



**Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina**

Amanda Sampaio Mangolim

Revisão Sistemática da reposição com testosterona em homens obesos com níveis séricos baixos de testosterona

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre pelo programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Assistente Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira

**Botucatu
2019**

Amanda Sampaio Mangolim

REVISÃO SISTEMÁTICA DA REPOSIÇÃO COM TESTOSTERONA EM HOMENS OBESOS COM NÍVEIS SÉRICOS BAIXOS DE TESTOSTERONA

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre pelo programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica.

Orientadora: **Profa. Assoc. *Vania dos Santos Nunes Nogueira***

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Mangolim, Amanda Sampaio.

Revisão sistemática da reposição com testosterona em homens obesos com níveis séricos baixos de testosterona / Amanda Sampaio Mangolim. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Vania dos Santos Nunes Nogueira
Capes: 40101061

1. Diabetes Mellitus Tipo 2. Obesidade. 3. Revisão. 4. Síndrome metabólica. 5. Testosterona.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2; Obesidade; Revisão sistemática; Síndrome Metabólica; Testosterona.

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino.”

Leonardo da Vinci

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu bem mais precioso:
MINHA FAMÍLIA!

Aos meus pais, JOSELITA e OLIDIO, que sempre me motivaram a buscar conhecimento e a lutar em busca dos meus sonhos, me dando base, exemplo e sendo meu porto seguro, sempre prontos a me auxiliar em qualquer empreitada.

À minha irmã, CAMILA, minha grande amiga, que colaborou muito nesse processo e me apoiou com palavras de incentivo, amor e carinho.

Ao meu namorado, ROMULO, que me apoiou, me ajudou e me deu suporte para concluir esse trabalho.

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS, pela dádiva da vida.

À Profa. Dra. VANIA DOS SANTOS NUNES NOGUEIRA, pela grande competência na orientação, pelo respeito, dedicação, paciência, incentivo e ensinamentos. Muito obrigada pela confiança!

Ao LEONARDO DE ANDRADE RODRIGUES BRITO pela atuação em todo o processo de realização da revisão sistemática, por toda sua contribuição, auxílio e paciência. Muito obrigada!

À Prof Dra ADRIANA LUCIA MENDES e ao Prof. Assistente Dr. PAULO JOSÉ FORTES VILLAS BOAS, pela atenção e importantes sugestões prestadas na qualificação.

À SEÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO pela ajuda, paciência e orientação durante estes dois anos.

A TODOS, que de forma direta ou indireta, colaboraram para a concretização deste trabalho.

À FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO, FAPESP, que financiou este projeto (projetos: 2018/16127-3 e 2018/11836-6).

Ao CONSELHO NACIONAL DE PESQUISA, CNPQ - PIBIC / PIBITI 2017/2018, que financiou parcialmente este projeto.

Muito obrigada!

SUMÁRIO

Resumo.....	1
Abstract	4
Introdução	7
Objetivos.....	16
Métodos e Análises.....	18
Resultados.....	27
Seleção dos Estudos.....	28
Estudos Incluídos.....	29
Risco de Viés	38
Meta-análise.....	40
Dados que não puderam ser plotados na meta-análise.....	53
Avaliação da qualidade da evidência	58
Discussão	61
Conclusão.....	65
Desvio de Protocolo	66
Conflito de interesses	66
Financiamento	66
Referências.....	67
Apêndices.....	78

RESUMO

Introdução: o uso de testosterona em homens obesos tem sido controverso em termos de perda de peso e controle de doenças relacionadas à obesidade. **Objetivo:** avaliar a efetividade da reposição de testosterona para perda de peso e prevenção de complicações cardiovasculares em homens obesos com baixos níveis séricos de testosterona. **Métodos:** foi realizada uma revisão sistemática de acordo com a Metodologia Cochrane de estudos randomizados que compararam em homens obesos com baixos níveis de testosterona a reposição de testosterona versus a não reposição. Dois revisores (ASM e LARB) independentemente fizeram a seleção dos estudos, avaliaram o risco de viés e extraíram os dados dos estudos incluídos. Os desfechos primários analisados foram: melhora dos parâmetros antropométricos (peso, índice de massa corpórea, circunferência de cintura e composição corporal), segurança, qualidade de vida, controle de complicações relacionadas a obesidade e melhora dos sintomas de hipogonadismo. As bases de dados eletrônicas para pesquisa foram Embase, Medline, LILACS e CENTRAL. Desfechos semelhantes em pelo menos dois estudos foram plotados na meta-análise usando o software *Review Manager 5.3*. A qualidade da evidência da estimativa de efeito da intervenção foi gerada de acordo com a metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). **Resultados:** as estratégias de busca elaboradas resultaram em 2535 artigos após a remoção das duplicatas pelo software *Endnote*. Foram selecionados 38 artigos para leitura na íntegra e, destes, 8 foram excluídos. Os 30 artigos selecionados representam 14 estudos incluídos, com um total de 1169 pacientes, sendo 630 do grupo intervenção e 539 do grupo controle. A meta-análise do peso final, IMC e circunferência da cintura não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM -0.93, IC 95%, -4.04 a 2.19, 446 participantes, 5 estudos, I^2 0%; DM 0.42, IC 95%, -0.41 a 1.24, 710 participantes, 7 estudos, I^2 0%; DM -0.67, IC 95%, -2.50 a 1.15, 692 participantes, 6 estudos, I^2 0%, qualidade da evidência alta/moderada, respectivamente). A meta-análise não evidenciou um efeito claro da intervenção nos eventos cardiovasculares devido o pequeno número de eventos (RR 0.93, IC 95%, 0.34 a 2.58, 562 participantes, 7 estudos, I^2 0%, qualidade da evidência baixa), bem como para os desfechos qualidade de vida e controle metabólico (alta inconsistência entre os resultados dos estudos individuais).

Conclusão: comparado ao não tratamento, a reposição de testosterona em homens obesos com níveis séricos baixos de testosterona não apresentou diferença significativa dos parâmetros antropométricos (peso, índice de massa corpórea, circunferência de cintura e composição corporal). Em relação aos eventos cardiovasculares, qualidade de vida, complicações relacionadas a obesidade e sintomas de hipogonadismo, devido uma baixa/muito baixa qualidade da evidência dos resultados plotados na meta-análise, o efeito da intervenção foi incerto para esses desfechos. **Registro Prospero:** CRD42017065598.

Palavras chave: Obesidade, síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, testosterona, revisão sistemática, meta-análise, hipogonadismo

ABSTRACT

Introduction: The use of testosterone replacement therapy in obese men with low testosterone levels has been controversial in relation to weight loss and control of obesity related-diseases. **Objective:** To analyze the effectiveness of testosterone therapy for weight loss and prevention of cardiovascular complications in obese men with low serum testosterone levels. **Methods:** A systematic review was conducted according to the Cochrane Methodology of randomized trials comparing testosterone replacement versus non-replacement in obese men with low testosterone levels. Two reviewers (ASM and LARB) independently selected the studies, assessed the risk of bias, and extracted data from the included studies. The main outcomes analyzed were: improvement of anthropometric parameters (weight, body mass index, waist circumference and body composition), safety, quality of life, control of complications related to obesity and improvement of symptoms of hypogonadism. The electronic databases for search were Embase, Medline, LILACS and CENTRAL. Similar outcomes in at least two trials were plotted in the meta-analysis using Review Manager 5.3 software. The quality of the evidence of the intervention effect estimate was generated according to GRADE approach (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). **Results:** the search strategies elaborated resulted in 2535 articles after the duplicates were removed by Endnote software. A total of 38 articles were selected for reading, and of these, 8 were excluded. The 30 articles selected represent 14 included studies, with a total of 1169 patients, 630 of the intervention group and 539 of the control group. The meta-analysis of the final weight, BMI and waist circumference showed no statistical difference between the groups (MD -0.93, 95% CI, -4.04 to 2.19, 446 participants, 5 studies, I^2 0%; MD 0.42, 95% CI, -0.41 to 1.24, 710 participants, 7 studies, I^2 0%; MD -0.67, 95% CI, -2.50 to 1.15, 692 participants, 6 studies, I^2 0%, quality of evidence high / moderate, respectively). The meta-analysis did not show a clear effect of intervention on cardiovascular events due to the small number of events (RR 0.93, 95% CI, 0.34 to 2.58, 562 participants, 7 studies, I^2 0%, low quality of evidence), as well as for the quality of life and metabolic control (high inconsistency between the results of the individual studies). **Conclusion:** Compared to non-treatment, testosterone replacement in obese men with low serum testosterone levels did not

present significant differences in anthropometric parameters. Regarding cardiovascular events, quality of life, complications related to obesity and symptoms of hypogonadism, due to a low / very low quality of evidence of the results plotted in the meta-analysis, the effect of the intervention was uncertain for these outcomes. **Prospero Registry:** CRD42017065598.

Key words: Obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, testosterone, systematic review, meta-analysis, hypogonadism

INTRODUÇÃO

Descrição do problema

A obesidade é uma condição crônica complexa com dimensões sociais e psicológicas graves que afeta todas as idades e diferentes grupos socioeconômicos em todos os países [1]. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, essa doença acomete cerca de 400 milhões de adultos em todo o mundo, com um aumento alarmante de sua prevalência nos últimos anos [2]. Estima-se que a prevalência mundial da obesidade nos homens em 2008 foi de 9,8%, resultado quase duas vezes maior que na década de 1980, quando era 4,8% [1]. Já no Brasil, em uma pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde em 2016 chamada Vigitel Brasil 2016, foi evidenciado que a obesidade teve um crescimento de 60% em dez anos, sendo que a prevalência no sexo masculino em 2006 era de 11,4% enquanto em 2016 chegava a 18,1% [3].

Sabe-se que o excesso de peso corporal, especialmente a obesidade central que está relacionada com o acúmulo de gordura visceral [4], é um fator de risco independente para aumento da morbidade e mortalidade, não apenas para causas cardiovasculares, mas também para diabetes mellitus tipo 2, câncer e distúrbios músculo-esqueléticos [5]. O excesso de gordura corporal é considerado responsável pela maioria das complicações associadas à obesidade e ao aumento da mortalidade, independentemente do índice de massa corporal (IMC) [5]. Porém, apesar desse risco e da obesidade se tratar de um grande problema de saúde pública, ela ainda é uma das doenças mais negligenciadas na atualidade [1].

Sabe-se que a obesidade em homens está associada a baixas concentrações séricas de testosterona e que existe uma relação inversa entre a circunferência de cintura e as concentrações séricas deste hormônio [4,6]. Esta associação é extremamente relevante; alguns autores apontaram que a obesidade é um dos fatores de risco mais importantes para a redução do nível de testosterona, sendo mais importante que a idade e outras doenças crônicas [5,7].

O hipogonadismo é uma síndrome clínica que resulta da falha de produção pelos testículos de níveis fisiológicos de testosterona o que resulta em perda da capacidade de produzir espermatozóides devido a uma ruptura do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-testicular [8]. O hipogonadismo pode

acarretar sinais e sintomas específicos e inespecíficos que dependem da idade do acometimento, das comorbidades, severidade e duração do quadro [9]. A perda pós puberal da função gonadal pode resultar em baixa libido, disfunção erétil, osteoporose, infertilidade, além de sintomas menos específicos como fadiga, irritabilidade, distúrbios do sono, entre outros [8,10].

Os homens obesos têm níveis de testosterona totais 30% mais baixos do que os homens eutróficos e 40% deles apresentam níveis abaixo do limite inferior da normalidade [5]. Embora os mecanismos patogênicos do hipogonadismo na obesidade ainda não estejam totalmente esclarecidos, sabe-se que sua etiologia é multifatorial.

O declínio dos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) associada à obesidade explica parcialmente a diminuição observada nas concentrações de testosterona [11]. O ambiente hiperinsulinêmico presente na obesidade afeta a produção hepática de SHBG levando a uma maior disponibilidade de testosterona livre para conversão a estradiol no tecido adiposo [12].

Além disso, acredita-se que as adipocinas e os mediadores pró-inflamatórios originados no tecido adiposo também possam desempenhar um papel na supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal [13]. Estas citocinas teriam efeito de inibição sobre a esteroidogênese na célula de Leydig, através da alteração da expressão de diferentes enzimas envolvidas no processo [14].

A leptina estimula os neurônios produtores de GnRH hipotalâmicos e induz a liberação de LH através de uma sinalização realizada pelas kisspeptinas. Na obesidade, devido à resistência do sistema nervoso central à leptina, Isidori et al observaram que o excesso de leptina poderia exercer uma ação negativa sobre a pulsatilidade do LH [12].

A obesidade masculina também está associada ao aumento da atividade da aromatase dentro do adipócito, resultando no aumento da conversão periférica de testosterona em estradiol e um subsequente desequilíbrio na relação entre esses dois hormônios. Desta forma, os níveis elevados de estradiol exercem um efeito de feedback negativo na secreção do hormônio luteinizante (LH), com consequente redução das concentrações plasmáticas de testosterona [9,15].

Vários estudos mostraram que, em indivíduos com obesidade ou excesso de peso, mudanças intensivas no estilo de vida, que incluem dieta e atividade física, são capazes de reduzir o peso corporal e a resistência insulínica, prevenindo a progressão do diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares [1,16-19]. No entanto, sabe-se que a perda de peso adequada e sustentada é muito difícil de se alcançar [1,5]. Devido a isso, a necessidade de novos estudos para promoção de perda de peso efetiva e sustentada tem-se tornado cada vez mais importante.

Muitos ensaios clínicos randomizados avaliaram o impacto da dieta e da atividade física nos níveis de testosterona em homens obesos, porém os resultados desses estudos são conflitantes. Alguns mostraram aumento da testosterona [20-22], outros não apresentaram alteração [23,24], e um pequeno estudo mostrou diminuição em seus níveis [25].

Corona et al. [1] realizaram uma revisão sistemática sobre a perda de peso corporal e hipogonadismo hipogonadotrófico no qual incluíram estudos observacionais e de intervenção, onde a perda de peso por cirurgia bariátrica ou por dieta hipocalórica levaram a um aumento significativo nos níveis de gonadotrofinas e testosterona (total e livre) e a análise de regressão múltipla demonstrou que o grau de perda de peso corporal foi o melhor determinante do aumento de testosterona total.

Portanto, a perda de peso corporal e as intervenções de estilo de vida devem ser a primeira abordagem oferecida aos homens obesos com baixos níveis de testosterona.

No entanto, considerando a dificuldade em alcançar a perda de peso mesmo com mudanças no estilo de vida e a possibilidade de recuperar o peso a longo prazo, foi realizada a seguinte pergunta para condução dessa revisão sistemática: em homens obesos com baixos níveis de testosterona e sem hipogonadismo clássico, qual a eficácia da reposição de testosterona para perda de peso e melhora das complicações da obesidade em comparação com nenhuma reposição?

Descrição da intervenção

A terapia com testosterona é recomendada para homens sintomáticos com diagnóstico clássico de hipogonadismo, que inclui homens com falência testicular primária, defeitos centrais no hipotálamo ou hipófise ou defeitos duplos que afetam tanto o testículo quanto a glândula pituitária. Nesses casos, a terapia visa induzir e manter características sexuais secundárias e melhorar a função sexual, a qualidade de vida e a densidade mineral óssea [8].

Existem muitas formas de realizar a reposição com testosterona. A injeção intramuscular aplicada a cada 2 a 4 semanas é uma das modalidades mais comuns e de baixo custo [8] e geralmente contém um ou mais ésteres de testosterona, sendo suas formas principais o cipionato de testosterona e o enantato de testosterona. O undecanoato de testosterona é uma testosterona injetável de ação prolongada relativamente recente e, nos países onde é comercializado, a dose recomendada é 1000mg intramuscular, seguida de 1000mg na semana 6 e, após, 1000mg a cada 10 a 14 semanas [8].

A reposição de testosterona também pode ser administrada através da via transdérmica e da mucosa oral usando adesivos, géis ou líquidos. As formas transdérmicas parecem proporcionar um benefício terapêutico mais sustentado; no entanto, estes géis, pomadas ou adesivos devem ser administrados diariamente e por isso podem ter uma adesão prejudicada [26]. A seguir temos alguns exemplos dessas formulações: 1% e 2% de gel de testosterona, adesivos transdérmicos de testosterona, adesivo bucal de testosterona e implantes de testosterona [8]. Os regimes mais recomendados são um ou dois pumps de testosterona gel aplicados durante a noite sobre a pele das costas ou do braço; um ou dois adesivos de testosterona transdérmico aplicado diariamente sobre uma área coberta da pele; 30mg de um adesivo biológico bucal de testosterona aplicado duas vezes ao dia; nos implantes de testosterona, a dose e a frequência são de acordo com a formulação utilizada [8].

Eventos adversos da intervenção

Estudos em homens jovens e hipogonádicos encontraram baixa frequência de eventos adversos com a reposição de testosterona. Os eventos adversos comuns para os quais há evidências de associação com a terapia de testosterona incluem eritrocitose, acne, oleosidade da pele, aumento do PSA e do volume da próstata, crescimento de câncer de próstata metastático e redução da produção de espermatozóides levando a diminuição da fertilidade [8]. Os eventos adversos pouco frequentes para os quais há evidência fraca de associação com a administração de testosterona são ginecomastia, calvície masculina (familiar), crescimento de câncer de mama e indução ou piora da apneia obstrutiva do sono [8].

Alguns efeitos adversos são específicos da formulação. Por exemplo, as formas intramusculares foram associadas à flutuação do humor ou libido, dor no local da injeção, eritrocitose excessiva e episódios de tosse imediatamente após a injeção. O gel e os adesivos transdérmicos foram associados à irritação da pele e o primeiro apresenta um risco potencial para a transferência de testosterona para o parceiro ou qualquer pessoa que esteja em contato próximo. Os adesivos bucais de testosterona podem causar alterações no paladar e irritação das gengivas e implantes podem causar infecção local [8].

Como a intervenção pode funcionar

Além das causas clássicas de hipogonadismo, a testosterona também tem sido prescrita para outras condições relacionadas à saúde, como em homens obesos com baixos níveis de testosterona.

