento pubertário, com isso a melhor avaliação periódica da idade óssea com a realização de radiografia de punho e avaliação óssea pela densitometria pois com a redução da testosterona a maior risco de fragilidades ósseas. e estudos comprovam que a realização da videolaparoscopia exploratória tem sido eficaz para a correção criptoquirdismo com o objetivo de reversão da fertilidade, em conjunto as dosagens de testosterona como marcador na indução puberal. Portanto destaca-se a importância da identificação dos mecanismos associados a esta patologia, e fisiopatologia, do reconhecimento das sintomatologias apresentadas, possibilitando o correto rastreamento e medidas terapêuticas adequadas, permitindo o início da entrada da puberdade e da maturação sexual, além de diminuir complicações com o intuito de permitir o sucesso no futuro reprodutivo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo reprodutivo é eficaz quando há a migração de neurônios específicos no controle da síntese e secreção de gonadotrofina, em conjunto a uma maturidade gonadal que é estimulada pela junção da adenohipofise com as gônadas, que ao ser estimulado favorecem o aparecimento das diferentes características que deixa de ser um corpo com aspecto infantojuvenil, os órgãos que atuam na realização de tal função são as glândulas endócrinas com interação neuroendócrina, esses neurônios sinalizam a hipófise anterior a produzir a gonadotrofina e esta por sua vez é liberada na corrente sanguínea em doses necessárias para a ativação da puberdade. Consequentemente ocorrerá maior pulso noturno de gonadotrofina que quando sensível secreta hormônio luteinizante e folículo estimulante induzindo a gonadarquia.

Quando há falha de sinalização neuroendócrina nos casos de lesões ou compressões hipofisárias podem gerar ineficiência na ativação do eixo hipotalâmico hipofisário, ocasionando em falha na secreção e liberação de gonadotrofina e esteroides sexuais, em consequência diminuem a produção de gonadotrofina que por sua vez era aumentada durante o período neonatal, diminuindo no período da infância e elevando no quando há novamente a ativação da neuro hipófise com indução da maturação gonadal, por um motivo que ainda não foi pré estabelecido esse pico de aumento de gonadotrofina não é iniciado e posteriormente o eixo hipotalâmico-hipófise gonadal não é reativado.

No entanto esse processo decorre da inibição de impulsos adrenérgico e a dopamina neurotransmissor dopaminérgicos por feedback podendo estimular a secreção de gonadotrofina do a secreção de folículo estimulante e luteinizante, e progesterona. No entanto esse processo decorre

da inibição de impulsos adrenérgico de somatostatina, e dopamina que é neurotransmissor dopaminérgicos que é controlado por neurônios estimuladores específicos, há uma redução na perda de libido, sensação de cansaço, disfunção erétil, elevando a ocorrência de ansiedades, angustia, sensação de impotência relacionadas aos distúrbios na liberação de hormônios de origem gonadotrófica.

O hipogonadismo hipogonadotrófico ou andropausa, ocasiona uma diminuição dos níveis hormonais que estimulam o período puberal, levando a um retardamento dos sinais pré púbere e púbere, com imaturidades no funcionamento das gônadas, em que não há alternativas para a reprodução, no entanto essa patologia possui alto grau de reversibilidade nos casos de atrasos pubertários, com o início da estimulação hormonal, e os níveis são regulados com o decorrer do tratamento, e com acompanhamento clínico observa o crescimento testicular, a reposição da quantidade de sêmen e a gestação espontânea, e nas meninas normalização funcional da secreção de gonadotrofina, a reversão está relacionada

com a utilização de andrógenos em casos de criptorquidia e micro pênis com recuperação gonadal.

