

## TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA E OS EFEITOS CARDIOVASCULARES

TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY AND CARDIOVASCULAR EFFECTS

TERAPIA DE REEMPLAZO DE TESTOSTERONA Y EFECTOS CARDIOVASCULARES

Edison Henrique da Costa Parente Martins<sup>1</sup>

Erick Montes da Silva Filho<sup>2</sup>

Gabriel El Alam Bighetti<sup>3</sup>

George Valverde Galindo<sup>4</sup>

Maria Antonia Louro<sup>5</sup>

Nardo da Silva Ouriques<sup>6</sup>

**RESUMO:** A terapia de reposição de testosterona (TRT) é uma terapia que visa retomar os níveis prévios de testosterona do paciente com comprovação clínica e laboratorial da deficiência do hormônio e é utilizada para manutenção ou melhora da qualidade de vida. A manutenção ou ganho de massa muscular, densidade óssea, função sexual e bem-estar geral são, em sua maioria, observados no processo. O objetivo desta revisão foi sintetizar os efeitos positivos e os potenciais efeitos adversos da terapia de reposição de testosterona no sistema cardiovascular. Neste trabalho, após a aplicação de critérios de inclusão (ensaio clínico, ensaio clínico controlado e estudo observacional) e exclusão (artigos fora do tema), foram incluídos um total de 28 artigos científicos das bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Nesse sentido, apenas ensaios clínicos, ensaios clínicos controlados e estudos observacionais foram utilizados. A terapia de reposição de testosterona (TRT) traz ganhos metabólicos claros, como melhora da sensibilidade à insulina, redução do colesterol total, redução significativa da gordura corporal e ganho de massa muscular, fatores diretamente associados à diminuição do risco cardiovascular em pacientes hipogonadais. Os resultados contraditórios, com relação à ECMA, não se mostraram concretos. E mesmo nos dois estudos que ligaram a TRT à ECMA não contraindicaram a terapia, mostrando sua segurança e, claro, sua eficiência. Portanto, a TRT é uma opção válida e eficaz para pacientes com hipogonadismo, especialmente quando há sintomas clínicos e benefícios metabólicos esperados. Mesmo assim, o tratamento deve ser conduzido com extrema cautela, com um acompanhamento rigoroso, com monitoramento frequente de pressão arterial, hemograma e avaliação cardiovascular periódica, garantindo que os benefícios superem os potenciais riscos.

6929

**Palavras-chave:** Terapia de reposição de testosterona. Efeitos cardiovasculares.

<sup>1</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>2</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>3</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>4</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>5</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>6</sup>Orientador e docente da Universidade de Vassouras.

**ABSTRACT:** Testosterone replacement therapy (TRT) is a therapy aimed at restoring a patient's previous testosterone levels after clinical and laboratory confirmation of hormone deficiency. It is used to maintain or improve the quality of life. Maintenance or gain of muscle mass, bone density, sexual function, and overall well-being are mostly observed during the process. The objective of this review was to synthesize the positive effects and potential adverse effects of testosterone replacement therapy on the cardiovascular system. In this work, after applying inclusion criteria (clinical trial, controlled clinical trial, and observational study) and exclusion criteria (articles outside the topic), a total of 28 scientific articles from the PubMed and Virtual Health Library (VHL) databases were included. Therefore, only clinical trials, controlled clinical trials, and observational studies were used. Testosterone replacement therapy (TRT) offers clear metabolic benefits, such as improved insulin sensitivity, reduced total cholesterol, significant reduction in body fat, and increased muscle mass factors directly associated with a decreased cardiovascular risk in hypogonadal patients. Contradictory results regarding MACE have not been conclusive. Even the two studies that linked TRT to MACE did not contraindicate the therapy, demonstrating its safety and, of course, its effectiveness. Therefore, TRT is a valid and effective option for patients with hypogonadism, especially when clinical symptoms and expected metabolic benefits are present. Even so, treatment should be conducted with extreme caution, with rigorous monitoring, frequent blood pressure checks, blood counts, and periodic cardiovascular evaluations, ensuring that the benefits outweigh the potential risks.