Em homens com obesidade e apneia obstrutiva do sono severa, a reposição de testosterona aumenta a massa muscular e diminui a massa gorda, independentemente dos níveis baixos ou normais de testosterona [27]. Em pacientes com baixa testosterona e diabetes mellitus tipo 2, Magnussen mostrou que a terapia com testosterona diminuiu a gordura abdominal visceral e melhorou a sensibilidade à insulina [28]. Kappor e col. [29] em um estudo cruzado avaliaram

a terapia de testosterona em homens obesos com diabetes mellitus tipo 2 e baixa testosterona. Embora não tenham sido observadas alterações significativas no IMC, houve uma redução significativa na circunferência da cintura após a reposição da testosterona. Em estudo de Kalinchenko e col. [30], 184 homens obesos com síndrome metabólica e níveis totais de testosterona <12 nmol/L foram randomizados para receber por 30 semanas, undecanoato de testosterona parenteral ou placebo. Durante o seguimento, houve diminuição significativa do peso, do IMC e da circunferência da cintura no grupo de intervenção em comparação com o grupo placebo. Em estudo de Saad e col. [31], a terapia de testosterona a longo prazo em homens hipogonádicos obesos resultou em reduções substanciais e sustentadas no peso corporal, circunferência da cintura e IMC.

A partir desses resultados, alguns médicos recomendaram a reposição de testosterona como uma estratégia terapêutica nova e útil para o tratamento da obesidade [32].

A *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* e o *American College of Endocrinology (ACE)* recomendam que em homens com hipogonadismo (definido como níveis baixos de testosterona associados a sintomas) e obesidade que não desejam fertilidade seja considerada a realização da terapia com testosterona além da intervenção no estilo de vida já que a testosterona nesses pacientes resulta em perda de peso, diminuição da circunferência de cintura e melhora dos parâmetros metabólicos [4]. Uma explicação para a melhoria do controle metabólico e a perda de peso na terapia de testosterona é que esse hormônio aumenta a massa corporal magra, aumentando assim o gasto de energia em repouso [32]. Além disso, os andrógenos regulam a composição corporal promovendo o comprometimento das células pluripotentes mesenquimatosas na linhagem miogênica e na inibição de sua diferenciação na linha adipogênica [33]. A testosterona regula os carboidratos, as proteínas e o metabolismo da gordura [1,34] e a terapia de testosterona em homens com deficiência de testosterona resulta na normalização da utilização de glicose e aumento da oxidação lipídica [35]. Além disso, a terapia com testosterona melhora a função erétil, aumenta o vigor e reduz a fadiga [32], promovendo com isso uma melhor disposição para realização de exercícios.

Importância dessa revisão

Embora a substituição de testosterona pareça ser uma modalidade de tratamento atraente para homens obesos com baixa testosterona, seus potenciais benefícios para perda de peso, melhora da função sexual e morbidade relacionada à obesidade foram refutados por alguns estudos, cujos resultados não mostraram diferenças significativas entre pacientes tratados e não tratados.

Fui e col. [11] randomizaram 100 homens obesos ($IMC > 30$) com níveis de testosterona inferiores a ≤ 12 nmol / L para uma terapia com testosterona ou placebo, e o grupo de intervenção do estudo apresentou melhora significativa no escore da *The Aging Males' Symptoms scale (AMS scale)* e função erétil; no entanto, o peso final era o mesmo entre os grupos.

Cai e col. [36], em uma revisão sistemática publicada em 2014, avaliaram os efeitos metabólicos da reposição de testosterona em homens hipogonádicos com diabetes mellitus tipo 2. A meta-análise dos estudos incluídos mostrou uma diferença significativa em favor da intervenção para glicemia plasmática em jejum (cinco estudos) e redução de HbA1c (três estudos); no entanto, não houve diferença estatisticamente significativa na gordura corporal final nos três estudos que analisaram esse desfecho [37]. Os autores não incluíram estudos com indivíduos obesos sem diabetes mellitus tipo 2 ou síndrome metabólica.

Em outra revisão sistemática publicada em 2016 que avaliou a eficácia da reposição de testosterona em homens com hipogonadismo, a testosterona melhorou significativamente o escore da *The Aging Males' Symptoms scale (AMS scale)* e aumento da massa magra corporal; no entanto, não foram identificadas diferenças significativas no IMC e redução da massa gorda nos cinco estudos randomizados que avaliaram esses resultados [37]. É importante ressaltar que esta revisão excluiu os estudos com pacientes diabéticos.

Em conclusão, o uso de testosterona em homens obesos tem sido controverso em termos de perda de peso e controle de doenças relacionadas à obesidade (síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 e outras doenças cardiovasculares). Em comparação com nenhuma substituição, alguns estudos

demonstraram benefícios e outros não mostraram evidências de diferenças significativas. Além disso, as revisões sistemáticas publicadas neste assunto não incluíam homens obesos com ou sem complicações relacionadas como critério de elegibilidade do paciente [36,38,39]; por outro lado, alguns excluíram esses indivíduos [37].

OBJETIVOS

Esta revisão tem como objetivo avaliar se em homens obesos com níveis séricos baixos de testosterona a reposição de testosterona é segura e efetiva para perda de peso e controle das complicações associadas à obesidade.

Para tal, essa revisão sistemática teve como objetivo responder se, quando comparada com nenhum tratamento ou placebo a reposição de testosterona:

- É eficaz na perda de peso;
- É eficaz no controle de complicações da obesidade;
- É eficaz na prevenção de eventos cardiovasculares e óbitos;
- É segura;
- É eficaz na melhora da qualidade de vida;
- É eficaz na promoção de uma redução sustentada do peso corporal;
- É eficaz na promoção de alterações na composição corporal (aumento na massa magra e diminuição da massa total de gordura);
- É eficaz na promoção da melhoria dos sintomas de hipogonadismo.

MÉTODOS E ANÁLISES

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com a Cochrane Collaboration [40] e relatada de acordo com o PRISMA [41]. A mesma teve o seu protocolo registrado na base *PROSPERO* (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), número de registro CRD42017065598 e publicado no periódico *Medicine* [48].

Critérios de elegibilidade

Esta revisão sistemática foi realizada utilizando-se a estratégia PICO:

- P: Homens com obesidade e níveis séricos de testosterona baixos
- I: Reposição de testosterona + “tratamento padrão das comorbidades”
- C: Placebo ou não tratamento + “tratamento padrão das comorbidades”
- O: Perda de peso, segurança, qualidade de vida, controle das complicações da obesidade, frequência de eventos cardiovasculares e óbitos

Tipos de estudos

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados ou *crossover*, nos quais os pacientes foram alocados em um dos dois grupos: terapia com testosterona ou controle (sem tratamento ou placebo).

Participantes

Homens obesos com mais de 18 anos com baixos níveis de testosterona.

Critérios para diagnóstico

Foram considerados homens obesos aqueles com $IMC \geq 30 \text{ kg / m}^2$, bem como aqueles com $IMC < 30 \text{ kg / m}^2$, mas apresentando obesidade central (circunferência da cintura superior aos valores étnicos específicos), segundo critérios da *International Diabetes Federation* (IDF) [43]. Esses pacientes

poderiam ter ou não síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, apneia obstrutiva do sono, bem como outras doenças consequentes à obesidade.

Os estudos randomizados que incluíram pacientes com uma dessas complicações porém não especificaram nenhuma descrição de obesidade em seus critérios de elegibilidade, foram incluídos se a média do IMC e/ou da circunferência de cintura nos grupos de intervenção e controle estavam de acordo com os critérios de elegibilidade dessa revisão na visita do *baseline*.

E relação ao diagnóstico de níveis de testosterona sérica baixos, a literatura apresenta várias definições.

A *International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM)* recomenda 12,1 nmol / L (350 ng / dL) como um limite inferior de normalidade para a testosterona total, mas a terapia de reposição de testosterona pode ser razoavelmente considerada com níveis de testosterona superiores a 12,1 nmol / L, com base nos sintomas e se os níveis de testosterona livre forem reduzidos [44].

De acordo com a *European Association of Urology (EAU)*, tanto os ensaios baseados em espectrometria de massa ou imunoensaio podem produzir resultados confiáveis para as concentrações de testosterona, e a avaliação deve basear-se em intervalos de referência para homens normais fornecidos pelo laboratório que mede as amostras [45]. A recomendação da *Endocrine Society* é também que os clínicos devam usar o limite inferior do intervalo normal estabelecido em seu laboratório [8].

Nesta revisão, foi considerado como baixa concentração de testosterona um nível de testosterona total ≤ 350 ng / dL (12.1 nmol / L). Valores superiores a este foram considerados se indicado pelos autores como o limite inferior do intervalo normal para homens jovens saudáveis em seu serviço de saúde.

Como vários homens obesos podem não apresentar os sinais e sintomas típicos relacionados ao hipogonadismo, especialmente nos estágios iniciais [15], foram incluídos estudos com pacientes sintomáticos e assintomáticos.

Tipos de Intervenções

Foram consideradas como intervenções as reposições de testosterona administradas de forma injetável, transdérmica ou adesiva (undecanoato de testosterona, enantato de testosterona, testosterona gel, entre outros) durante pelo menos 8 semanas.

Esses indivíduos também foram aconselhados a mudar seu estilo de vida e receber tratamento padrão para comorbidades relacionadas à obesidade.

Comparação

O grupo de comparação não recebeu a terapia de reposição de testosterona ou recebeu placebo associado a recomendações de estilo de vida e tratamento padrão de doenças relacionadas à obesidade.

Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos em que a população era predominantemente composta por homens com contra-indicação ao uso de testosterona, ou seja, homens com câncer de mama, câncer de próstata, nódulo palpável na próstata, PSA > 4 ng / mL ou > 3 ng / mL em homens com alto risco para de câncer de próstata, hematócrito > 50%, síndrome da apneia obstrutiva do sono grave que não respondeu ao tratamento recomendado, insuficiência cardíaca descompensada e homens com diagnóstico de hipogonadismo central ou periférico clássico estabelecido (hipopituitarismo, hiperprolactinemia, disgenesia gonadal, neoplasias testiculares, síndrome de Klinefelter, síndrome de Noonan, síndrome de Prader Willi, entre outras).

Tipos de desfechos

Desfechos primários

Os desfechos primários analisados foram:

- perda de peso (avaliada pelo peso final, circunferência de cintura ou IMC)

- segurança (frequência de eritrocitose, acne, oleosidade da pele, câncer de próstata, ginecomastia, calvície de padrão masculino, crescimento de câncer de mama, indução ou piora de apnéia obstrutiva do sono, efeitos colaterais específicos de cada formulação)
- qualidade de vida (avaliada pela escala AMS ou outro questionário)
- controle das complicações da obesidade (diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidemia, apnéia obstrutiva do sono, depressão)
- frequência de eventos cardiovasculares e óbitos.

Desfechos secundários

Os desfechos secundários foram:

- aumento da massa corporal magra e diminuição da massa corporal de gordura
- melhora dos sintomas de hipogonadismo (libido e função erétil)
- perda de peso sustentada
- normalização do nível de testosterona
- aumento dos níveis de PSA

Tempo de acompanhamento

Os estudos incluídos tiveram uma duração de seguimento de pelo menos 8 semanas.

Estratégia de Busca

Base de dados eletrônicos

Foram criadas quatro estratégias gerais e adaptativas de pesquisa para quatro bancos de dados de saúde eletrônica: Embase (por Elsevier, 1980-2018), Medline (por Pubmed, 1966-2018), LILACS (pela Virtual Health Library, 1982-2018) e Registro de Estudos Clínicos Controlados da Colaboração Cochrane (CENTRAL - Cochrane). Foram utilizados os termos e os sinônimos de obesidade, síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 e testosterona. Não houve restrição de idioma ou ano (Apêndice 1).

Foi utilizado o software *Endnote* para gerenciar as referências, remover duplicatas e facilitar o processo de seleção.

Procurando outros recursos

Os seguintes bancos de dados também foram pesquisados para estudos elegíveis: Trip database, SCOPUS, Web of Science, CINAHL, *Australasian Medical Index* e *Chinese Biomedical Literature Database*. Também foi pesquisado estudos inéditos no site ClinicalTrials.gov, no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Rebec) e na literatura cinzenta, através de resumos publicados em anais e palestras de congressos.

Nos estudos primários ou secundários relevantes identificados, também foi procurado por mais estudos elegíveis em seus artigos citados / incluídos.

Seleção dos estudos

Dois revisores (ASM e LARB) selecionaram independentemente os títulos e resumos identificados pela pesquisa bibliográfica. Os estudos potencialmente elegíveis para inclusão na revisão foram selecionados para leitura completa e subsequentemente avaliados quanto à adequação ao PICO proposto através de um formulário (Apêndice 2). Em caso de desacordo, houve um debate entre os revisores e uma terceira pessoa (VSNN) antes da decisão final.

Extração e gerenciamento dos dados

Ambos os revisores (ASM e LARB) usaram um formulário de extração para os estudos selecionados para registrar informações relativas aos critérios de elegibilidade (critérios de inclusão e exclusão), duração do acompanhamento, tipo da intervenção (dose, via de administração e frequência), tipo de controle (placebo ou nenhum tratamento) e desfechos (Apêndice 3), um segundo formulário para extrair o número de pacientes e suas características iniciais (peso, IMC,

circunferência de cintura, doenças associadas, concentrações médias de testosterona) (Apêndice 4) e um terceiro com todos os resultados (Apêndice 5).

No caso de publicações em duplicata ou mais relatórios do estudo primário, a extração de dados foi otimizada usando a melhor informação disponível para todos os itens do mesmo estudo.

Para garantir a consistência entre os revisores (ASM e LARB) foi realizado um exercício de calibração antes de iniciar a revisão e, em caso de desacordo em algum estágio do processo, houve um debate com uma terceira pessoa (VSNN).

Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

Para cada ensaio clínico incluído, o risco de viés foi avaliado de acordo com os critérios descritos no Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções (Higgins & Green, 2011) [40], que considera sete domínios: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento da avaliação de resultados, dados de resultados incompletos, relato seletivo de desfechos e outros vieses. Cada um dos itens foi avaliado pelos revisores (ASM e LARB) como tendo baixo risco de viés, alto risco de viés ou viés incerto. Em caso de desentendimento, houve um debate com uma terceira pessoa (VSNN) antes da classificação final.

Medida do efeito de tratamento

Para dados dicotômicos, o risco relativo foi calculado com o intervalo de confiança de 95% (IC) como a estimativa do efeito da intervenção. Os dados contínuos foram expressos como médias e desvio padrão, e a diferença entre as médias com IC 95% foi usada como estimativa de efeito. Quando possível, os dados contínuos foram transformados em dados dicotômicos.

Unidade de Análise

A unidade de análise foram os dados agregados nos estudos primários publicados. No caso de estudos *crossover*, somente os dados da primeira fase foram considerados.

Falta de Dados

Os autores dos estudos originais foram contatados, quando necessário, para obter informações ausentes para cada estudo incluído. Quando disponível, preferencialmente foi utilizado os dados da análise de intenção de tratar.

Avaliação de Heterogeneidade

A inconsistência entre os resultados dos estudos incluídos foi averiguada pela inspeção visual do gráfico de floresta (ausência de sobreposição dos IC em torno das estimativas de efeito dos estudos individuais) e também pelo teste de inconsistência de Higgins ou I^2 , no qual $I^2 > 50\%$ indica moderada probabilidade de heterogeneidade. As causas da heterogeneidade potencial entre os estudos também foram planejadas e avaliadas.

Avaliação de viés de relato

Para um determinado desfecho, se mais de 10 estudos fossem incluídos na meta-análise, seria usado o gráfico de funil e o teste de regressão de Egger para investigar a presença de viés publicação [46].

Síntese de dados

Desfechos semelhantes medidos em pelo menos dois ensaios clínicos foram plotados na meta-análise usando o software *Review Manager 5.3* (Review Manager (RevMan), versão 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014). Foram utilizados os efeitos aleatórios como o modelo de análise na meta-análise. O método de inverso da variância e Mantel-Haenszel foram os métodos estatísticos utilizados para estabelecer as estimativas de efeito entre os dados contínuos e dicotômicos, respectivamente, dos estudos incluídos.

Análise de subgrupos

Se houvesse dados disponíveis, realizaríamos análise de subgrupos de acordo com o seguinte diagnóstico: síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade sem essas duas complicações. Também planejamos analisar os resultados até seis meses, entre seis e 12 meses, e mais de um ano após o início do tratamento, onde consideraremos o seguimento de curto, médio e longo prazo, respectivamente. Outras análises de subgrupos também foram planejadas como tipo de substituição de testosterona (injeção, gel, adesivo, etc.).

Análise de sensibilidade

Quando possível, foi realizada a análise de sensibilidade nos estudos com baixo risco de seleção, detecção e viés de atrito.

Qualidade da evidência

A qualidade da evidência da estimativa de efeito da intervenção para os desfechos que puderam ser plotados na meta-análise foi gerada de acordo com o GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) Working Group [47].

O GRADE avalia a qualidade da totalidade da evidência de determinada tecnologia na saúde em um desfecho, especificamente, os desfechos mais importantes na perspectiva do paciente. Estudos randomizados têm a melhor qualidade de evidência, mas a qualidade se deteriora se os estudos têm grandes limitações que possam interferir nas estimativas dos efeitos do tratamento. Essas limitações incluem o risco do viés mencionado acima, inconsistências, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação dos resultados de cada resultado analisado.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

As estratégias de busca elaboradas resultaram em 2666 artigos e, após a remoção das duplicatas pelo software *Endnote*, restaram 2535 artigos. Foi incluído apenas um artigo com a busca manual [49]. Foram selecionados 38 artigos para leitura na íntegra e, destes, 8 foram excluídos, cujos motivos foram: dois apresentavam como critérios de inclusão níveis de testosterona acima daquele estabelecido nessa revisão e sem qualquer justificativa pelos autores [50,51], um a casuística foi apenas de indivíduos com hipogonadismo central [52], um o diagnóstico de hipogonadismo não se deu pela dosagem da testosterona [53] e quatro estudos avaliaram desfechos distintos dos propostos nessa revisão [29,54-56].

Quatorze estudos foram então incluídos nessa revisão (para muitos estudos havia mais de um artigo publicado) [5,11,27,30,49,57-81]. O processo de seleção está sintetizado na Figura 1.