No entanto esta é uma patologia rara de etiologia congênita que necessita de diagnóstico preciso com triagem e exames clínicos e tratamentos adaptados para determinada situação, a forma de manejo adequada é durante o período da adolescência é necessário a indução da puberdade com esteroides sexuais, futuramente quando há desejo de procriar é estimulado o eixo hipotalâmico- hipofisário de forma exógena com administração de gonadotrofina e a indução com foliculo estimulante e luteinizante para ocorrência da espermiogênese realizando periodicamente o espermograma para visualizar a viabilidade dos gametas e como está a capacidade de produzir o sêmen pela estimulação gonadal, e na sequência a prescrição de indutores ovulatórios para a produção de um foliculo maduro aumentando as chances de ovulação, e inicio da polução noturna indicando possíveis chances conceptivas.

Em casos de uma lesão permanente da há conseqüentemente uma resistência de a gonadotrofina, a indução é realizada com dosagens que serão ajustadas a cada mês, esse processo normalizam as concentrações de esteroides sexuais, A reversibilidade deriva da constante plasticidade no sistema neuroendócrino estimulando o órgão afetado, na qual produzem novos neurônios que atuam na normalização dos ciclos reprodutivos, nesses casos devem ser realizados os possíveis tratamentos para obter sucessos reprodutivos como a tentativa de engravidar naturalmente por indutores ovulatórios, ou realização de ciclos de fertilização in vitro coletando o espermatozoide através aspiração percutânea de espermatozoides pelo epidídimo ou aspiração microcirurgica de espermatozoides pelo epidimo em casos de azoospermia obstrutiva, extração de espermatozoide dos testículos, com realização de uma biopsia do tecido testicular, e a microtese para azoospermia não obstrutiva, nesse caso é realizada uma dissecação testicular para a retirada do conteúdo seminiais, obtendo melhores condutas como a realização de inseminação artificial.

Os exames laboratoriais são sinalizadores decisivos na percepção e conduta nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, nesse contexto a atuação do urologista clinico se mostra decisivo no rastreamento nas principais etiopatologias relacionadas a puberdade retardada. E a conduta clinica voltada para as terapias de reposição hormonal tem sido relevante no controle do início do tratamento, estadiamento e segmento desta endocrinopatia, Tendo como escolha um diagnóstico precoce da indução da maturação sexual, que é de início rápido e prolongado logo nas primeiras de tratamento, obtendo elevados índices de esteroides sexuais permitindo a não ocorrência de complicações futuras que levam a infertilidade considerando a possibilidade da estabilização hormonal aumentando as chances de concepção.

O objetivo desta revisão é demonstrar a atuação do endocrinologista clinico no protagonismo do rastreamento da evolução do hipogonadismo. Já os objetivos específicos foram perceber nos exames laboratoriais achados que sinalizem uma possível insuficiência dos níveis de testosterona, e qual melhor conduta de tratamento e intervenção cirúrgica, buscando o entendimento de rápidas condutas diagnosticas e o sequenciamento correto de melhores escolhas terapêuticas.

REFERÊNCIA BIBLIOGRAFICA

AMATO, L.G.L. Novas-perspectiva-no-estudo-genético-do-hipogonadismo-hipogonadotrófico- isolado, tese de doutorado da faculdade de medicina da universidade de São Paulo, SP, programa de endocrinologia 2018.

CAMPOS, L.P. et.al. Análise-da-fisiopatologia-e-impactos-da-criptorquidia-em-crianças-e-adolescentes: uma-revisão- bibliográfica-Brazilian-Journal-of-Health-review Curitiba PR, v.3, n. 2, p.1676-1681-2020.

CARVALHO, L.C. et.al. As principais considerações clínicas da osteoporose: -Research-Society- and-Development- v.II, n.7, p.1-7- 2022.

CARVALHO, L.F. et.al. Paciente-com-hipogonadismo-hipogonadotrófico-um relato de caso: Revista seminário de ensino, pesquisa e extensão da universidade federal da fronteira sul. v-9, n, 1,- p, -1-2,-2019.

CARVALHO, L.F. et.al. Paciente-com-hipogonadismo-hipogonadotrófico-um relato de caso: Revista seminário de ensino, pesquisa e extensão da universidade federal da fronteira sul. v-9, n, 1,- p, -1-2,-2019.