**Keywords:** Testosterone replacement therapy. cardiovascular effects.

**RESUMEN:** La terapia de reemplazo de testosterona (TRT) es un tratamiento destinado a restaurar los niveles previos de testosterona de un paciente tras la confirmación clínica y de laboratorio de una deficiencia hormonal. Se utiliza para mantener o mejorar la calidad de vida. Durante el proceso, se observa principalmente el mantenimiento o el aumento de la masa muscular, la densidad ósea, la función sexual y el bienestar general. El objetivo de esta revisión fue sintetizar los efectos positivos y los posibles efectos adversos de la terapia de reemplazo de testosterona en el sistema cardiovascular. En este trabajo, tras aplicar los criterios de inclusión (ensayo clínico, ensayo clínico controlado y estudio observacional) y de exclusión (artículos fuera del tema), se incluyeron un total de 28 artículos científicos de las bases de datos PubMed y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Por lo tanto, solo se utilizaron ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados y estudios observacionales. La terapia de reemplazo de testosterona (TRT) ofrece claros beneficios metabólicos, como una mayor sensibilidad a la insulina, una reducción del colesterol total, una reducción significativa de la grasa corporal y un aumento de la masa muscular; factores directamente asociados a una disminución del riesgo cardiovascular en pacientes con hipogonadismo. Los resultados contradictorios sobre la ECMA no han sido concluyentes. Incluso los dos estudios que relacionaron la TRT con la ECMA no contraindicaron la terapia, lo que demuestra su seguridad y, por supuesto, su eficacia. Por lo tanto, la TRT es una opción válida y eficaz para pacientes con hipogonadismo, especialmente cuando presentan síntomas clínicos y los beneficios metabólicos esperados. Aun así, el tratamiento debe realizarse con extrema precaución, con un seguimiento riguroso, controles frecuentes de la presión arterial, hemogramas y evaluaciones cardiovasculares periódicas, para garantizar que los beneficios superen los riesgos potenciales.

**Palabras clave:** Terapia de reemplazo de testosterona. Efectos cardiovasculares.

## INTRODUÇÃO

A testosterona é o principal hormônio androgênico masculino, com papel fundamental no desenvolvimento das características sexuais secundárias, na manutenção da massa muscular, densidade óssea, função sexual e bem-estar geral. Com o envelhecimento, é comum observar uma redução progressiva nos níveis séricos de testosterona, condição conhecida como hipogonadismo tardio ou deficiência androgênica do envelhecimento masculino, o que pode fazer com que o paciente tenha queixas relacionadas aos pontos nos quais esse hormônio tem papel fundamental, citados acima. Segundo a atual diretriz, MULHALL, J. P. et al., 2018, o diagnóstico de deficiência de testosterona requer tanto uma dosagem baixa de testosterona quanto a presença de sintomas e/ou sinais selecionados. O limiar para baixa testosterona é consistentemente menor que 300 ng/dL em pelo menos duas dosagens séricas de testosterona total obtidas no início da manhã, preferencialmente utilizando o mesmo laboratório com o mesmo método/instrumentação para dosagem (MULHALL, J. P. et al., 2018). Para tratar essa condição, a terapia de reposição de testosterona (TRT) tem sido amplamente utilizada no manejo de homens com hipogonadismo. Apesar dos benefícios relatados, preocupações quanto aos riscos cardiovasculares e oncológicos persistem, levando a investigações clínicas rigorosas sobre segurança e desfechos a longo prazo (Lincoff et al., 2023; Siltari et al., 2023).

6931

Um estudo prospectivo de destaque analisou o perfil cardiovascular em homens com hipogonadismo submetidos à TRT. Lincoff et al. (2023) conduziram o ensaio de Terapia de reposição de testosterona para avaliação de eventos vasculares de longo prazo e resposta de eficácia (TRAVERSE), avaliando a segurança cardiovascular da TRT em longo prazo; os resultados iniciais demonstraram que o uso de testosterona não aumentou de forma significativa eventos cardiovasculares adversos em comparação com o placebo, sugerindo um perfil de risco aceitável, porém a TRT não foi inferior ao placebo para eventos cardiovasculares maiores (ECMA), injúria renal aguda (IRA), fibrilação atrial (FA) e tromboembolismo pulmonar (TEP). (Lincoff et al., 2023).