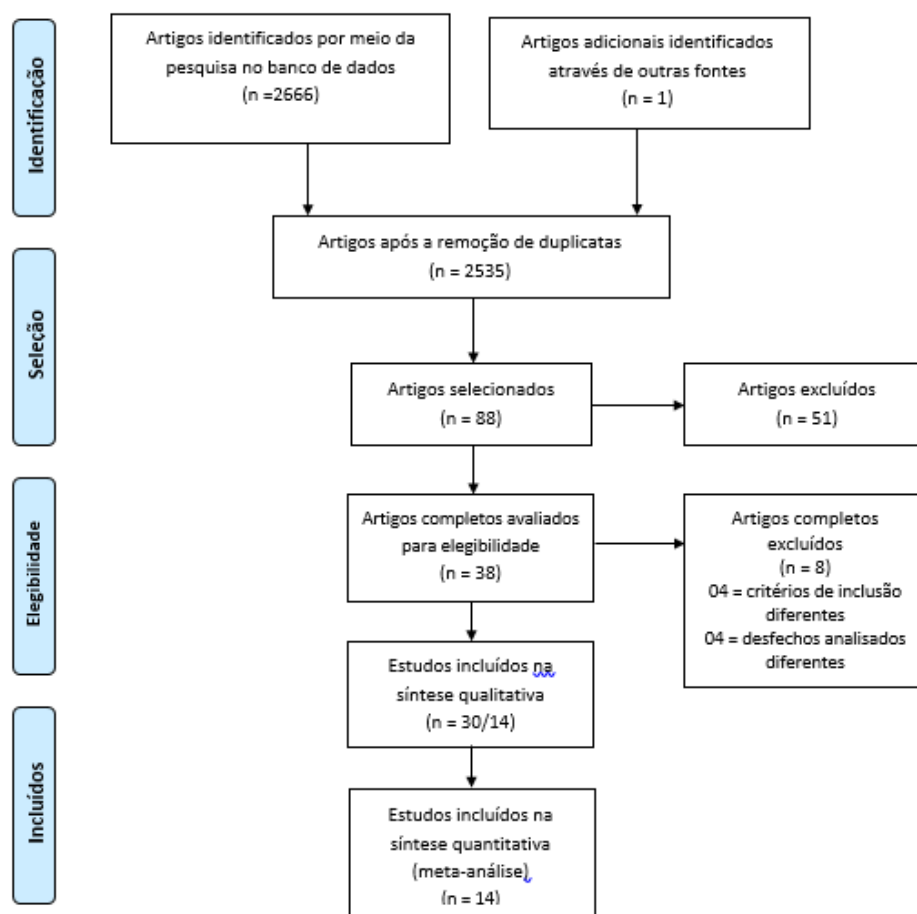


Figura 1. Fluxo de seleção dos artigos da revisão sistemática

Estudos Incluídos

Os dados referentes aos critérios de elegibilidade de cada estudo estão registrados na Tabela 1, enquanto os dados extraídos na visita da baseline estão registrados na Tabela 2.

Tabela 1. Tabela dos Critérios de Elegibilidade dos estudos incluídos

Autor/ano	Inclusão	Exclusão	Intervenção	Controle	Desfechos	Dieta e Atividade física
Aversa, 2010 a	- Homens com idade entre 50 e 65 anos - SM e/ou DM2 definidos pelo NCEP-ATPIII e IDF - Nível sérico de Testosterona total abaixo de 3,0 ng/mL (11 nmol/L) ou Testosterona livre abaixo de 250 pmol/L (10 pg/mL) em dois dias distintos com intervalo de pelo menos 1 semana - Dois sintomas de hipogonadismo conforme estabelecido nas Diretrizes Internacionais e nos questionários clínicos	- uso de andrógenos ou anabolizantes nos últimos 12 meses - Câncer de próstata ou mama - abuso de drogas ou álcool - suspeita ou história de tumores - Distúrbio de coagulação - SAOS grave sintomática - Policitemia com um nível de hematócrito $\geq 52\%$ no início do estudo - PSA elevado ou toque retal alterado - HPB grave sintomática - Uso de inibidores da 5-a-redutase - Hiperprolactinemia ou patologia hipotalâmico-hipofisária - Tireopatias descompensadas - DM descompensado (HbA1c ≥ 11) e / ou em uso insulina - ICC NYHA III ou IV - Insuficiência hepática (TGO/TGP ≥ 3 vezes acima do LSN) ou renal (Cr $\geq 1,5$) - Doença neurológica ou psiquiátrica grave - Desejo de fertilidade - Qualquer outro motivo que o investigador acha prudente excluir o paciente do estudo	12 meses - Undecanoato de Testosterona 1000mg IM a cada 12 semanas a partir da 6ª semana - Testosterona oral 40mg 2 cápsulas 12/12 horas por 6 meses e, após, undecanoato de testosterona 1000mg IM a cada 12 semanas após a 6ª semana por 6 meses (este grupo será excluído)	12 meses Gel transdérmico placebo 3-4g ao dia	Primários: - variação dos níveis de testosterona total e livre, SHBG, estradiol e HOMA-IR - avaliação do controle glicêmico, lipídico e de pressão arterial - variação dos parâmetros antropométricos, incluindo circunferência de cintura, IMC e composição corporal medida pelo DEXA Secundários: - avaliação de qualidade de vida através dos escores MAS e IIEF-5 - avaliação de efeitos adversos em relação a micção através do IPSS	Orientados a não modificar atividade física e dieta habituais
Aversa, 2010 b	- Homens com idade entre 45 e 65 anos - SM e/ou DM2 definidos pelo NCEP-ATPIII e IDF - Nível sérico de Testosterona total abaixo de 3,0 ng/mL (11 nmol/L) ou Testosterona livre abaixo de 250 pmol/L (10 pg/mL) em dois dias distintos com intervalo de pelo menos 1 semana - Dois sintomas de hipogonadismo conforme estabelecido nas Diretrizes Internacionais e nos questionários clínicos	- Uso de andrógenos ou anabolizantes nos últimos 12 meses - História de câncer de próstata ou mama - Abuso de droga ou álcool - História de tumores - Distúrbios de coagulação - SAOS sintomática - Hematócrito acima de 52% no início do estudo - PSA elevado ou toque retal alterado - HPB grave sintomática - Uso de inibidores da 5-a-redutase - Endocrinopatia descontrolada, incluído HbA1c maior que 9% - ICC NYHA III ou IV - Insuficiência hepática ou renal - Doença neurológica ou psiquiátrica grave - Desejo de fertilidade	24 semanas Undecanoato de Testosterona 1000mg IM a cada 12 semanas a partir da 6ª semana + Gel tópico placebo diário	24 semanas Injeções IM a cada 12 semanas a partir da 6ª semana placebo + Gel tópico placebo diário	Primários: - variação do nível de HOMA-IR - variação da espessura da camada íntima-média das Carótidas - variação do nível de PCR ultrasensível Secundários: - variação dos níveis hormonais - variação dos parâmetros bioquímicos - variação dos parâmetros antropométricos	Orientados a não modificar atividade física e dieta habituais
Dhindsa, 2016	- Homens com idade entre 30 e 65 anos - DM2 com HbA1c menor ou igual a 8% e tratamento estável há pelo menos 3 meses - Nível sérico de Testosterona livre <6,5ng/dl em dois dias distintos	- Uso de andrógenos, glicocorticóides ou opiáceos nos últimos 6 meses - Pan-hipopituitarismo - Hipogonadismo hipogonadotrófico congênito - Prolactinoma - TCE - Doença hepática ou renal grave (TFG < 30 mL/min/m2) - HIV - PSA > 4 ng/mL - Contra-indicações à terapia de reposição de testosterona	24 semanas Cipionato de testosterona 250mg IM a cada 2 semanas	24 semanas Injeção placebo IM a cada 2 semanas	Primário: - Variação da sensibilidade a insulina Secundário: - Variação da composição corporal - Variação da insulina - Variação da glicose - Variação da HbA1c - Variação do perfil lipídico - Variação do PSA - Variação da inflamação	Não informado

Autor/ano	Inclusão	Exclusão	Intervenção	Controle	Desfechos	Dieta e Atividade física
Frederiksen, 2012	- Homens com idade entre 60 e 78 anos - Testosterona biodisponível <7,3 nmol/l - Circunferência de cintura maior que 94cm	- Hematócrito> 50% - Câncer de próstata - PSA> 3 ng / dl - Doença maligna prévia ou atual - Doença cardíaca ou respiratória grave - Incapacidade - Diabetes Mellitus - Abuso de álcool ou drogas - Alteração laboratorial (TSH, Ca, Hb, função hepática e renal) - Uso de inibidores da 5α redutase, morfina ou corticóides orais	6 meses 50mg de testosterona gel (Testim) por 3 semanas e, caso testosterona biodisponível <7,3nmol/l, aumentada para 100mg de testosterona gel ao dia por 6 meses	6 meses 5g de placebo gel por 3 semanas e, após, 10g por 6 meses	- Variação da composição corporal - Variação da sensibilidade a insulina - Variação de adiponectina	Orientados a não modificar atividade física e dieta habituais
Fui, 2016	- Homens com idade entre 18 e 70 anos - IMC ≥ 30kg/m2 - Nível sérico de Testosterona total abaixo de 12 nmol/L em dois dias distintos com intervalo de pelo menos 1 semana	- Deficiência androgênica patológica devido a doença hipofisária ou testicular - Tratamento com testosterona nos últimos 12 meses - Doença prostática - Câncer - Hematócrito > 50% - Cardiopatia isquêmica sintomática, evento cardiovascular nos últimos 12 meses, ICC acima da classe I da NYHA - Pressão arterial acima de 160/100 mmHg - SAOS não controlada - Doença renal crônica (TFG <40 mL / min) - Uso de medicamentos que alteram o peso, incluindo insulina e agonista do GLP-1 - Falha anterior de dieta VLED - Cirurgia bariátrica - Depressão maior - Uso de drogas ou álcool	56 semanas Undecanoato de testosterona 1000mg IM nas semanas 0,6, 16, 26, 36 e 46	56 semanas Injeção de placebo IM nas semanas 0,6,16,26,36 e 46	Primário: - Variação de massa gorda pelo DEXA Secundário: - Variação de massa magra pelo DEXA - Variação de tecido abdominal visceral pela TC - Variação de peso corporal - Avaliação da qualidade de vida pelo MAS - Avaliação da função sexual pelo IIEF-5 - Avaliação da atividade física e função física - Avaliação de parâmetros metabólicos	- Dieta supervisionada por 10 semanas com 640kcal/dia e, após, 46 semanas de dieta para manutenção do peso 30 minutos de atividade física moderada por dia
Gianatti, 2014	- Homens com idade entre 35 e 70 anos - DM2 - Nível sérico de Testosterona total menor ou igual a 12 nmol/L em dois dias distintos	- Tratamento com testosterona nos 5 anos anteriores à randomização - Transtorno hipofisário ou testicular estabelecido - Rastreo com TT abaixo de 5,0 nmol/L e nível de LH maior que 1,5 vezes o LSN - PSA > 4 ug/l - História de obstrução urinária - Câncer de próstata ou mama - hematócrito > 50% - HAS não controlada > 160/90mmHg - SAOS não tratada - TFG < 30mL/min - ICC NYHA acima de II - Doença maligna em atividade - Doença psiquiátrica instável - Peso > 135 kg - Uso atual de agonista do GLP-1 ou dieta de muito baixa caloria ou HbA1c > 8,5%	30 semanas Undecanoato de testosterona 1000mg IM a cada 12 semanas a partir da 6ª semana (0,6,18,30)	30 semanas Injeção de placebo IM a cada 12 semanas a partir da 6ª semana (0,6,18,30)	Primário: - Variação do HOMA-IR - Variação de HbA1c Secundário: - Variação do NT-proBNP e hs-cTnT - Avaliação da qualidade de vida pelo AMS - Avaliação da função sexual pelo IIEF-5	Recomendações sobre dieta e atividade física
Hackett, 2013	- Homens com idade entre 18 e 80 anos - Sintomas de hipogonadismo definidos pela escala Aging Male Symptom (MAS) - Testosterona total ≤ 12,0 nmol/L ou Testosterona livre ≤0,25nmol/L - DM2	- Uso prévio de testosterona - Hematócrino acima de 50% - PSA > 4ug/ ou toque retal alterado - Câncer de próstata atual ou prévio - Outras comorbidades graves	30 semanas Undecanoato de testosterone 1000mg IM nas semanas 0,6,18 e 30	30 semanas Injeção placebo IM nas semanas 0,6,18 e 30	- Variação da HbA1c - Avaliação da função sexual pelo IIEF-5 - Avaliação da qualidade de vida pelo AMS - Avaliação de depressão pelo (HADS)	Recomendações sobre dieta e atividade física

Autor/ano	Inclusão	Exclusão	Intervenção	Controle	Desfechos	Dieta e Atividade física
Heufelder, 2010	- Homens com diagnostic de SM segundo critérios da IDF e recém diagnosticados com DM2 (glicemia de jejum >7 no início do estudo e /ou >11,1 após um TTOG 75g e um nível elevado de HbA1c) - Nível sérico de Testosterona total abaixo de 12 nmol/L em dois dias distintos	Não descrito	52 semanas 50mg Testogel transdérmico diária	52 semanas - Não tratamento	Avaliação dos components da SM	- Dieta com 25% menos calorias que a dieta habitual do paciente - Caminhadas e musculação 3 vezes na semana, supervisionadas
Hoyos, 2012	- Homens com idade maior que 18 anos - Obesos, com IMC >30kg/m2 - Pelo menos SAOS leve, com índice de apnéia/hipopnéia >10	- Qualquer descompensada - Saturação de oxigênio <65% ou IAH> 80 ou necessidade de CPAP - Uso de medicamentos que alterem a ação androgênia, o sono ou peso - Contraindicações à terapia com testosterona ou a injeções intramusculares profundas - Desejo de fertilidade nos próximos 12 meses - Participação em esportes que proíbem o uso de testosterona e exigem doping - Hematócrito > 52% - PSA > 4 ng/ml - Participação em outro estudo experimental de medicamentos nos últimos 30 dias - Tratamento concomitante de SAOS com CPAP ou dispositivos de avanço mandibular	18 semanas - Undecanoato de testosterona 1000mg IM nas semanas 0, 6 e 12	18 semanas - Injeção placebo IM nas semanas 0,6 e 12	- variação da composição corporal pelo DEXA e TC - Variação do peso - Variação do HOMA-IR - Variação dos níveis de esteatose hepática - Variação da rigidez arterial - Variação da taxa metabólica de repouso e do quociente respiratório - Variação do perfil lipídico - Variação dos níveis de testosterona - Variação dos componentes da síndrome metabólica - Avaliação da função sexual - Avaliação da qualidade de vida - Avaliação do desempenho neurocognitivo	- Dieta supervisionada com déficit diário de 600kcal - Aconselhamento de atividade física
Jones, 2011	- Homens com idade igual ou maior que 40 anos - Nível sérico de Testosterona total menor ou igual a 11 nmol/L ou Testosterona livre menor ou igual de 255 pmol/L em dois dias distintos com intervalo de pelo menos 1 semana - Dois sintomas de hipogonadismo - DM2 e/ou SM	- Tratamento com testosterona nos 6 meses anteriores à randomização - PSA elevado ou toque retal alterado - HPB grave sintomática - Câncer de próstata ou mama atual ou prévio - Terapias com utilização de hormônios, glicocorticóides tópicos ou sistêmicos nos 3 meses anteriores à randomização - Uso de insulina	12 meses 3g de gel transdérmico testosterona 2% (60mg testosterona – Trostran) diária	12 meses - Placebo gel transdérmico diário	Primário: - Variação do HOMA-IR Secundário: - Variação de HbA1c - Variação de Insulina de jejum - Variação da glicemia de jejum - Variação do perfil lipídico - Variação da composição corporal - Variação da circunferência de cintura - Variação do IMC - Avaliação da qualidade de vida pelo AMS - Avaliação da função sexual pelo IIEF-5 - Avaliação de efeitos adversos	Não informada
Kalinchenko, 2010	- Homens com idade entre 35 e 70 anos - SM definida por três ou mais critérios da IDF - Nível sérico de Testosterona total < 12 nmol/L ou Testosterona livre < 225pmol/L	- participação em outro estudo clínico - ser incapaz de assinar o consentimento informado ou incapaz de passar pelos testes necessários especificados no protocolo do estudo - Doença orgânica ou mental grave - Câncer de próstata ou mama instalado ou suspeito (alteração de toque renal, PSA ou palpação mamária) - Tumor hepático atual ou pregresso - Doença hepática aguda ou crônica (AST ou ALT >4 vezes o LSN) - Falência renal - Hematócrito > 55% - Hipersensibilidade a testosterona	30 semanas - Undecanoato de testosterone 1000mg IM nas semanas 0,6 e 18	30 semanas - Injeção placebo IM nas semanas 0, 6 e 18	- Variação das características da síndrome metabólica - Avaliação da qualidade de vida pelo AMS - Avaliação da função sexual pelo IIEF-5 - Avaliação de depressão pelo BDI-IA	Recomendações sobre dieta e atividade física

Autor/ano	Inclusão	Exclusão	Intervenção	Controle	Desfechos	Dieta e Atividade física
Lovejoy, 1995	- Homens obesos com idade entre 40 e 60 anos - IMC >27kg/m2 - Testosterona total entre 3 – 5 ng/ml - PA <150/95 - CT < 250ng/dl - ECG normal	- História de hiperplasia prostática, seja por alteração de toque retal ou de PSA - História familiar de câncer de próstata	9 meses - Enantato de Testosterona 150mg/dl IM a cada 2 semanas + Tablete placebo diário oral - Oxandrolona tablete 10mg/dia oral + Injeção de placebo IM a cada 2 semanas por 3 meses -> Nandrolona 30mg IM a cada 2 semanas + Tablete placebo diário oral por 6 meses(esse grupo será excluído da avaliação)	9 meses Tablete placebo diário oral + Injeção de placebo IM a cada 2 semanas	- Variação da gordura abdominal e massa magra a TC - Variação da composição corporal pelo DEXA - Variação da sensibilidade insulínica - Variação do perfil lipídico, parâmetros bioquímicos, pressão arterial, hormônios tireoidianos e parâmetros urológicos	Não informada
Magnussen, 2016	- Homens caucasianos - Idade entre 50 e 70 anos - Testosterona biodisponível <7,3 nmol/l - Diagnóstico de DM2 entre 3 meses e 10 anos - Uso de metformina a mais de 3 meses	- IMC ≥40 kg/m2 - HbA1c ≥9,0% - Hematócrito> 50% - PSA > 3 ng / dl - Noctúria> 3 vezes - Doença clinicamente significativa do coração, pulmão ou rins - Doença maligna conhecida - Hipertensão severa - Abuso de álcool, remédios ou drogas no último ano - Alterações significativas no ECG - Hipogonadismo primário ou secundário - Doença mental grave - Desejo de fertilidade - Claustrofobia grave - Tratamento com antagonista da vitamina K, morfina, inibidores da 5α redutase, glucocorticóides orais ou antipsicóticos	24 semanas 50mg de testosterona gel (Testim) por 3 semanas e, caso testosterona biodisponível <7,3nmol/l, aumentada para 100mg de testosterona gel ao dia	24 semanas 5g de placebo gel por 3 semanas e, após, 10g	Primário: - Variação da massa muscular total Secundário: - Variação da gordura corporal - Variação de sensibilidade a insulina - Variação da HbA1c - Variação do perfil lipídico - Variação do metabolismo oxidativo	Orientados a não modificar atividade física e dieta habituais
Shigehara, 2017	- Homens com SM de acordo com os critérios do Comitê de Exame de Critérios para Diagnóstico de Síndrome Metabólica no Japão - Nível de testosterone livre ≤11,8 pg/ml	- Câncer de próstata - PSA ≥2,0 ng/ml - SAOS - DRC grave - Doença cardíaca crônica instável - Hipertensão severa (PAS ≥180 mmHg) - Policitemia (hemoglobina ≥ 18 g/dl) - História de doença mental que requer medicação psicotrópica regular - Administração de testosterona ou de medicação antiandrogênica - Nos últimos 6 meses	12 meses Enantato de testosterona 250mg IM a cada 4 semanas	12 meses Não tratamento	- Variação do IMC - Variação da circunferência de cintura - Variação da composição corporal - Variação da glicemia de jejum e HbA1c - Variação do perfil lipídico - Variação da pressão arterial	Não foi informada