COSTA, E. M. F. et.al. Genética-molecular-do-eixo-hipotálamo-hipófise-gonadal-Uma-revisão- sistemática: Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento e Laboratório de Hormônios e Genética Molecular-Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP. v-47, n, -4,-p, 440-452-2003.

DEUS, D.B. Estudo-do-gene-receptor-de-GnRH-no-hipogonadismo-hipogonadotrófico-isolado- normósmico-e-atraso-constitucional-do-crescimento-e-desenvolvimento. Programa de endocrinologia, Dissertação apresentada a faculdade de medicina da universidade de São Paulo, SP 2013.

DIAS, A.F.D. Criptorquidia, Estudo de uma avaliação sistemática de conceito, 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal, 2017. Disponível em: Tese- Artur Dias 2017. PDF. Acesso em 16 mai. 2023.

DUARTE, Hamilton Emídio. Anatomia Humana / Hamilton E. Duarte. - 1. ed. 2. reimpressão. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2014. Volume 1, 175 p.

FERNANDES, D.R. et.al. Aspectos funcionais e fisiológicos do sistema renina-angiotensina- aldosterona, Revista científica de Educação e Meio Ambiente, v-7, -p, -1-15,-2016.

GONZALEZ, R.S. et.al. Atividade-inadequada-do-sistema-renina-angiotensina-aldosterona-local durante-o-período-de-alta-ingestão-de sal: efeitos-sobre-o-eixo-cardiorrenal. Revista brasileira de nefrologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Abril a Junho 2018.

HERNANDEZ, L.B. et.al. Distúrbio-do-eixo-hipotalâmico-hipófise-gonadal-e-suas-associações-com- resistência-a-insulina-em-receptores-de-transplante-renal: Hospital de especialidade do departamento de endocrinologia, México, v-1, p, -77-83,-2022.

JUNIOR, S.S.J. et.al. Torção-testicular-tipo-extravaginal-em-recém-nascido: Relato-do-diagnóstico- em-sala-de-parto. Revista da Sociedade Brasileira de Pediatria, Faculdade de

Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP, Pediatria - São Paulo, SP- Brasil, e Hospital e Maternidade do serviço de Cirurgia Pediátrica. v-12, n-4, p,1-4-2022.

JUNIOR.S.S. et.al. Síndrome-metabólica-associada-ao-hipogonadismo-resistencia-a-insulina- dislipidemia: relato-de-caso: revista Uningá, Maringá. v.56, n.4, p.38-43- 2019.

LATRONICO, A.C, diagnóstico-e-tratamento-do-hipogonadismo-hipogonadotrófico: Curso de atualização em endocrinologia na prática ambulatorial, clínica médica de metabologia e neuroendocrinologia, V- p, -1-4, -2018. Acesso em 15 mai. 2023.

LIMA, F.C.H. O papel-das-hormonas-derivada-dos-adipócitos-leptina-e-adiponectina-na-desmineralização-óssea, Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal, 2012. Disponível em <https://repositorio-aberto.up.pt/>. Acesso em 16 mai. 2023.

OLIVEIRA, V. H. M. et.al. Relevância-da-obesidade-como-etilogia-de-hipogonadismo-secundário: uma-revisão-integrativa-Research-Society-and-Development-. v-11, n, -14,-p, -1-9,-2022.

Referência bibliográfica:

ROSA, CARLA. Hipogonadismo-hipogonadotrófico-causas-terapêutica-e-potencial-de-reversibilidade: 2018. Trabalho de conclusão de curso (Mestrado integrado de medicina) - Clinica Universitária de obstetrícia e ginecologia, Faculdade de medicina de Lisboa, Universidade do Porto, Portugal, 2018. Acesso em 15 maio. 2023.

ZERBINI, L.M: Osteoporose-masculina-diagnóstico-e-tratamento- Revista da sociedade brasileira de reumatologia, e comissão de doenças osteometabólicas, São Paulo SP, Brasil, editora

L.T.D.A. 2017. Disponível em: www.reumatologia.org.br-doencas-reumaticas-osteoporose-acesso em 16 mai. 2023.