Outros estudos focaram em desfechos específicos de possível risco associado à TRT. Greenberg et al. (2024) investigaram a associação entre TRT e a incidência de fibrilação atrial e lesão renal aguda, observando que, embora a terapia tenha sido associada a um aumento na probabilidade de IRA em homens com fator de risco cardiovascular (RCV) ou doença cardiovascular (DCV) prévia, não houve associação com fibrilação atrial em homens tratados com testosterona. Efros et al. (2024) avaliaram parâmetros de pressão arterial ambulatorial em

pacientes com hipogonadismo tratados com gel transdérmico de testosterona, relatando uma manutenção de níveis pressóricos dentro de limites normais, sugerindo ausência de efeitos adversos hemodinâmicos significativos. Adicionalmente, Bøgehave et al. (2023) avaliaram o impacto da TRT no sistema de coagulação em homens com hipogonadismo, constatando que a reposição de testosterona promoveu alterações no potencial de geração de trombina e fatores de coagulação que indicam uma tendência geral a um perfil anticoagulante, o que pode reduzir o risco trombótico associado ao baixo nível de testosterona.

Na população idosa com baixos níveis de testosterona, nos pacientes tratados por um ano com a TRT, a relação cintura-quadril (RCQ) revelou-se preditor de maior progressão de placa coronariana não calcificada (Shaikh et al., 2020). Assim, a avaliação prévia de medidas de adiposidade central deve ser considerada na decisão de indicar TRT a pacientes dessa faixa etária.

Por fim, a segurança oncológica da TRT também foi explorada. Siltari et al. (2023) analisaram uma coorte populacional de longo prazo, demonstrando que homens em terapia de reposição não apresentaram aumento na incidência de câncer de próstata nem em mortalidade específica por neoplasia prostática ou por doença cardiovascular, quando comparados a não usuários. Nesse estudo, a TRT serviu como fator de proteção, pois os desfechos negativos foram menores no grupo tratado. Essa evidência contrasta com preocupações históricas de que a elevação de testosterona pudesse estimular o crescimento de tumores prostáticos.

6932

Dessa forma, esta revisão objetiva sintetizar os efeitos positivos e os potenciais efeitos adversos da terapia de reposição de testosterona no sistema cardiovascular.

## MÉTODOS

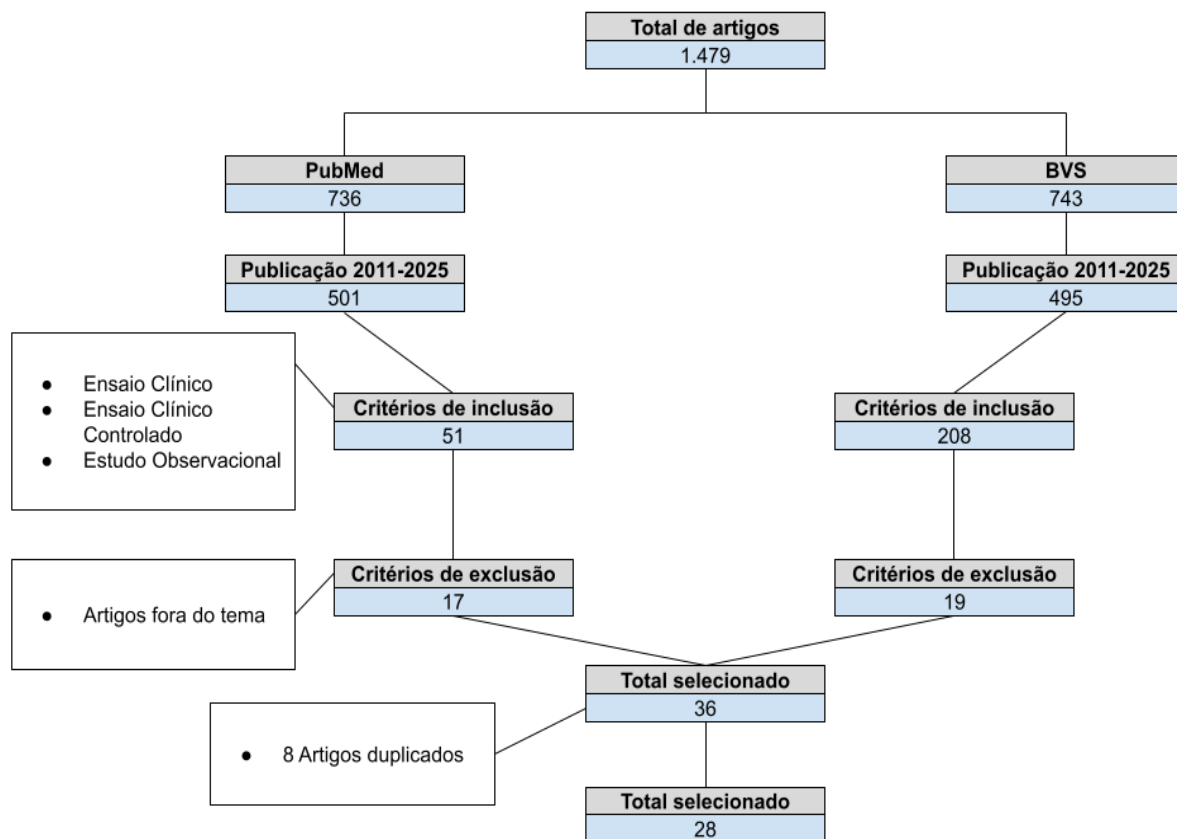
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o PubMed e BVS. Nesse sentido, a busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “testosterone replacement therapy” e “cardiovascular effects”. O grupo amostral foram pacientes homens com deficiência androgênica. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Ademais, foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 14 anos (2011-2025); artigos cujos estudos