Tabela 2. Características extraídas na visita do baseline dos pacientes incluídos

Autor/Ano	Tto (n)	SM (%)	DM2 (%)	SM+DM2 (%)	Idade (anos)	Peso (kg)	Circunferência de cintura (cm)	IMC (kg/m ²)
Aversa, 2010 ^a	I: 32	—	—	25	58±10	—	—	30.2±4.5
	C: 10	—	—	30	55±5	—	—	31±6.2
Aversa, 2010b	I: 40	70	—	30	58±10	—	105.5±8	30.2±3.4
	C: 10	70	—	30	57±8	—	106±7.7	31±6
Dhindsa, 2016	I: 20	—	100	—	—	123±23	128±20	39±7.6
	C: 14	—	100	—	—	124±30	124±30	39.4±7.9
Frederiksen, 2012	I: 20	—	—	—	68 (62-72)	—	107 (104-114)	29.8 (27.7-32.9)
	C: 18	—	—	—	67 (65-69)	—	105 (98-118)	29.2 (26.4-33.6)
Fui, 2016	I: 49	—	20,4	—	54.3 (47.3-59.8)	118.3±15.7	124 (118-131)	37.5 (34.9-40.5)
	C: 51	—	23,5	—	52.8 (47.6-60.1)	120.7±19.6	123 (117-136)	37.3 (34.7-41.6)
Gianatti, 2014	I: 45	98	100	98	62 (58-68)	93 (85.3-107.7)	110 (104-120.8)	31.5 (28.3-35.5)
	C: 43	95	100	95	62 (57-67)	101.5 (93-110.8)	115 (110-121)	33.4 (31.4-35.4)
Hackett, 2013	I: 92	—	100	—	61.2 ±10.5	102.3 ± 20	115.1 ± 13.1	33 ± 6.1
	C: 98	—	100	—	62.0 ±9.3	99.5 ± 18	112.6 ± 13.3	32.4 ± 5.5
Heufelder, 2009	I: 16	100	100	100	57.3 ±1.4	—	107.9±1.3	32.1±0.5
	C: 16	100	100	100	55.9 ±1.5	—	105.7±1.4	32.5±0.6
Hoyos, 2012	I: 33	53	0	—	48 ±1.6	108±15.3	115.7±8.8	34.9±4.3
	C: 34	48	18	—	49 ±1.6	114.7±17.8	120.7±11.1	36.6±4.9
Jones, 2011	I: 108	82	63	—	59.9 (37-77)	—	112.7 ± 13.22	32.87 ± 6.58
	C: 112	79	62	—	59.9 (39-88)	—	110.1 ± 13.77	31.29 ± 5.44
Kalinchenko, 2010	I: 113	100	32	—	51.6 (49.8-53.4)	115.1 (110.6-119.6)	118 (115.4-120.8)	35.3 (34.2-36.6)
	C: 71	100	24	—	52.8 (50.5-55)	111 (105.4-116.7)	116.4 (113.2-119.7)	34.2 (32.9-35.7)
Lovejoy, 1995	I: 10	—	—	—	49.5±1.9	105.6±5.6	—	33.8±1.1
	C: 10	—	—	—	47.9±1.1	111±6.9	—	34±1.3
Magnussen, 2016	I: 20	—	—	—	61 ± 6	97.5 (90.3-105.4)	106 (102-111)	30.6 (28.9-32.3)
	C: 19	—	—	—	59 ± 6	95 (88.5-101.9)	105 (100-111)	30.8 (28.9-32.6)
Shigehara, 2017	I: 32	100	—	—	67.0±9.4	—	91.3±7.5	—
	C: 33	100	—	—	69.3±9.7	—	92.0±6.1	—

Tto: tratamento; SM: síndrome metabólica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de massa corpórea; C: controle; I: intervenção; —: informação não disponível

Autor/Ano	Tto (n)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	AMS	IEEF 5	Gordura corporal (%)	Gordura corporal (kg)
Aversa, 2010 ^a	I: 32	136±8	84±12	38±3	17±2	—	—
	C: 10	138±16	84±12	37±5	16±2	—	—
Aversa, 2010b	I: 40	137±7	83±9	—	—	31.7±4.5	56.8±5.5
	C: 10	138±16	84±12	—	—	31.4±5	57.5±5
Dhindsa, 2016	I: 20	—	—	—	—	—	—
	C: 14	—	—	—	—	—	—
Frederiksen, 2012	I: 20	—	—	—	—	—	24.4 (21.6-30.7)
	C: 18	—	—	—	—	—	23.9 (18.9-32.8)
Fui, 2016	I: 49	135 ± 14	80 (78-88)	36 (10)	24 (19-25)	38.8 (33.5-42.3)	44.3 (10)
	C: 51	130 ± 13	80 (78-85)	35 (11)	21 (17-24)	38.9 (36-43.5)	46.4 (10.6)
Gianatti, 2014	I: 45	140 (130-150)	72 (70-80)	32 (27-38)	18 (13-21)	—	—
	C: 43	140 (129-150)	80 (70-82)	35 (28-40)	17 (10-22)	—	—
Hackett, 2013	I: 92	140.2 ± 15.9	79.4 ± 9.4	42.3±11.1	13.24±7.5	—	—
	C: 98	137.1 ±13	77.5 ±8.9	40.2±11.9	11.64±9.0	—	—
Heufelder, 2009	I: 16	140.5±2.6	85.6±0.9	—	—	—	—
	C: 16	143.5±2.1	85.0±1.0	—	—	—	—
Hoyos, 2012	I: 33	129.1±12.1	82.3±11.8	—	—	—	37.9±8.3
	C: 34	128.0±14.3	82.9±11.8	—	—	—	40±7.6
Jones, 2011	I: 108	138.6 ±17.30	82.5 ±10.23	40.6 ± 11.44	32.4 ±18.47	33.60 ± 6.54	—
	C: 112	136.7 ± 17.12	81.6 ±9.50	39.9 ± 11.46	32.8 ± 21.24	32.24 ±6.33	—
Kalinchenko, 2010	I: 113	—	—	—	—	—	—
	C: 71	—	—	—	—	—	—
Lovejoy, 1995	I: 10	124±2.8	85.9±1.7	—	—	33.3±1.9	—
	C: 10	117.3±3.8	83.2±2.0	—	—	38.6±1.9	—
Magnussen, 2016	I: 20	—	—	—	—	—	—
	C: 19	—	—	—	—	—	—
Shigehara, 2017	I: 32	131±14	76±11	—	—	26.3±5.0	—
	C: 33	139±14	77±11	—	—	27.5±6.1	—

Tto: tratamento; PAS pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; AMS: *The Aging Males' Symptoms scale*; IIEF – 5: *Simplified International Index of Erectile Function*; C: controle; I: intervenção; —: informação não disponível

Autor/Ano	Tratamento (n)	Testo total (nmol/L)	Testo livre (pmol/L)	SHBG (nmol/L)	HbA1c (%)	HOMA-IR
Aversa, 2010 ^a	I: 32	—	—	27.8±9	5.7±0.5	—
	C: 10	—	—	30.8±7	6.3±1.2	—
Aversa, 2010b	I: 40	—	—	27.5±9	5.7±0.5	4.27±0.3
	C: 10	—	—	30.5±5	6.6±1.3	4.25±0.35
Dhindsa, 2016	I: 20	8.7±2.9	200±0	27±14	6.8±0.9	4.1±0.9
	C: 14	8.3±2.8	100±0	26±13	7.0±1.4	3.5±0.6
Frederiksen, 2012	I: 20	12.2 (9.5-15.7)	270 (220-320)	36 (25-62)	—	—
	C: 18	12.6 (8.8-17.1)	230 (180-310)	44 (39-56)	—	—
Fui, 2016	I: 49	8.2 ± 2.5	195 ± 58	25 (18-31)	6.0 (5.6-6.2)	3.3 (1.0)
	C: 51	8.4 ± 2.3	208 ± 55	21 (17-26)	6.1 (5.8-6.5)	3.6 (1.1)
Gianatti, 2014	I: 45	8.7 (7.1-11.1)	183 (148-247)	28 (28-34)	6.8 (6.4-7.5)	2.11(1.69-2.94)
	C: 43	8.5 (7.2-11)	187 (150-237)	28 (23-32)	7.1 (6.7-7.5)	2.78 (1.76-3.93)
Hackett, 2013	I: 92	9.2±3.1	187.7±57	—	7.7±1.3	4.1±2.0
	C: 98	8.9 ± 3.8	181.2 ± 63.2	—	7.5±1.2	3.7±2.6
Heufelder, 2009	I: 16	10.5±0.2	200±0	37.9±2.2	7.5±0.1	5.6±0.3
	C: 16	10.4±0.2	200±0	39.7±2.0	7.5±0.1	6.1±0.4
Hoyos, 2012	I: 33	13.2±5.3	290±20	22.2±8.0	—	3.84±0.57
	C: 34	13.4±5.1	280±70	21.9±8.6	—	4.47±1.01
Jones, 2011	I: 108	9.2± 2.6	198 ± 49.3	—	—	5.9 ±3.8
	C: 112	9.5±3.3	202.4±62.1	—	—	4.9 ± 3.3
Kalinchenko, 2010	I: 113	6.7 (6.0-7.4)	120 (107-135)	31.8 (29.3-34.6)	—	5.4 (4.7-6.1)
	C: 71	7.5 (6.6-8.5)	130 (113-151)	35.9 (32.3-39.9)	—	4.8 (4.0-5.7)
Lovejoy, 1995	I: 10	—	—	14.3±1.6	—	—
	C: 10	—	—	14.0±1.3	—	—
Magnussen, 2016	I: 20	7.1 (6.6-11.9)	200 (150-260)	32 (28-37)	6.5 (6.3-6.8)	3.5 (2.6-4.8)
	C: 19	9.4 (8.1-12.5)	240 (210-280)	29 (24-35)	6.5 (6.2-6.8)	4.0 (3.0-5.3)
Shigehara, 2017	I: 32	—	—	—	6.51±0.88	—
	C: 33	—	—	—	6.28±1.08	—

Tto: tratamento; HbA1c: hemoglobina glicada; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais; C: controle; I: intervenção; —: informação não disponível

Autor/Ano	Tratamento (n)	PSA (ug/L)	CT (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	Tg (mmol/L)
Aversa, 2010 ^a	I: 32	—	210±33	44±11	—	1.78±0.40
	C: 10	—	217±51	42±6	—	1.64±0.36
Aversa, 2010b	I: 40	1.07±0.4	210 (180-240)	44 (33-55)	—	1.75 (1.35-2.14)
	C: 10	1.1±0.5	215 (170-250)	42 (37-47)	—	1.63 (1.29-1.97)
Dhindsa, 2016	I: 20	—	4.05±0.98	0.87±0.18	2.24±0.95	2.50±2.22
	C: 14	—	4.03±0.95	1.00±0.25	2.14±0.59	1.88±1.08
Frederiksen, 2012	I: 20	—	—	—	—	—
	C: 18	—	—	—	—	—
Fui, 2016	I: 49	0.7 (0.5-1.1)	5.1 (4.3-5.6)	1.1 (1.0-1.3)	2.9 (0.9)	1.9 (1.4-2.4)
	C: 51	0.7 (0.5-1.2)	4.8 (4.4-5.7)	1.2 (1.0-1.3)	2.9 (1.0)	1.7 (1.2-2.5)
Gianatti, 2014	I: 45	0.84 (0.58-1.24)	4.2 (3.8-4.8)	1.1 (0.9-1.2)	2.3 (1.7-2.8)	1.6 (1.1-2.4)
	C: 43	0.73 (0.46-1.26)	4.5 (3.6-4.8)	1.0 (0.8-1.2)	2.2 (1.8-2.8)	1.8 (1.3-2.4)
Hackett, 2013	I: 92	1.4 ±1.4	4.16 (0.91)	1.15 (0.65)	2.21 (0.81)	2.0 (1.5)
	C: 98	1.4 ±1.2	4.09 (0.90)	1.09 (0.33)	2.19 (0.91)	2.0 (1.1)
Heufelder, 2009	I: 16	2.3±0.1	—	1.05 (0.03)	3.8 (0.1)	3.2 (0.1)
	C: 16	2.3±0.1	—	1.00 (0.05)	3.8 (0.1)	3.4 (0.3)
Hoyos, 2012	I: 33	1.0±0.7	5.3 (1.0)	1.2 (0.3)	3.2 (0.9)	2.0 (0.2)
	C: 34	1.0±0.6	5.2 (0.9)	1.2 (0.3)	3.2 (0.9)	2.1 (0.2)
Jones, 2011	I: 108	1.6±1.8	4.65±1.18	1.19 ± 0.30	2.78 ± 0.99	1.92 ± 1.36
	C: 112	1.2±1.2	4.87 ± 1.11	1.23 ± 0.28	2.89 ± 0.96	2.10 ± 1.44
Kalinchenko, 2010	I: 113	0.8 (0.7-0.9)	5.6 (5.4-5.8)	1.13 (1.06-1.20)	3.7 (3.5-3.9)	2.04 (1.84-2.26)
	C: 71	0.8 (0.7-1.0)	5.6 (5.3-5.9)	1.12 (1.03-1.21)	3.7 (3.4-3.9)	2.27 (2.00-2.57)
Lovejoy, 1995	I: 10	—	5.55 ± 0.16	1.14±0.12	3.70±0.20	1.57±0.19
	C: 10	—	5.53 ± 0.37	1.00±0.09	3.64±0.38	1.98±0.39
Magnussen, 2016	I: 20	0.7 (0.5-1.0)	4.0 ± 0.7	1.01 (0.90-1.12)	2.2 (1.9-2.5)	1.3 (1.0-1.7)
	C: 19	1.0 (0.6-1.4)	3.8 ± 1.1	0.93 (0.86-1.00)	2.0 (1.7-2.5)	1.5 (1.2-1.8)
Shigehara, 2017	I: 32	—	4.68±0.67	1.32±0.32	—	1.61±0.93
	C: 33	—	4.80±0.67	1.30±0.32	—	1.34±0.54

Tto: tratamento; CT: colesterol total; Tg: triglicerídeos; C: controle; I: intervenção; —: informação não disponível

Avaliando-se todos os estudos, foi possível verificar que, nos critérios de inclusão, além dos níveis de testosterona baixos, três estudos apenas exigiram como critério de elegibilidade a obesidade [5,57,58], quatro elegeram o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 [59-62], dois estudos síndrome metabólica [30,63], quatro estudos elegeram diabetes mellitus tipo 2 e/ou síndrome metabólica [64-67] e um estudo síndrome da apnéia obstrutiva do sono [27].

Dez estudos avaliaram o uso de testosterona intramuscular enquanto quatro avaliaram o uso de testosterona gel [57,59,66,67]. Dois estudos o grupo controle recebeu o não tratamento [63,67], os demais receberam placebo. O estudo com menor tempo de tratamento apresentou 18 semanas de uso de testosterona

[27], 8 estudos tiveram uma duração entre 6 e 9 meses [30,57-60,52,53,57] e 5 estudos entre 12 e 14 meses [5,63,64,66,67].

Dos 14 estudos incluídos, todos avaliaram em seus desfechos a variação do perfil metabólico dos pacientes. Adicionalmente, 12 avaliaram a variação na composição corporal [5,27,30,57-59,61,63-67], sete avaliaram melhora dos sintomas de hipogonadismo [5,27,30,60,62,64,66] e dois mensuraram os efeitos colaterais a medicação [61,66].

Risco de Viés

Em relação ao risco de viés dos 14 ensaios incluídos, pode-se inferir que todos eles tiveram um processo de randomização e sigilo de alocação com baixo risco de viés. Na maioria a randomização/alocação foi realizada de uma forma que garantia a geração de sequência aleatória e a ocultação da alocação, prevenindo o surgimento do viés de seleção. Dois estudos utilizaram de envelopes selados para garantir o sigilo da alocação [30,57], enquanto outros utilizaram frascos idênticos das medicações e placebos [5,27,59,60,62,64,65].

Quanto ao cegamento dos participantes e profissionais, dois estudos demonstraram alto risco de viés, pois no estudo de Heufelder et al [67] somente o examinador era cego e o estudo de Shigehara et al [63] era aberto.

Praticamente todos os estudos apresentaram no domínio outros riscos de viés um risco incerto, pois os autores dos mesmos eram speakers de laboratório e/ou os estudos não eram multicêntricos. Em relação aos desfechos incompletos, praticamente a maioria dos estudos teve baixo risco de viés, pois em quase todos os estudos as perdas foram balanceadas e citadas [5,27,30,57-60,62,64-66]. Dois estudos não tiveram perdas [63,67] e um estudo referiu que uma de suas limitações foram as perdas desbalanceadas entre os grupos [61].

As Figuras 2 e 3 exemplificam toda a análise do risco de viés dos estudos selecionados.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aversa, 2010 a	?	+	+	?	+	?	?
Aversa, 2010 b	?	+	+	?	+	?	?
Dhindsa, 2016	?	?	?	?	+	+	?
Frederiksen, 2012	+	+	+	+	+	+	?
Fui, 2016	+	+	+	+	+	+	?
Gianatti, 2014	+	+	+	+	+	+	?
Hackett, 2013	+	+	+	+	+	+	?
Heufelder, 2009	+	+	+	+	+	?	?
Hoyos, 2012	+	+	+	+	+	+	?
Jones, 2011	?	?	+	+	+	?	?
Kalinchenko, 2010	+	+	+	+	+	+	?
Lovejoy, 1995	+	+	+	+	+	?	?
Magnussen, 2016	+	+	+	+	+	+	?
Shigehara, 2017	+	+	+	+	?	+	+

Figura 2. Risco de Viés dos estudos incluídos

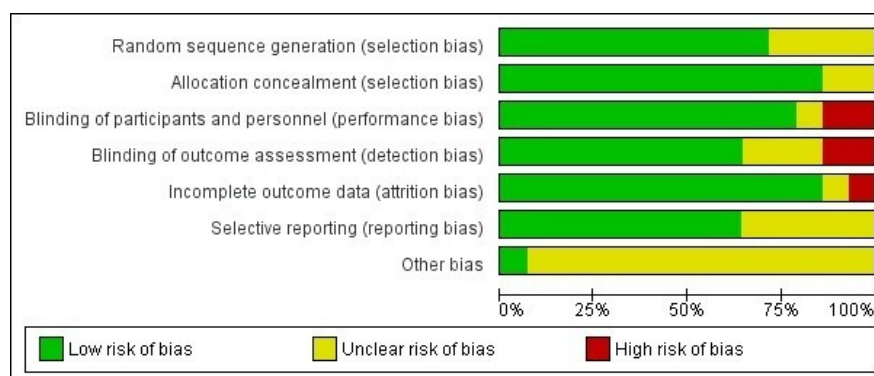


Figura 3. Risco de Viés dos estudos incluídos

Meta-análise

O Apêndice 6 demonstra a extração dos dados finais dos estudos.

A meta-análise do peso final não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM -0.93, IC 95%, -4.04 a 2.19, 446 participantes, 5 estudos, I² 0%, figura 4). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de seguimento também não mostrou diferença estatística até 6 meses e entre 6 e 12 meses (DM -3.52, IC 95%, -8.04 a 1.01, 90 participantes, 3 estudos, I² 0%, DM 1.40, IC 95%, -2.89 a 5.69, 356 participantes, 2 estudos, I² 0%, respectivamente)

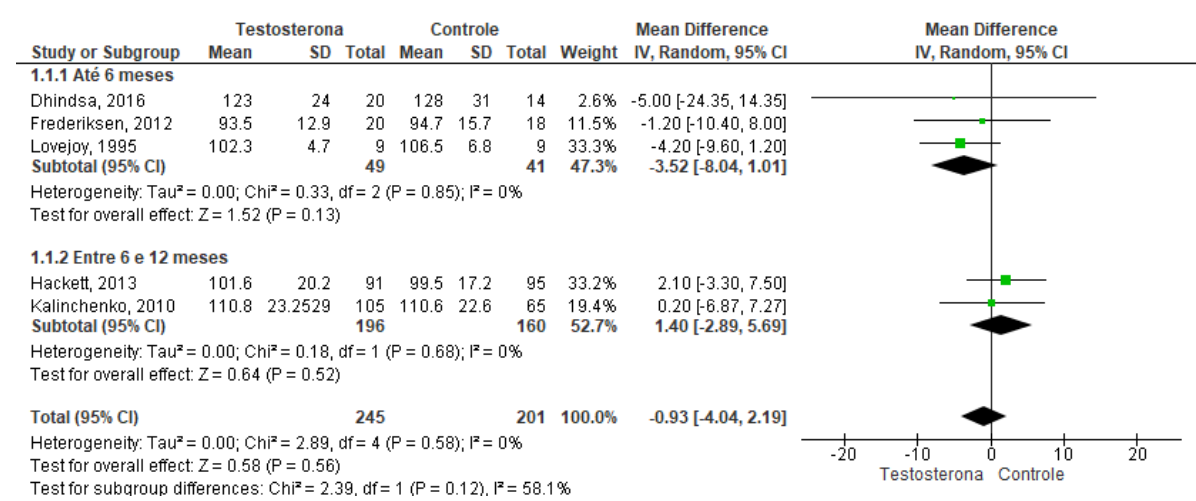


Figura 4. Meta-análise do Peso Final

A meta-análise do IMC final não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM 0.42, IC 95%, -0.41 a 1.24, 710 participantes, 7 estudos, I² 0%, figura 5). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de seguimento também não mostrou diferença estatística até 6 meses e entre 6 e 12 meses (DM -0.10, IC 95%, -1.65 a 1.45, 153 participantes, 4 estudos, I² 0%, DM 0.62, IC 95%, -0.35 a 1.59, 557 participantes, 3 estudos, I² 0%, respectivamente).

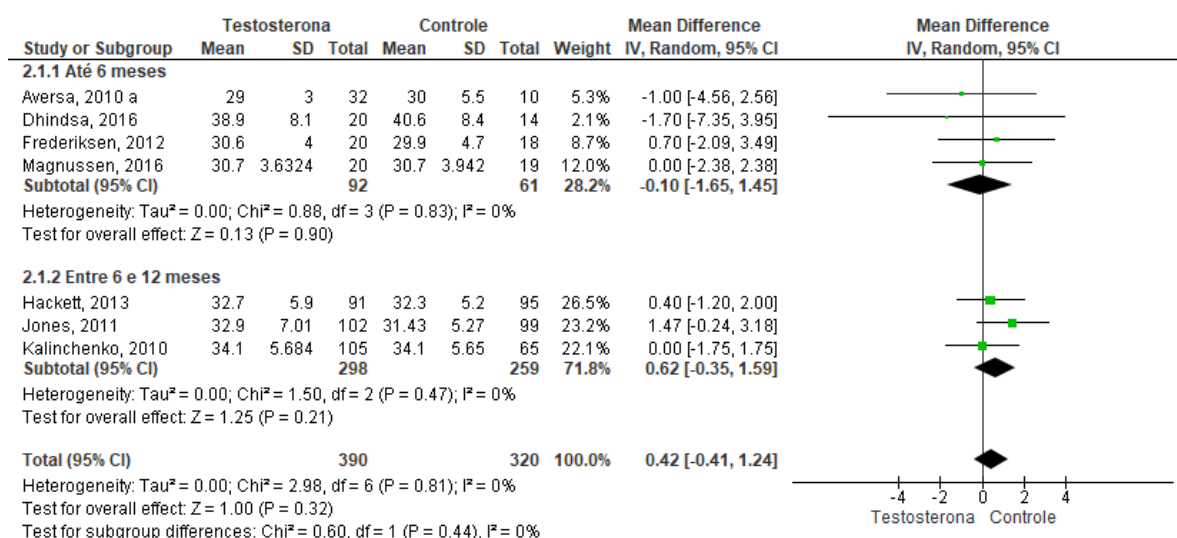


Figura 5. Meta-análise do IMC Final

A meta-análise da circunferência de cintura final não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM -0.67, IC 95%, -2.50 a 1.15, 692 participantes, 6 estudos, I^2 0%, figura 6). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de seguimento também não mostrou diferença até 6 meses e entre 6 e 12 meses (DM 0.38, IC 95%, -5.14 a 5.89, 72 participantes, 2 estudos, I^2 0%, DM -0.80, IC 95%, -2.76 a 1.15, 620 participantes, 4 estudos, I^2 2%, respectivamente).

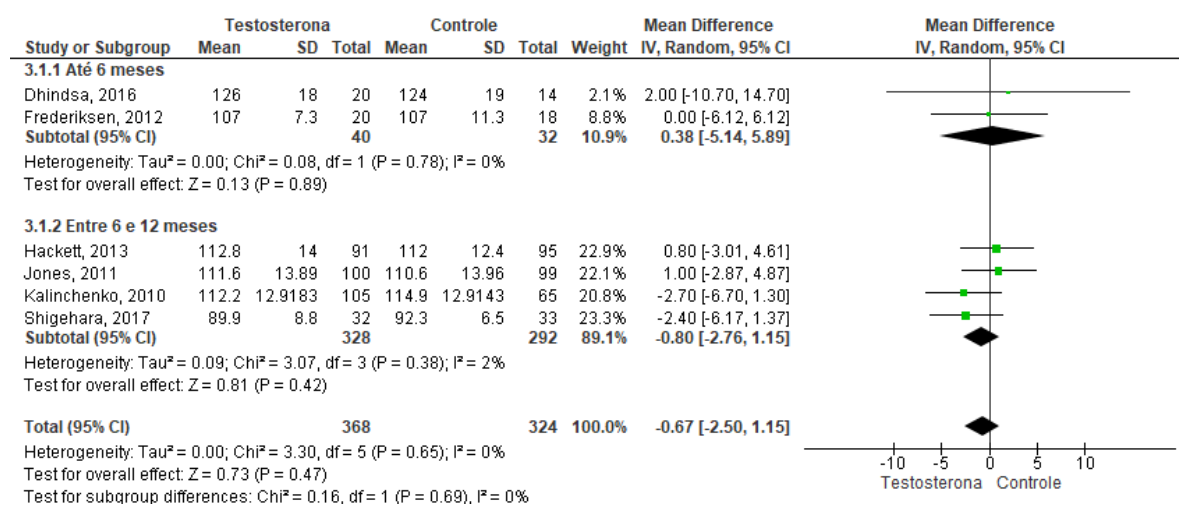


Figura 6. Meta-análise da Circunferência de cintura final

A meta-análise do hematócrito final evidenciou um efeito da intervenção sendo maior a média final no grupo testosterona (DM 2.60, IC 95%, 2.59 a 2.61, 246 participantes, 3 estudos, I^2 0%, figura 7). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de seguimento também mostrou diferença até 6 meses (DM 2.60, IC 95%, 2.59 a 2.61, 77 participantes, 2 estudos, I^2 0%).

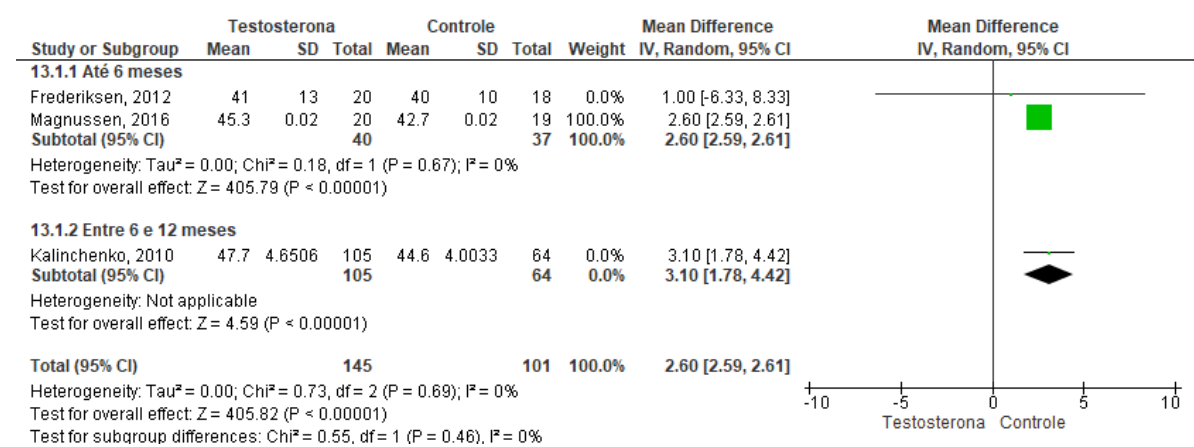


Figura 7. Meta-análise do Hematócrito final

A meta-análise também não evidenciou um efeito claro da intervenção nos eventos cardiovasculares (RR 0.93, IC 95%, 0.34 a 2.58, 562 participantes, 7 estudos, I^2 0%, figura 8).

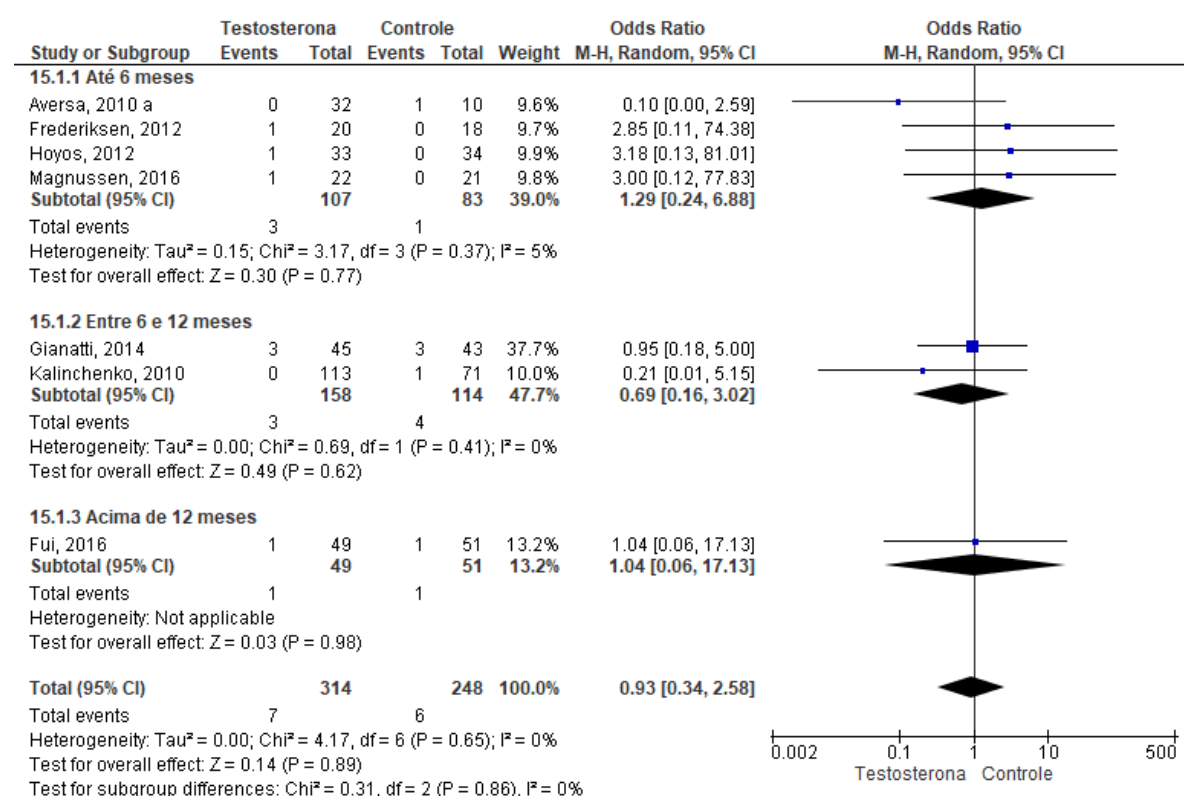


Figura 8. Meta-análise dos Eventos Cardiovasculares

A meta-análise não evidenciou um efeito claro da intervenção nos eventos adversos gerais (em relação ao local de aplicação, respiratórios, renais, musculoesqueléticos, prostáticos, entre outros) entre os grupos (RR 1.05, IC 95%, 0.70 a 1.56, 624 participantes, 8 estudos, I^2 0%, figura 9).

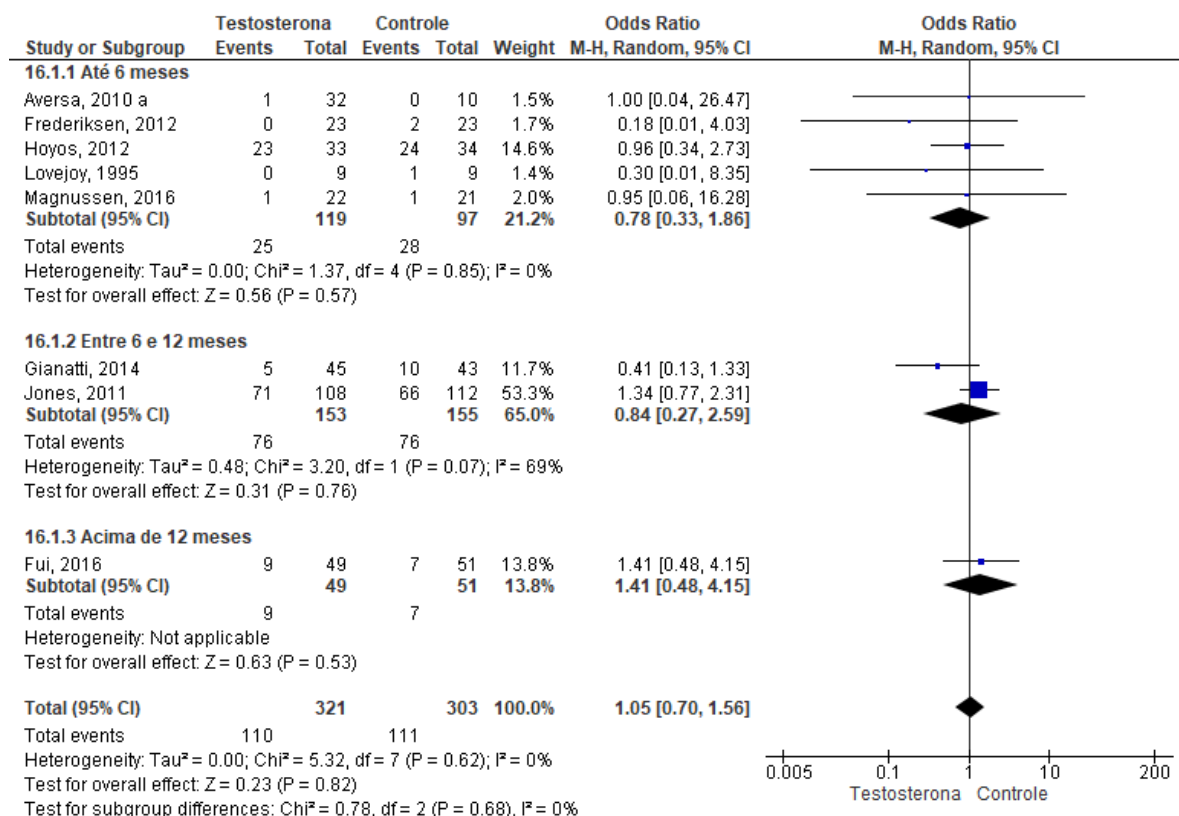


Figura 9. Meta-análise de Outros eventos adversos

A meta-análise da *AMS scale* final não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM -4.32, IC 95%, -9.12 a 0.48, 579 participantes, 4 estudos, I^2 89%, figura 10).