eram do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado e estudo observacional. Foram excluídos os artigos que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo, que não trabalhavam a relação da terapia de reposição hormonal e os efeitos cardiovasculares na população propriamente dita e artigos fora do tema abordado.

## RESULTADOS

A busca resultou em um total de 1.479 trabalhos. Foram encontrados 736 artigos na base de dados PubMed e 743 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 17 artigos na base de dados PubMed, 19 artigos no BVS, sendo que 8 artigos foram retirados por estarem em duplicidade entre as plataformas, conforme apresentado na Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma de identificação dos artigos selecionados nas bases de dados Pubmed e BVS.



**Fonte:** Autores (2025).

Dos 28 estudos selecionados, 15 são estudos observacionais e 13 são ensaios clínicos controlados. Dos artigos selecionados, 13 estudos observaram efeitos benéficos em parâmetros

cardiovasculares e metabólicos, incluindo melhora no perfil lipídico, redução da resistência à insulina e melhora da rigidez arterial. Especificamente: melhora do perfil lipídico, redução de mortalidade por ECMA, melhora de parâmetros metabólicos tais como peso, circunferência da cintura, glicemia e resistência à insulina. Em contrapartida, 2 estudos identificaram aumento de riscos cardiovasculares importantes. Além disso, 5 estudos apresentaram resultados mistos, com sinais simultâneos de benefício e risco. Por fim, 8 estudos não observaram diferenças estatisticamente significativas nos desfechos cardiovasculares, sugerindo neutralidade da TRT para tais parâmetros.

**Quadro 1.** Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e conclusão.

Ano	Autor(es)	Tipo de Estudo	Conclusão
2024	Efros, M. D. et al.	Estudo observacional	O gel de testosterona elevou PAS 24h em média 1,9 mmHg; efeito clínico considerado mínimo e sem novos eventos CV.
2024	Greenberg, D. R. et al.	Estudo observacional	TRT não aumentou o risco de fibrilação atrial, mas elevou o risco de lesão renal aguda em homens com fator de RCV ou DCV preexistente.
2023	Lincoff, A. M. et al.	Ensaio clínico controlado	Não foram observadas diferenças clinicamente significativas, porém a TRT não foi inferior ao placebo para ECMA, IRA, FA e EP.
2023	Bøgehave, M. et al.	Ensaio clínico controlado	TRT aumentou potencial anticoagulante via supressão da via do fator de coagulação, sugerindo efeito protetor trombótico.
2023	Siltari, A. et al.	Estudo observacional	TRT não associada a maior mortalidade CV-específica, sugerindo segurança a longo prazo.
2020	Shaikh, K. et al.	Ensaio clínico controlado	Maior relação cintura/quadril associada a maior progressão de placa não calcificada; demais biomarcadores não predizem mudança.
2020	Argalious, M. Y. et al.	Estudo observacional	TRT pré-operatória não aumentou mortalidade hospitalar ou eventos CV pós-cirurgia.
2019	Oni, O. A. et al.	Estudo observacional	Normalização de testosterona com TRT associada a menor incidência de infarto e mortalidade comparado a não-normalizados e não tratados.
2019	Loo, S. Y. et al.	Estudo observacional	TRT atual associada a maior risco de AVC/AIT/IAM composto, principalmente nos primeiros 2 anos e em pacientes entre 45 e 59 anos.
2019	Hackett, G. et al.	Ensaio clínico controlado	TRT associada a redução significativa da mortalidade, sem melhorar fatores de risco CV convencionais.
2017	Budoff, M. J. et al.	Ensaio clínico controlado	TRT por 1 ano aumentou o volume de placas coronárias não calcificadas; implicações para risco CV ainda são incertas.
2017	Magnussen, L. V.	Ensaio clínico controlado	TRT não melhorou resistência à insulina, controle glicêmico ou oxidação de substratos; possível aumento de risco CV pela redução de HDL e gordura