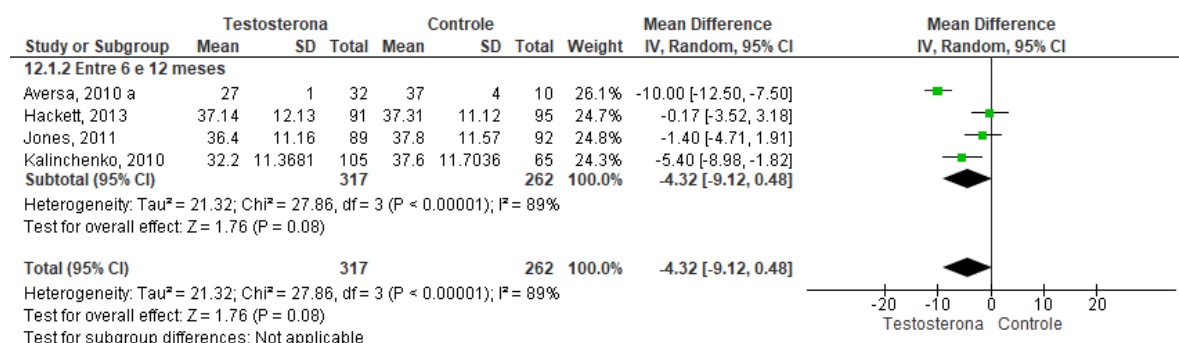


Figura 10. Meta-análise da *AMS scale* (Qualidade de vida)

A meta-análise da hemoglobina glicada final não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM -0.24, IC 95%, -0.77 a 0.28, 398 participantes, 6

estudos, I^2 91%, figura 11). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de seguimento também não mostrou diferença até 6 meses e entre 6 e 12 meses (DM 0.10, IC 95%, -0.31 a 0.51, 73 participantes, 2 estudos, I^2 0%, DM -0.40, IC 95%, -1.03 a 0.23, 325 participantes, 4 estudos, I^2 92%, respectivamente)

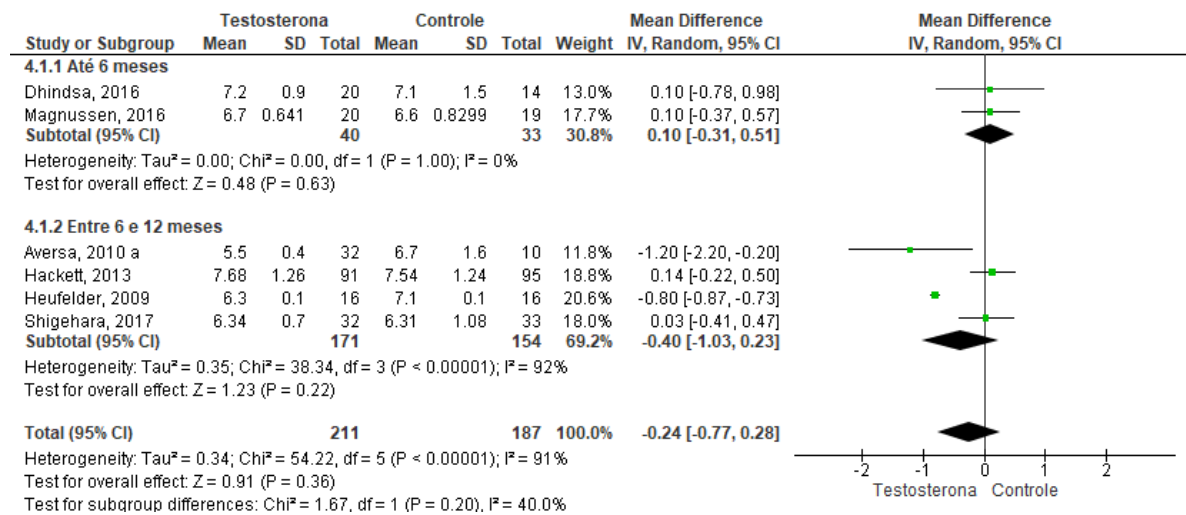


Figura 11. Meta-análise da Hemoglobina glicada final

A meta-análise da glicose de jejum final não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM -0.23, IC 95%, -0.63 a 0.17, 707 participantes, 7 estudos, I^2 89%, figura 12). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de seguimento também não mostrou diferença até 6 meses, mas o resultado favoreceu a intervenção entre 6 e 12 meses (DM -0.35, IC 95%, -1.50 a 0.81, 52 participantes, 2 estudos, I^2 96%, DM -0.31, IC 95%, -0.59 a -0.03, 655 participantes, 5 estudos, I^2 34%, respectivamente).

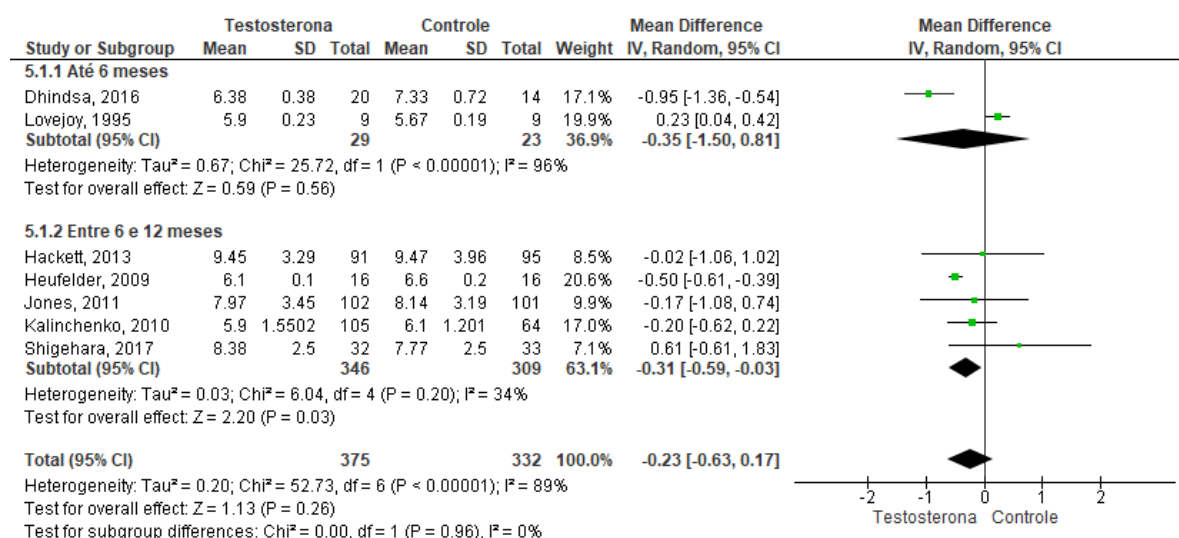


Figura 12. Meta-análise da Glicose de Jejum final

A meta-análise do HOMA-IR final evidenciou diferença estatística entre os grupos a favor da intervenção (DM -0.90, IC 95%, -1.23 a -0.57, 301 participantes, 4 estudos, I^2 39%, figura 13). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de seguimento também mostrou diferença entre 6 e 12 meses (DM -0.65, IC 95%, -1.32 a 0.01, 267 participantes, 3 estudos, I^2 58%).

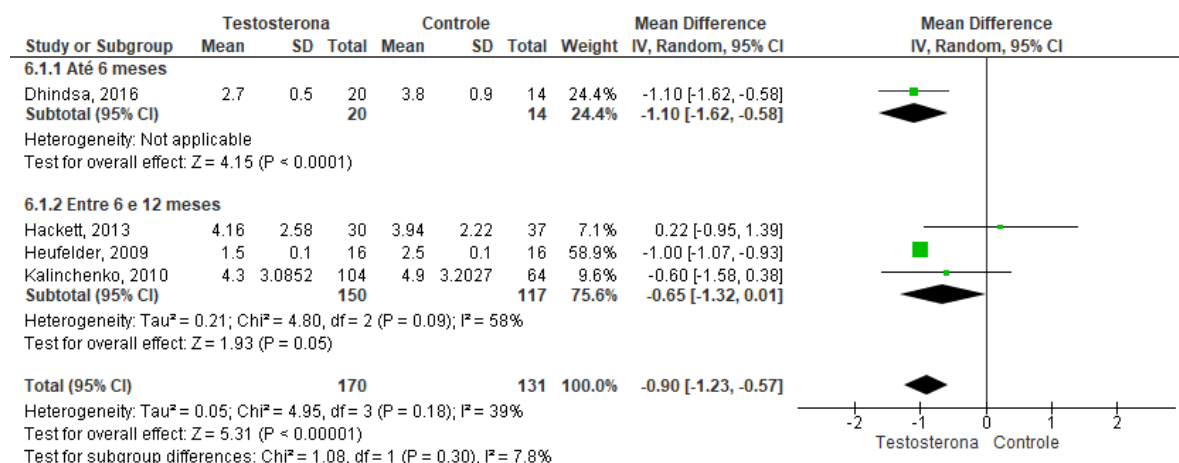


Figura 13. Meta-análise do HOMA - IR final

A meta-análise do colesterol total final não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM -0.07, IC 95%, -0.22 a 0.08, 756 participantes, 8 estudos, I^2 30%, figura 14). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de

seguimento também não mostrou diferença até 6 meses e entre 6 e 12 meses (DM 0.00, IC 95%, -0.27 a 0.26, 129 participantes, 4 estudos, I² 36%, DM -0.14, IC 95%, -0.31 a 0.02, 627 participantes, 4 estudos, I² 0%, respectivamente).

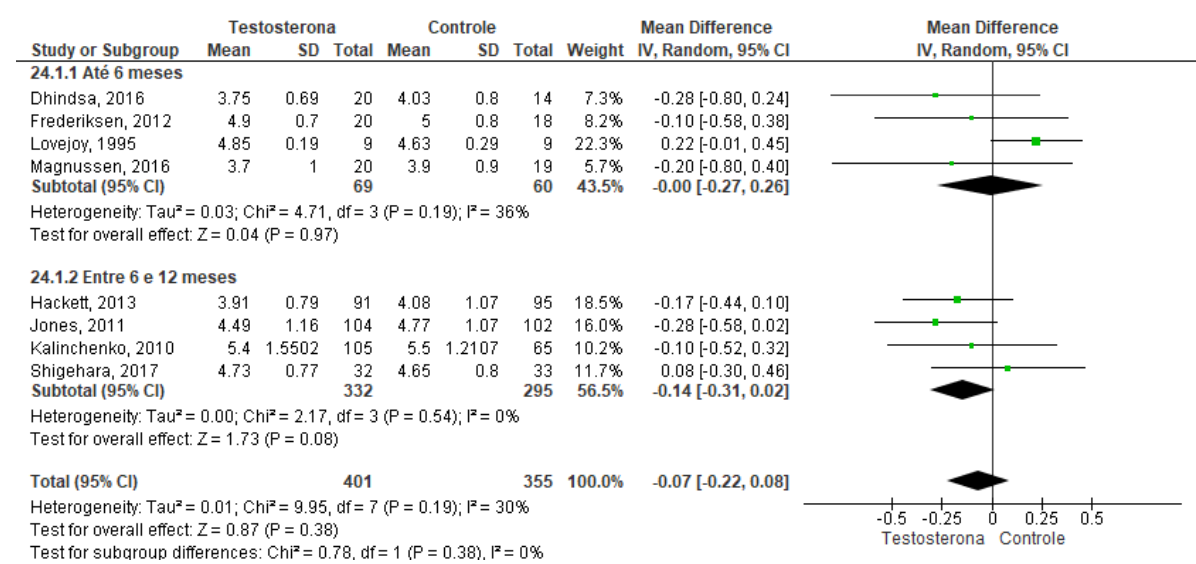


Figura 14. Meta-análise do Colesterol total final

A meta-análise do HDL final não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM -0.02, IC 95%, -0.07 a 0.04, 797 participantes, 9 estudos, I² 50%, figura 15). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de seguimento também não mostrou diferença até 6 meses e entre 6 e 12 meses (DM -0.04, IC 95%, -0.12, 0.05, 129 participantes, 4 estudos, I² 41%, DM 0.00, IC 95%, -0.08 a 0.08, 668 participantes, 5 estudos, I² 63%, respectivamente).

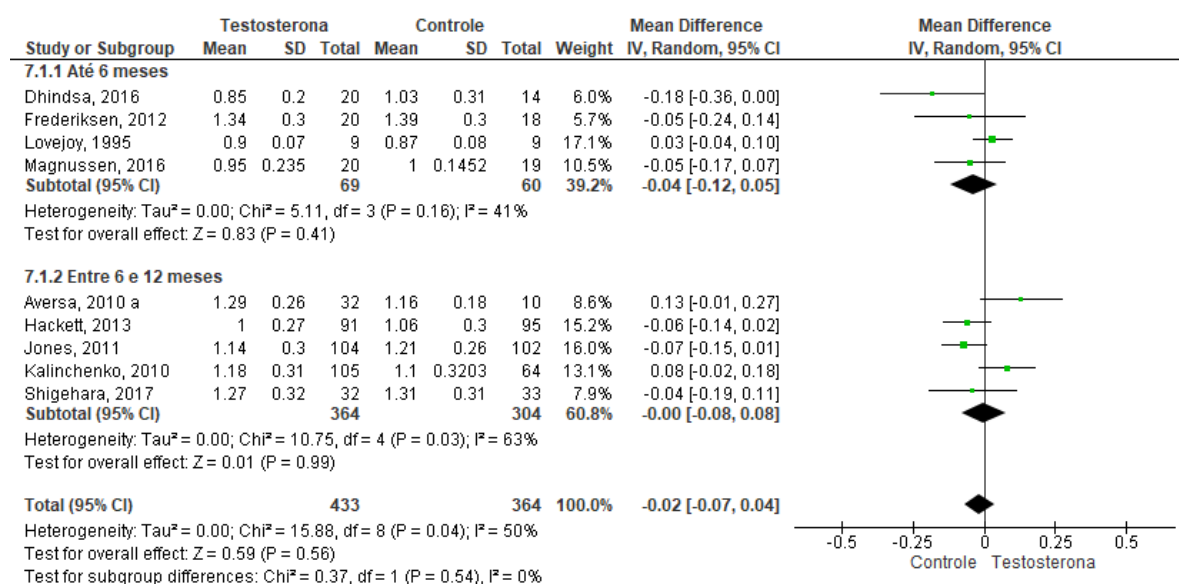


Figura 15. Meta-análise do HDL final

A meta-análise do LDL final não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM -0.02, IC 95%, -0.13 a 0.09, 690 participantes, 7 estudos, I^2 0%, figura 16). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de seguimento também não mostrou diferença até 6 meses e entre 6 e 12 meses (DM 0.06, IC 95%, -0.11, 0.22, 129 participantes, 4 estudos, I^2 0%, DM -0.09, IC 95%, -0.24 a 0.06, 561 participantes, 3 estudos, I^2 0%, respectivamente).

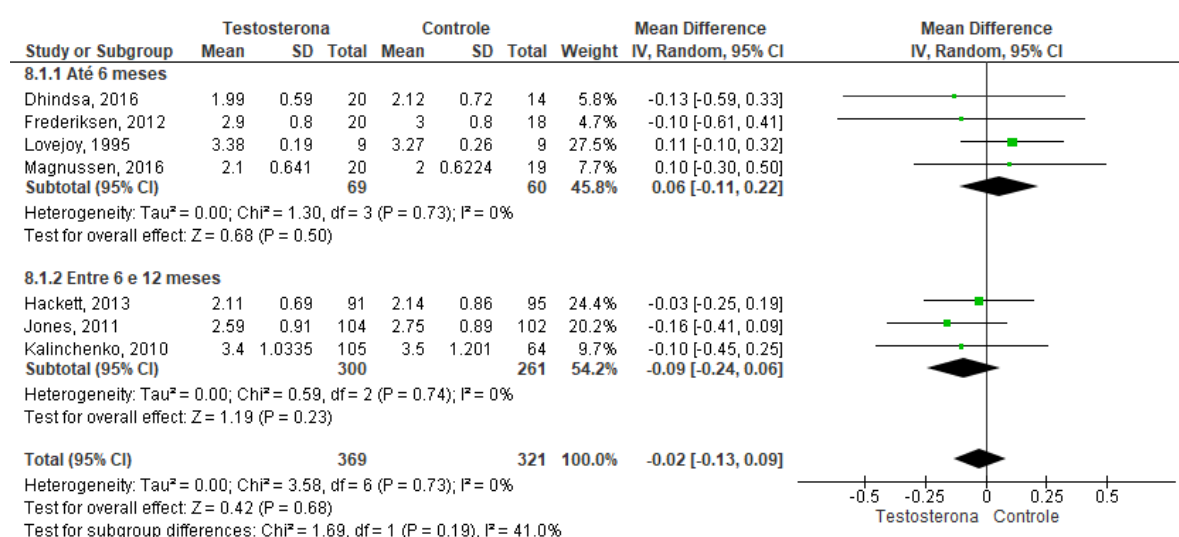


Figura 16. Meta-análise do LDL final

A meta-análise dos triglicerídeos finais evidenciou uma pequena diferença entre os grupos a favor da intervenção (DM -0.11, IC 95%, -0.23 a 0.00, 728 participantes, 7 estudos, I^2 3%, figura 17). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de seguimento não mostrou diferença estatística até 6 meses e entre 6 e 12 meses (DM -0.17, IC 95%, -0.36, 0.01, 91 participantes, 3 estudos, I^2 0%, DM -0.10, IC 95%, -0.27 a 0.07, 637 participantes, 4 estudos, I^2 29%, respectivamente).

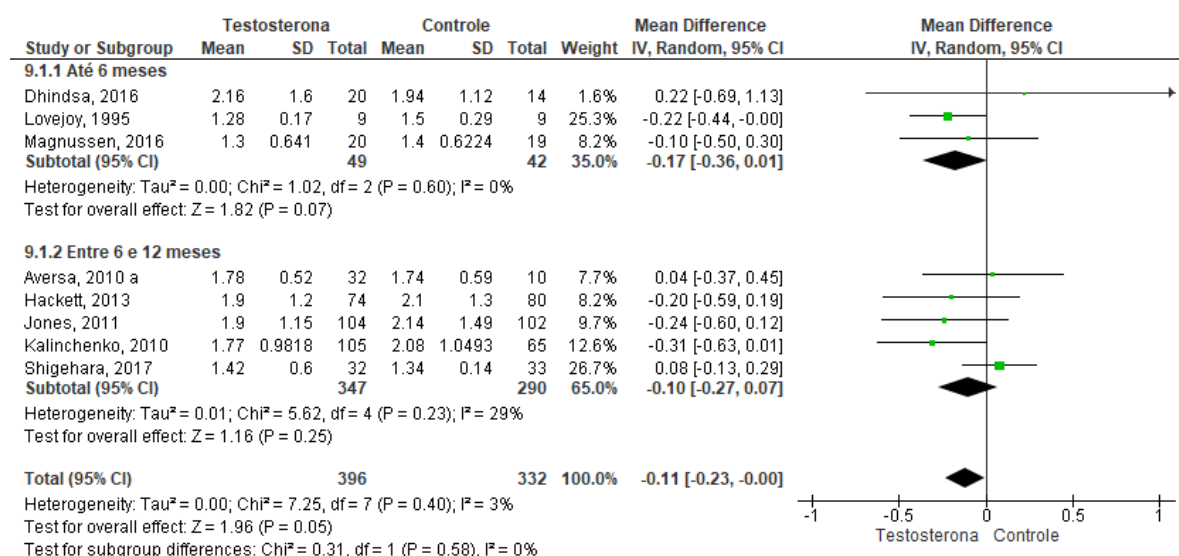


Figura 17. Meta-análise dos Triglicerídeos finais

A meta-análise da pressão arterial sistólica não evidenciou um claro efeito da intervenção nesse desfecho devido a alta heterogeneidade entre os estudos (DM 1.39, IC 95%, -5.20 a 7.99, 401 participantes, 4 estudos, I^2 73%, figura 18).

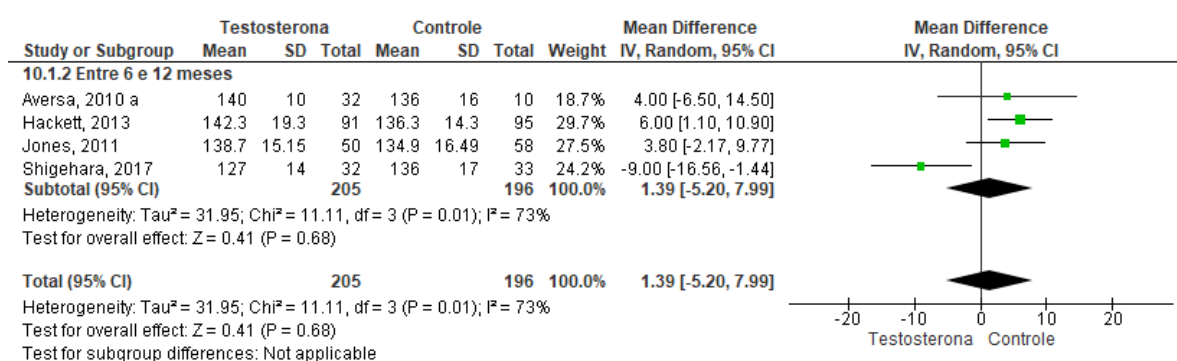


Figura 18. Meta-análise da Pressão arterial sistólica final

A meta-análise da pressão arterial diastólica final não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM 1.77, IC 95%, -0.13 a 3.67, 401 participantes, 4 estudos, I² 0%, figura 19).

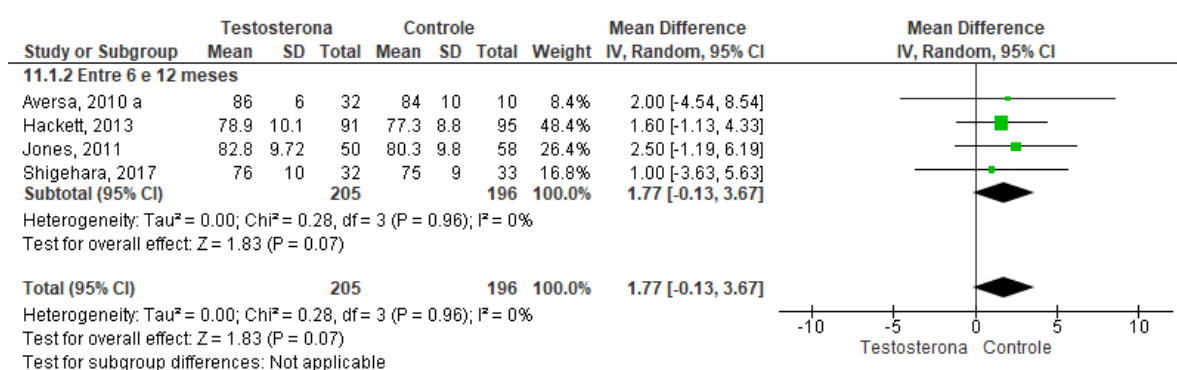


Figura 19. Meta-análise da Pressão arterial diastólica final

A meta-análise da porcentagem de gordura total não evidenciou um claro efeito da intervenção nesse desfecho devido a alta heterogeneidade entre os estudos (DM -2.94, IC 95%, -6.98 a 1.09, 281 participantes, 3 estudos, I² 92%, figura 20). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de seguimento também não mostrou diferença entre 6 e 12 meses (DM -1.21, IC 95%, -4.21 a 1.80, 263 participantes, 2 estudos, I² 73%).

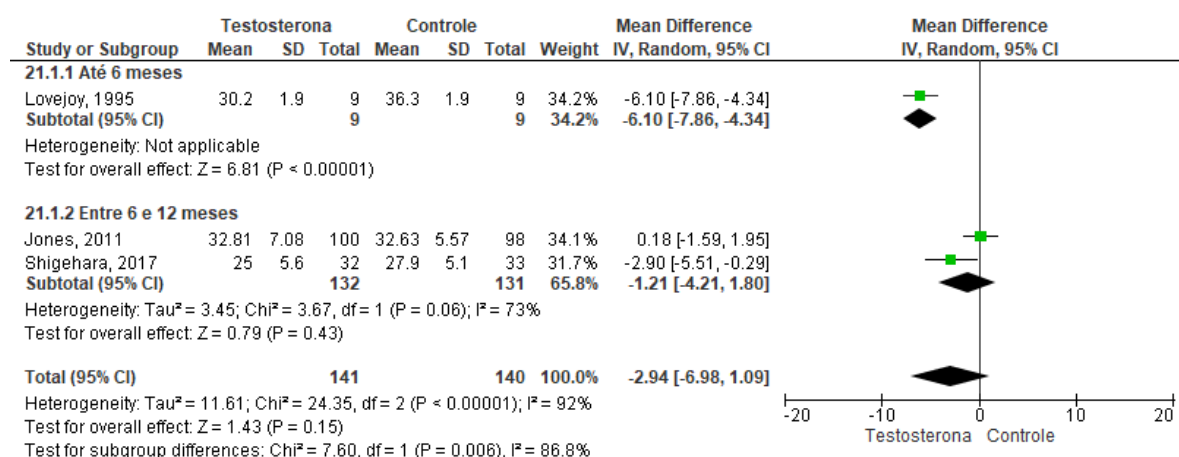


Figura 20. Meta-análise da porcentagem de gordura total final

A meta-análise do total de massa magra final não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM 1.65, IC 95%, -1.74 a 5.03, 111 participantes, 3 estudos, I² 0%, figura 21).

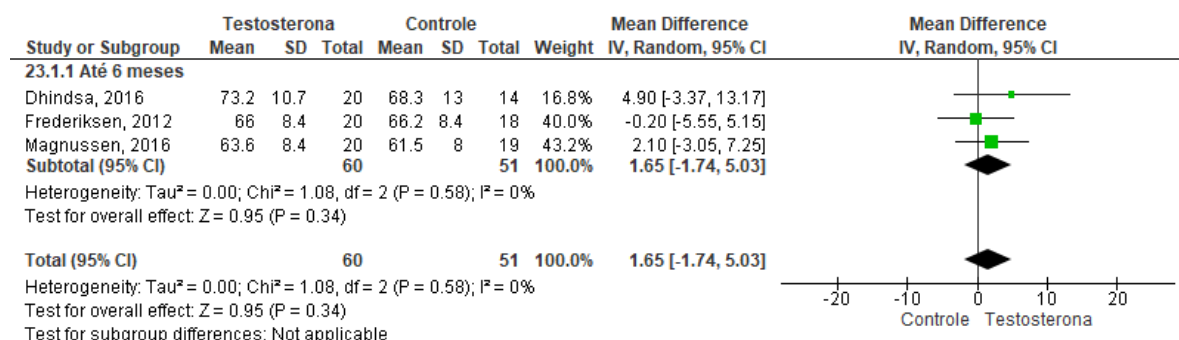


Figura 21. Meta-análise do Total de massa magra final

A meta-análise do IIEF-5 final não evidenciou um claro efeito da intervenção nesse desfecho devido a alta heterogeneidade entre os estudos (DM 4.71, IC 95%, -0.10 a 9.52, 388 participantes, 3 estudos, I² 91%, figura 22).

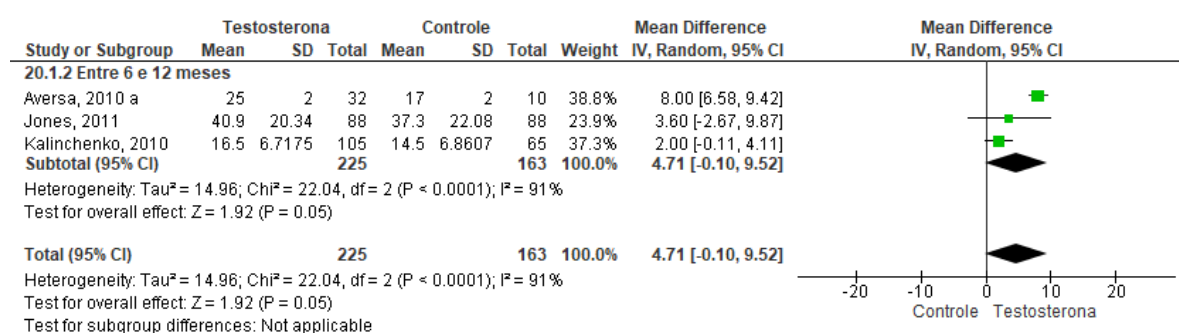


Figura 22. Meta-análise do IIEF - 5 final (Sintomas de hipogonadismo)

A meta-análise do nível de testosterona final evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM 6.47, IC 95%, 4.21 a 8.73, 254 participantes, 4 estudos, I^2 89%, figura 23). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de seguimento também mostrou diferença até 6 meses e entre 6 e 12 meses (DM 8.59, IC 95%, 6.92 a 10.27, 52 participantes, 2 estudos, I^2 0%, DM 4.47, IC 95%, 3.54 a 5.40, 202 participantes, 2 estudos, I^2 49%, respectivamente).

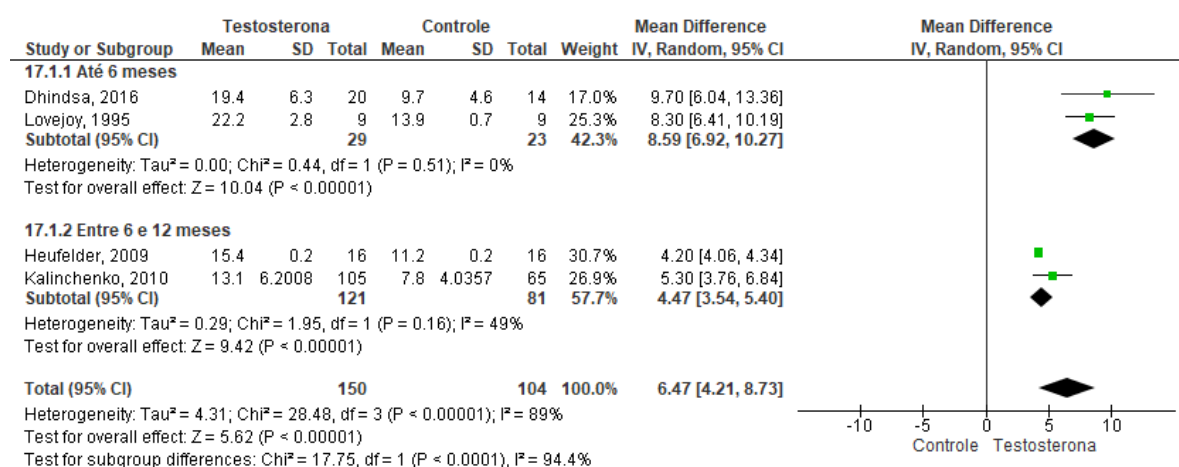


Figura 23. Meta-análise do nível de Testosterona final

A meta-análise do PSA final não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM 0.05, IC 95%, -0.45 a 0.55, 246 participantes, 3 estudos, I^2 75%, figura 24). A análise por subgrupo de acordo com o tempo de seguimento também não mostrou diferença até 6 meses (DM 0.27, IC 95%, -0.71 a 1.25, 77 participantes, 2 estudos, I^2 83%)

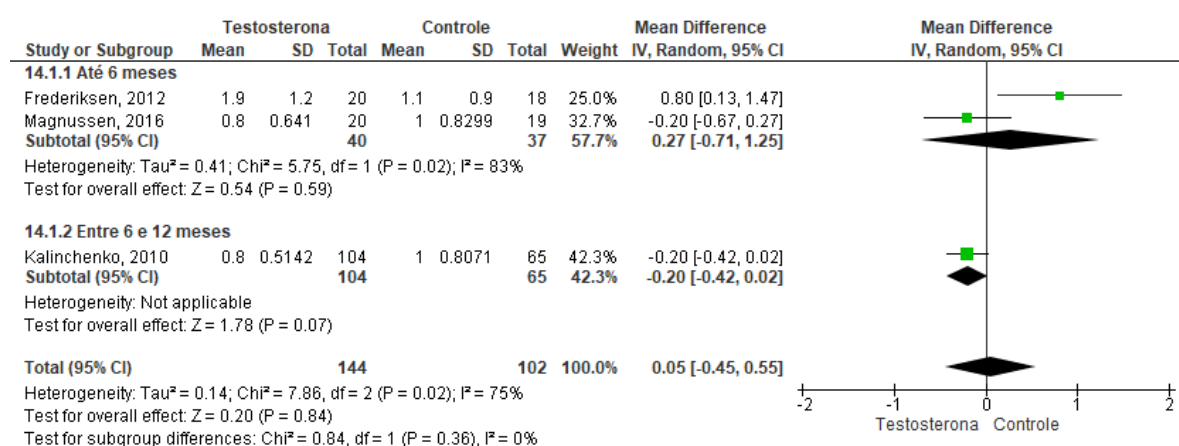


Figura 24. Meta-análise do PSA final

Dados que não puderam ser plotados na meta-análise

Muitos resultados não puderam ser plotados na meta-análise devido a não disponibilização dos resultados em média e desvio padrão e/ou intervalo de confiança. Foi realizada a solicitação destes dados aos autores via email, porém, até o momento, não houve resposta de nenhum deles.

Peso

Em relação ao peso final, os dados de quatro estudos não puderam ser plotados na meta-análise, dois apresentaram apenas a mediana com intervalo interquartil [59,62] enquanto outros dois apresentaram apenas a diferença de média [5,27]. No entanto, nenhum deles apresentou uma diferença estatística entre os grupos.

IMC

Em relação ao IMC final, os dados de quatro estudos não puderam ser plotados na meta-análise, um apresentou apenas a mediana com intervalo interquartil [62] enquanto outros três apresentaram apenas a diferença de média

[5,27,65]. No entanto, nenhum deles apresentou uma diferença estatística entre os grupos.

Circunferência de cintura

Em relação a circunferência de cintura final, os dados de cinco estudos não puderam ser plotados na meta-análise, dois apresentaram apenas a mediana com intervalo interquartil [59,62] enquanto outros três apresentaram apenas a diferença de média [5,27,65]. No entanto, nenhum deles apresentou uma diferença estatística entre os grupos.

Hematócrito

Em relação ao hematócrito final, os dados de quatro estudos não puderam ser plotados na meta-análise, um apresentou apenas a mediana com intervalo interquartil [62] enquanto outros três apresentaram apenas a diferença de média [5,27,65]. Todos apresentaram um maior nível de hematócrito no grupo intervenção com diferença estatística entre os grupos.

AMS scale (Qualidade de vida)

Em relação a escala de qualidade de vida AMS final, os dados de dois estudos não puderam ser plotados na meta-análise, um apresentou apenas a mediana com intervalo interquartil [62] enquanto outro apresentou apenas a diferença de média [5] e este último evidenciou diferença significativa entre os grupos favorecendo a intervenção.

Hemoglobina glicada

Em relação a hemoglobina glicada final, os dados de três estudos não puderam ser plotados na meta-análise, um apresentou apenas a mediana com intervalo interquartil [62] enquanto outros dois apresentaram apenas a diferença

de média [5,65]. Destes, dois deles [62,65] evidenciaram diferença estatística entre os grupos favorecendo a intervenção.

Glicose em Jejum

Em relação a glicemia de jejum final, os dados de quatro estudos não puderam ser plotados na meta-análise, dois apresentaram apenas a mediana com intervalo interquartil [59,62] enquanto outros dois apresentaram apenas a diferença de média [5,27]. No entanto, nenhum deles apresentou uma diferença estatística entre os grupos.

HOMA – IR

Em relação ao HOMA - IR final, os dados de cinco estudos não puderam ser plotados na meta-análise, dois apresentaram apenas a mediana com intervalo interquartil [59,62] enquanto outros três apresentaram apenas a diferença de média [5,27,65]. No entanto, somente dois [27,65] evidenciaram diferença estatística entre os grupos favorecendo a intervenção.

Colesterol Total

Em relação ao colesterol total final, os dados de quatro estudos não puderam ser plotados na meta-análise, um apresentou apenas a mediana com intervalo interquartil [62] enquanto outros três apresentaram apenas a diferença de média [5,27,65]. No entanto, somente um [62] apresentou diferença estatística entre os grupos favorecendo a intervenção.

HDL

Em relação ao HDL final, os dados de quatro estudos não puderam ser plotados na meta-análise, dois apresentaram apenas a mediana com intervalo interquartil [62,65] enquanto outros dois apresentaram apenas a diferença de

média [5,27]. No entanto, apenas um [62] apresentou diferença estatística entre os grupos favorecendo a intervenção.

LDL

Em relação ao LDL final, os dados de três estudos não puderam ser plotados na meta-análise, um apresentou apenas a mediana com intervalo interquartil [62] enquanto outros dois apresentaram apenas a diferença de média [5,27]. Destes, dois deles [27,62] evidenciaram diferença estatística entre os grupos favorecendo a intervenção.

Triglicerídeos

Em relação ao triglicerídeo final, os dados de quatro estudos não puderam ser plotados na meta-análise, dois apresentaram apenas a mediana com intervalo interquartil [62,65] enquanto outros três apresentaram apenas a diferença de média [5,27]. No entanto, nenhum deles apresentou uma diferença estatística entre os grupos.

Pressão Arterial Sistólica

Em relação a pressão arterial sistólica final, os dados de quatro estudos não puderam ser plotados na meta-análise, um apresentou apenas a mediana com intervalo interquartil [62] enquanto outros três apresentaram apenas a diferença de média [5,27,65]. No entanto, nenhum deles apresentou uma diferença estatística entre os grupos.

Pressão Arterial Diastólica

Em relação a pressão arterial diastólica final, os dados de quatro estudos não puderam ser plotados na meta-análise, um apresentou apenas a mediana com intervalo interquartil [62] enquanto outros três apresentaram

apenas a diferença de média [5,27,65]. No entanto, nenhum deles apresentou uma diferença estatística entre os grupos.