			subcutânea, juntamente com a manutenção da gordura ectópica (visceral e hepática).
2017	Mohler, E. R. et al.	Ensaio controlado clínico	1 ano de TRT reduziu moderadamente LDL, HDL, a insulina em jejum e a resistência à insulina, sem efeitos em marcadores inflamatórios, fibrinólise ou troponina.
2017	Magnussen, L. V. et al.	Ensaio controlado clínico	TRT reduziu gordura subcutânea e níveis de adiponectina, mas mesclou sinais CV: diminuição de leptina e razão leptina/adiponectina.
2017	Li, H. et al.	Estudo observacional	Sem associação geral entre TRT e IAM; injetáveis mostraram maior risco de IAM, requerendo investigação adicional.
2017	Cheetham, T. C. et al.	Estudo observacional	TRT associada a menor risco composto de desfechos CV em 3,4 anos.
2016	Maggi, M. et al.	Estudo observacional	TRT não elevou a taxa de eventos CV; idade e história prévia foram os preditores de novos eventos.
2016	Haider, A. et al.	Estudo observacional	TRT por até 8 anos promoveu perda de peso (-20%), redução de cintura (-13cm), melhora de lipídios, glicemia e PA, sem ECMA.
2016	Yassin, A. A. et al.	Estudo observacional	TRT contínua melhorou peso, circunferência, IMC e parâmetros metabólicos, sugerindo redução do risco cardiometabólico.
2016	Wallis, C. J. D. et al.	Estudo observacional	TRT de curta duração aumentou risco de mortalidade e eventos CV; TRT de longa duração reduziu esses riscos comparados com o grupo controle. Também foi observado um risco menor de diagnóstico de câncer de próstata para o grupo tratado.
2016	Zhang, L. T. et al.	Estudo observacional	TRT reduziu anemia (de 29,6% para 10%), diminuiu colesterol total e melhorou fatores de risco CV, mas aumentou hematócrito.
2016	Alamir, M. A. et al.	Ensaio controlado clínico	Desenho para avaliar efeito de 1 ano de TRT na progressão de placas coronárias por CCTA; tendência inicial não significativa entre testosterona e volume de placa.
2015	Sharma, R. et al.	Estudo observacional	Normalização de testosterona após TRT associada a redução significativa de mortalidade, IAM e AVC.
2013	He, J. et al.	Ensaio controlado clínico	TRT melhorou fatores cardiometabólicos (gordura, triglicérides, HDL) sem piorar risco agregado após 16 sem.
2013	Muraleedharan, V. et al.	Estudo observacional	Baixos níveis de testosterona predizem aumento da mortalidade; TRT associado à redução de mortalidade (8,4% vs 19,2%).
2013	Bolu, E. et al.	Ensaio controlado clínico	Hipogonadismo associado a composições de HDL desfavoráveis; 6 meses de TRT não melhorou o perfil de HDL.
2012	Weiss, E. P. et al.	Ensaio controlado clínico	A TRT reduziu índice de aumento carotídeo e velocidade de onda de pulso, sugerindo melhora na rigidez arterial decorrente do envelhecimento e potencial redução de risco CV.

2011	Jones, T. H. et al.	Ensaio controlado	clínico	TRT reduziu resistência à insulina em 15%, melhorou HbA <sub>1c</sub> , colesterol total e LDL, Lp(a), sem aumento de eventos adversos.
------	---------------------	-------------------	---------	---

**Fonte:** Autores (2025).

## DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos mostraram que os principais efeitos da TRT foram a melhora dos fatores de risco cardiovascular, como redução da resistência à insulina, melhora do perfil lipídico e redução da adiposidade visceral (Jones et al., 2011; Haider et al., 2016). Entretanto, também foram observados efeitos adversos como aumento leve da pressão arterial (Efros et al., 2024) e incremento do volume de placas coronárias não calcificadas (Budoff et al., 2017).

Um dos efeitos benéficos observados foi a redução da resistência à insulina, isso acontece porque a TRT melhora a sinalização da insulina e aumenta a massa muscular, favorecendo melhor controle glicêmico e, conseqüentemente, reduzindo o risco cardiovascular (Jones et al., 2011), corroborando os resultados observados. Além disso, outro efeito positivo observado foi a melhora do perfil lipídico, isso pode ter ocorrido porque a TRT confere ação anabólica que modula o metabolismo lipídico, resultando em redução do colesterol total e do LDL (Mohler et al., 2017).

6936

Por outro lado, três estudos observaram efeitos adversos significativos. Um dos efeitos observados em Loo et al., 2019 foi um maior risco de eventos isquêmicos agudos tais como AVC, AIT e IAM a partir dos 6 primeiros meses aos primeiros dois anos de uso, nesse mesmo estudo foi concluído que, na ausência de causas identificáveis de hipogonadismo, a TRT deve ser iniciada com cautela em homens idosos com baixos níveis de testosterona. O segundo, Magnussen, L. V. et al. (2017), em ensaio clínico randomizado, não observaram melhora significativa na resistência à insulina, no controle glicêmico ou na oxidação de substratos com a TRT; ao contrário, apontaram possível aumento do risco cardiovascular devido à redução do HDL e da gordura subcutânea, juntamente com a gordura ectópica inalterada (visceral e hepática) nos participantes, mas que não seria um fator conclusivo, pois também foi observado uma diminuição nos níveis de leptina e na razão leptina/adiponectina, que refletiria em uma melhora do perfil de risco cardiovascular associado à hiperleptinemia. Por último, Budoff et al. (2017), associou a TRT a um aumento significativamente maior no volume da placa não calcificada do início do estudo até os 12 meses, sugerindo, no final de seu estudo, que estudos mais amplos são necessários para compreender as implicações clínicas dessa descoberta.

## CONCLUSÃO

A terapia de reposição de testosterona (TRT) traz ganhos metabólicos claros, como melhora da sensibilidade à insulina, redução do colesterol total, redução significativa da gordura corporal e ganho de massa muscular, fatores diretamente associados à diminuição do risco cardiovascular em pacientes hipogonadais.

Os resultados contraditórios, com relação à ECMA, não se mostraram concretos. E mesmo nos dois estudos que ligaram a TRT à ECMA não contraindicaram a terapia, mostrando sua segurança e, claro, sua eficiência.

Portanto, a TRT é uma opção válida e eficaz para pacientes com hipogonadismo, especialmente quando há sintomas clínicos e benefícios metabólicos esperados. Mesmo assim, o tratamento deve ser conduzido com extrema cautela, com um acompanhamento rigoroso, com monitoramento frequente de pressão arterial, hemograma e avaliação cardiovascular periódica, garantindo que os benefícios superem os potenciais riscos.

## REFERÊNCIAS

ABD ALAMIR, M. et al. The Cardiovascular Trial of the Testosterone Trials: rationale, design, and baseline data of a clinical trial using computed tomographic imaging to assess the progression of coronary atherosclerosis. *Coronary artery disease*, v. 27, n. 2, p. 95–103, 2016.

6937

ARGALIOUS, M. Y. et al. Association of testosterone replacement therapy and the incidence of a composite of postoperative in-hospital mortality and cardiovascular events in men undergoing cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*, v. 130, n. 4, p. 890–898, 2020.

BØGEHAVE, M. et al. Testosterone therapy increases the anticoagulant potential in men with opioid-induced hypogonadism: a randomized, placebo-controlled study. *Endocrine connections*, v. 12, n. 4, p. e220455, 2023.

BOLU, E. et al. HDL cholesterol subfractions and the effect of testosterone replacement in hypogonadism. *Hormone and metabolic research*, v. 45, n. 6, p. 443–448, 2013.

BUDOFF, M. J. et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 317, n. 7, p. 708–716, 2017.

CHEETHAM, T. C. et al. Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among men with androgen deficiency. *JAMA internal medicine*, v. 177, n. 4, p. 491–499, 2017.

EFROS, M. D. et al. Ambulatory blood pressure parameters among men with hypogonadism treated with testosterone transdermal therapy. *Endocrine practice: official journal of the*

American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists, v. 30, n. 9, p. 847–853, 2024.

GREENBERG, D. R. et al. Association of testosterone replacement therapy with atrial fibrillation and acute kidney injury. *The journal of sexual medicine*, v. 21, n. 12, p. 1201–1203, 2024.

HACKETT, G. et al. Long-term testosterone therapy in type 2 diabetes is associated with reduced mortality without improvement in conventional cardiovascular risk factors. *BJU international*, v. 123, n. 3, p. 519–529, 2019.

HAIDER, A. et al. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long-term testosterone therapy: observational, real-life data from a registry study. *Vascular health and risk management*, v. 12, p. 251–261, 2016.

HE, J. et al. Cardiometabolic risks during anabolic hormone supplementation in older men: Cardiometabolic Risk of Anabolic Hormone Therapy. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, v. 21, n. 5, p. 968–975, 2013.

JONES, T. H. et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes care*, v. 34, n. 4, p. 828–837, 2011.

LI, H. et al. Testosterone therapy and risk of Acute Myocardial Infarction in Hypogonadal Men: An Administrative Health Care Claims Study. *The journal of sexual medicine*, v. 14, n. 11, p. 1307–1317, 2017.

LINCOFF, A. M. et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *The New England journal of medicine*, v. 389, n. 2, p. 107–117, 2023.

LOO, S. Y. et al. Cardiovascular and Cerebrovascular Safety of Testosterone Replacement Therapy Among Aging Men with Low Testosterone Levels: A Cohort Study. *The American journal of medicine*, v. 132, n. 9, p. 1069–1077.e4, 2019.

MAGGI, M. et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *International journal of clinical practice*, v. 70, n. 10, p. 843–852, 2016.

MAGNUSSEN, L. V. Testosterone therapy of men with type 2 diabetes mellitus - a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Danish medical journal*, v. 64, n. 7, p. b5396, 2017.

MAGNUSSEN, L. V. et al. MR spectroscopy of hepatic fat and adiponectin and leptin levels during testosterone therapy in type 2 diabetes: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *European journal of endocrinology*, v. 177, n. 2, p. 157–168, 2017.

MOHLER, E. R., 3rd et al. The effect of testosterone on cardiovascular biomarkers in the Testosterone Trials. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 103, n. 2, p. 681–688, 2018.

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

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

ONI, O. A. et al. Relation of testosterone normalization to mortality and myocardial infarction in men with previous myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, v. 124, n. 8, p. 1171–1178, 2019.

SHAIKH, K. et al. Biomarkers and noncalcified coronary artery plaque progression in older men treated with testosterone. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 105, n. 7, p. 2142–2149, 2020.

SHARMA, R. et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *European heart journal*, v. 36, n. 40, p. 2706–2715, 2015.

SILTARI, A. et al. Testosterone replacement therapy is not associated with increased prostate cancer incidence, prostate cancer-specific, or cardiovascular disease-specific mortality in Finnish men. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, v. 62, n. 12, p. 1898–1904, 2023.

WALLIS, C. J. D. et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, v. 4, n. 6, p. 498–506, 2016. 6939

WEISS, E. P. et al. Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults improves indices of arterial stiffness: DHEA replacement therapy in older adults. *Aging cell*, v. 11, n. 5, p. 876–884, 2012.

YASSIN, A. A. et al. Effects of continuous long-term testosterone therapy (TTh) on anthropometric, endocrine and metabolic parameters for up to 10 years in 115 hypogonadal elderly men: real-life experience from an observational registry study. *Andrologia*, v. 48, n. 7, p. 793–799, 2016.

ZHANG, L. T. et al. Could testosterone replacement therapy in hypogonadal men ameliorate anemia, a cardiovascular risk factor? An observational, 54-week cumulative registry study. *The journal of urology*, v. 195, n. 4 Pt 1, p. 1057–1064, 2016.