Porcentagem de gordura corporal

Em relação a porcentagem de gordura corporal final, os dados de dois estudos não puderam ser plotados na meta-análise e ambos apresentaram apenas a diferença de média [5,65]. Os dois estudos apresentaram diferença estatística entre os grupos favorecendo a intervenção.

Massa magra total

Em relação a massa magra total final, os dados de cinco estudos não puderam ser plotados na meta-análise, dois apresentaram apenas a mediana com intervalo interquartil [59,62] enquanto outros três apresentaram apenas a diferença de média [5,27,65]. Todos os estudos apresentaram diferença estatística entre os grupos favorecendo a intervenção.

IIEF-5 (Sintomas de hipogonadismo)

Em relação a escala IIEF - 5 final, os dados de dois estudos não puderam ser plotados na meta-análise, um apresentou apenas a mediana com intervalo interquartil [62] enquanto outro apresentou apenas a diferença de média [5]. Ambos apresentaram diferença estatística entre os grupos favorecendo a intervenção.

Testosterona total

Em relação ao nível de testosterona final, os dados de quatro estudos não puderam ser plotados na meta-análise, dois apresentaram apenas a mediana com intervalo interquartil [59,65] enquanto outros dois apresentaram apenas a

diferença de média [5,27,65]. Todos eles apresentaram diferença estatística entre os grupos favorecendo a intervenção.

PSA

Em relação ao PSA final, os dados de quatro estudos não puderam ser plotados na meta-análise, um apresentou apenas a mediana com intervalo interquartil [62] enquanto outros três apresentaram apenas a diferença de média [5,27,65]. Destes, dois deles [27,62] evidenciaram diferença estatística entre os grupos favorecendo a intervenção.

Mortes

Dois estudos descreveram 3 casos de mortes em pacientes no grupo placebo, um estudo devido infarto agudo do miocárdio [66] e outro estudo um caso sem causa definida e outro devido infarto agudo do miocárdio [30].

Avaliação da Qualidade da Evidência de acordo com o GRADE

Foi avaliada a qualidade da evidência pelo sistema GRADE para os desfechos primários peso, IMC e circunferência da cintura, HbA1C, eventos cardiovasculares e eventos adversos (Tabela 3).

Tabela 3. Avaliação da Qualidade da Evidência de acordo com o GRADE

Desfechos	Nº participan-tes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Viés de publica-ção	Risco do evento (95%IC)	Risco Relativo (95%IC)	Qualidade da evidência
Peso	446 (5 estudos)	Não	Não	Não	Sim** (-1)	Pouco provável	NA	DM -0.93kg (-4.04 a 2.19)	Moderada
IMC	710 (7 estudos)	Não	Não	Não	Não	Pouco provável	NA	DM 0.42kg/m ² (-0.41 a 1.24)	Alta
Circunferência de cintura	692 (6 estudos)	Não	Não	Não	Não	Pouco provável	NA	DM -0.67cm (-2.50 a 1.15)	Alta
HbA1c	398 (6 estudos)	Sim	Sim (-2)*	Não	Não	Pouco provável	NA	DM -0.24% (-0.77 a 0.28)	Muito baixa
Eventos adversos	343 (4 estudos)	Não	Não	Não	Sim** (-1)	Pouco provável	34% (I) versus 37%(C)	RR 1.13 (0.92 a 1.38)	Moderada
Eventos cardiovasculares	293 (4 estudos)	Não	Não	Não	Sim** (-2)	Pouco provável	2,2% (I) versus 2,4% (C)	RR 1.30 (0.41 a 4.13)	Baixa

NA: não se aplica; I: intervenção; C: controle.

*I² 91%

** Poucos pacientes e eventos associado a IC 95% pouco preciso

Para o desfecho peso a qualidade da evidência foi moderada e para IMC e circunferência da cintura foi alta.

Em relação a HbA1c, a qualidade da evidência foi muito baixa devido alta inconsistência entre os resultados dos estudos incluídos.

No que se refere aos eventos cardiovasculares e aos eventos adversos, a qualidade foi muito baixa devido imprecisão (pouco de número de indivíduos e eventos nos estudos incluídos).

DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática se propôs a estudar a reposição de testosterona em homens obesos com níveis séricos baixos deste hormônio e avaliar a repercussão deste tratamento no que diz respeito a peso, composição corporal, comorbidades relacionadas à obesidade, sintomas de hipogonadismo e segurança. Esta é a primeira revisão sistemática realizada neste tema registrada e/ou publicada na literatura.

Com qualidade da evidência alta a moderada, os resultados apresentados mostraram que a reposição com testosterona não altera a perda de peso avaliada pelo peso final, IMC e circunferência da cintura. Devido uma qualidade da evidência moderada a muito baixa, também não foi possível avaliar um claro efeito da intervenção para os desfechos relacionados ao controle metabólico (hemoglobina glicada e glicemia de jejum), eventos cardiovasculares, eventos adversos e morte.

Quando se trata de composição corporal, sabe-se que o uso de testosterona provoca aumento de massa magra e diminuição de massa gorda [8], porém o resultado da meta-análise (4 estudos incluídos) não corrobora com esses dados, enquanto os dados que não puderam ser plotados na meta-análise falam a favor da reposição, com diferença estatisticamente significativa tanto em relação ao aumento de massa magra total [5,27,59,62,65] quanto em relação a diminuição de porcentagem de gordura corporal [5,65] e gordura corporal total [5,59,62]. Por conta dessa alta heterogeneidade entre os resultados individuais de cada estudo incluído, não foi possível avaliar o efeito da intervenção nesse desfecho.

Comparando os resultados dessa revisão com os estudos publicados na literatura, no que se refere a perda de peso, Saad e col [31] por meio de um estudo observacional (registros de dados) mostrou que homens obesos que receberam undecanoato de testosterona por longo tempo apresentaram uma significativa perda de peso (peso corporal, IMC e circunferência da cintura) comparado à visita do baseline. Porém, a principal crítica a esse estudo é que o mesmo além de observacional não foi controlado, de maneira que não é possível afirmar que a perda ponderal foi um efeito apenas da reposição de testosterona.

Cai e col. [36], em uma revisão sistemática de estudos randomizados, mostrou que pacientes diabéticos tipo 2 que receberam testosterona tiveram uma

média final da HbA1c e da glicemia de jejum significativamente menores que o grupo controle (DM: -0,87, IC 95%: -1,32 a -0,42, 3 estudos; DM:-1,88, IC 95%: -1,88 a -0,31, 5 estudos, respectivamente). No entanto, diferente da presente revisão, esse estudo não teve como critério de elegibilidade que os pacientes fossem obesos. Apesar disso, dois estudos primários foram comuns as duas revisões, mas não foi possível confirmar esse resultado na revisão atual. Isso ocorreu porque na presente revisão foram incluídos mais estudos, mas com resultados inconsistentes, alguns favoreceram a intervenção, outros não mostraram diferença, de maneira que o efeito da reposição de testosterona nesses dois desfechos foi incerto.

Em relação aos níveis de hematócrito essa revisão evidenciou uma média final no grupo testosterona maior que no grupo controle [5,27,62,65], entretanto esse é um evento adverso já descrito na literatura [8,31]. Outros eventos adversos não mostraram diferença significativa na meta-análise, assim como já descrito na literatura que a incidência de eventos adversos com a terapia com testosterona é baixa [8].

Já em relação a qualidade de vida e sintomas de hipogonadismo, essa revisão sistemática não conseguiu evidenciar um efeito da reposição de testosterona nesses desfechos devido uma alta heterogeneidade entre os resultados dos estudos primários. Porém uma meta-análise de Guo e col [37] onde foi avaliada a reposição de testosterona em homens com hipogonadismo evidenciou que o grupo intervenção apresentou melhora significativa no escore da AMS scale, assim como o estudo de Saad e col [31] que também evidenciou que o grupo intervenção teve melhora dos sintomas de hipogonadismo pelo IIEF-5. No estudo de Guo e col, os pacientes incluídos diferiam dos indivíduos incluídos nessa revisão, pois se tratava de pacientes com hipogonadismo clássico, já no estudo de Saad, o mesmo não foi controlado, e a diferença se deu em relação a visita do baseline.

Por fim, em relação ao perfil lipídico, uma outra revisão sistemática que avaliou os efeitos metabólicos da reposição de testosterona em homens hipogonádicos com diabetes mellitus tipo 2, mas sem evidenciar se esses pacientes eram obesos ou não, também evidenciou essa diferença significativa em relação a diminuição dos níveis de triglicerídeos (4 estudos), porém no restante do perfil

lipídico e nos níveis pressóricos nenhuma diferença estatística foi encontrada (4 estudos) [36].

Essa revisão sistemática teve algumas limitações, embora o número de estudos fosse relativamente grande, muitos deles não apresentavam seus resultados em média e desvio padrão e/ou intervalo de confiança, não sendo possível, portanto, de serem plotados na meta-análise, restringindo de forma importante os dados disponíveis para avaliação. Além disso, a reposição de testosterona em cada estudo foi realizada de formas diferentes (gel, undecanoato de testosterona, cipionato de testosterona, entre outros) o que, embora leve ao aumento dos níveis séricos de testosterona, poderia resultar em uma heterogeneidade nos resultados dos desfechos avaliados devido ao comportamento diferente de cada formulação (estabilidade, meia vida, entre outros). Outra limitação é que somente 3 estudos incluíram dieta e atividade física supervisionada, o que prejudica de forma significativa o resultado da avaliação dos desfechos de controle metabólico. Por fim, devido ao baixo número de indivíduos estudados bem como do número de eventos e tempo curto dos estudos, não foi possível avaliar o efeito da reposição de testosterona nos desfechos mais importantes do ponto de vista do paciente, que são os eventos cardiovasculares, adversos e morte.

CONCLUSÃO

A reposição de testosterona em homens obesos com níveis séricos baixos de testosterona não se mostrou eficaz na diminuição do peso corporal, IMC e circunferência de cintura. Não foi possível avaliar o efeito da intervenção devido qualidade da evidência ter sido moderada, baixa ou muito baixa para os desfechos controle glicêmico, prevenção de eventos cardiovasculares, óbitos e na melhora da qualidade de vida e dos sintomas de hipogonadismo.

Desvio de Protocolo

A unidade de análise utilizada não foram os indivíduos individuais, mas sim os dados publicados nos estudos.

Conflitos de Interesse

Nenhum dos autores apresenta qualquer conflito de interesse.

Financiamento

Esta pesquisa foi parcialmente financiada pelo Conselho Nacional de Pesquisa, CNPq - PIBIC / PIBITI 2017/2018 e está sendo financiada pela FAPESP (projetos: 2018/16127-3 e 2018/11836-6)

REFERÊNCIAS

1. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013;168:829-43.
2. World Health Organization Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894: i-xii.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde, 2017.
4. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract* 2016;22 (suppl 3):1-203.
5. Ng Tang Fui M, Prendergast LA, Dupuis P, et al. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial. *BMC Med* 2016;14: 153.
6. Svartberg J, von Muhlen D, Sundsfjord J, et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso study. *Eur J Epidemiol* 2004;19:657-63.
7. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al. Characteristics of secondary, primary and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1810-8.
8. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59.

9. Soares, AH. Hipogonadismo associado à obesidade: efeitos do tratamento com citrato de clomifeno [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2017.
10. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4241-7.
11. Ng Tang Fui M, Hoermann R, Prendergast LA, et al. Symptomatic response to testosterone treatment in dieting obese men with low testosterone levels in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int J Obesity* (2005) 2017;41:420-6.
12. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3673-80.
13. Veldhuis J, Yang R, Roelfsema F, et al. Proinflammatory cytokine infusion attenuates LH's feed forward on testosterone secretion: modulation by age. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:539-49.
14. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(3):226-34.
15. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol* 2013;78:330-7.
16. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344: 1343-1350.
17. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
18. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2005;28:2780-2786.

19. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:29912-29915.
20. Stanik S, Dornfeld LP, Maxwell MH, et al. The effect of weight loss on reproductive hormones in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:828-32.
21. Pasquali R, Casimirri F, Melchionda N, et al. Weight loss and sex steroid metabolism in massively obese man. *J Endocrinol Invest* 1988;11: 205-10.
22. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, et al. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res* 2003;11:689-94.
23. Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC, et al. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Int J Androl* 2010;33:736-44.
24. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, et al. Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism* 2002;51: 864-70.
25. Klibanski A, Beitins IZ, Badger T, et al. Reproductive function during fasting in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:258-63.
26. Lee OD, Tillman K. An overview of testosterone therapy. *Am J Mens Health* 2016;10:68-72.
27. Hoyos CM, Yee BJ, Phillips CL, et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167(4):531-41.
28. Magnussen LV. Testosterone therapy of men with type 2 diabetes mellitus—a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Dan Med J* 2017;64:B5396.

29. Kapoor D, Clarke S, Stanworth R, et al. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2007;156:595-602.
30. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol* 2010;73:602-12.
31. Saad F, Yassin A, Doros G, et al. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obesity* (2005) 2016;40:162-70.
32. Traish AM. Testosterone and weight loss: the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:313-22.
33. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, et al. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology* 2003;144:5081-8.
34. Bhasin S, Taylor WE, Singh R, et al. The mechanisms of androgen effects on body composition: mesenchymal pluripotent cell as the target of androgen action. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2003;58:M1103-10.
35. Host C, Gormsen LC, Christensen B, et al. Independent effects of testosterone on lipid oxidation and VLDL-TG production: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Diabetes* 2013;62:1409-16.
36. Cai X, Tian Y, Wu T, et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl* 2014;16:146-52.

37. Guo C, Gu W, Liu M, et al. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: a meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Exp Ther Med* 2016;11:853-63.
38. Elliott J, Kelly SE, Millar AC, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7: e015284.
39. Onasanya O, Iyer G, Lucas E, et al. Association between exogenous testosterone and cardiovascular events: an overview of systematic reviews. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:943-56.
40. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
41. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151:W65-94.
42. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ (Clin Res ed)* 2015;350:g7647.
43. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [Last accessed on 2018 January 11]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements.html>.
44. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015;18:5-15.
45. Dohle GR, Arver S, et al. *EUA Guidelines on Male Hypogonadism*. [Last accessed on 2018 January 11] Available from http://uroweb.org/wpcontent/uploads/18-Male-Hypogonadism_2017_web.pdf.

46. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clin Res ed)* 1997;315:629-34.
47. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clin Res ed)* 2008;336:924-6.
48. Mangolim AS, Brito LAR, Nunes-Nogueira VS. Effectiveness of testosterone therapy in obese men with low testosterone levels, for losing weight, controlling obesity complications, and preventing cardiovascular events: Protocol of a systematic review of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(17):e0482.
49. Frederiksen L, Højlund K, Hougaard DM, et al. Testosterone therapy increased muscle mass and lipid oxidation in aging men. *AGE* 2012;34:145-156.
50. Mårin P, Holmäng S, Gustafsson C, et al. Androgen treatment of abdominally obese men. *Obes Res*. 1993; 1(4):245-51.
51. Burnett AL, Kan-Dobrosky N, Miller MG. Testosterone replacement with 1% testosterone gel and priapism: no definite risk relationship. *J Sex Med*. 2013; 10(4):1151-61.
52. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):899-906.
53. Janjgava S, Zerekidze T, Uchava L et al. Influence of testosterone replacement therapy on metabolic disorders in male patients with type 2 diabetes mellitus and androgen deficiency. *Eur J Med Res* 2014; 19:56.
54. Killick R, Wang D, Hoyos CM, et al. The effects of testosterone on ventilatory responses in men with obstructive sleep apnea: a randomised, placebo-controlled trial. *J Sleep Res*. 2013;22(3):331-6.

55. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, et al. Effects of testosterone therapy on sleep and breathing in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77(4):599-607.
56. Magnussen LV, Andersen PE, Diaz A, 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. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(2):157-168.
57. Frederiksen L, Højlund K, Hougaard DM, et al. Testosterone therapy decreases subcutaneous fat and adiponectin in aging men. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(3):469-76.
58. Lovejoy JC, Bray GA, Greenson CS, et al. Oral anabolic steroid treatment, but not parenteral androgen treatment, decreases abdominal fat in obese, older men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995; 19(9):614-24.
59. Magnussen LV, Glintborg D, Hermann P, et al. Effect of testosterone on insulin sensitivity, oxidative metabolism and body composition in aging men with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(10):980-9.
60. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med*. 2013; 10(6):1612-27.
61. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, et al. Insulin Resistance and Inflammation in Hypogonadotropic Hypogonadism and Their Reduction After Testosterone Replacement in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39(1):82-91.
62. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, et al. Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014; 37(8):2098-107.

63. Shigehara K, Konaka H, Nohara T, et al. Effects of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome among Japanese hypogonadal men: A subanalysis of a prospective randomised controlled trial (EARTH study). *Andrologia*. 2018;50:e12815.
64. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Efficacy and safety of two different testosterone undecanoate formulations in hypogonadal men with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33(11):776-83.
65. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med*. 2010;7(10):3495-503.
66. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011; 34(4):828-37.
67. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC et al. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 2009; 30:726-733.
68. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. Testosterone Replacement in Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care* 2011;34(4):828-837.
69. Melehan KL, Hoyos CM, Yee BJ, et al. Increased sexual desire with exogenous testosterone administration in men with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *Andrology* 2016;4(1):55-61.

70. Tishova Y, Kalinchenko S, Mskhalaya G, et al. The Moscow study: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial of parenteral testosterone undecanoate on the metabolic syndrome components and body composition. *Endocrine Abstracts* 2010;22 P681.
71. Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med* 2010;7(7):2572-82.
72. Saad F, Heufelder A, Gooren L. Treatment with diet and exercise plus testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in hypogonadal men with newly diagnosed type 2 diabetes. *J Sex Med* 2010;7:52-52.
73. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med* 2014;11(3):840-56.
74. Hackett G, Cole N, Saghir A, et al. Testosterone undecanoate improves sexual function in men with type 2 diabetes and severe hypogonadism: results from a 30-week randomized placebo-controlled study. *BJU Int* 2016;118(5):804-813.
75. Hackett G, Cole N, Saghir A, et al. Testosterone replacement therapy: improved sexual desire and erectile function in men with type 2 diabetes following a 30-week randomized placebo-controlled study. *Andrology* 2017;5(5):905-913.
76. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study). *Int J Clin Pract* 2014;68(2):203-15.
77. Ng Tang Fui MA, Prendergast LA, Dupuis P, et al. Testosterone treatment increases loss of body fat and prevents loss of lean mass in obese men with low testosterone levels on a hypocaloric diet: A randomized trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86 Suppl 1:1-68.

78. Ng Tang Fui MA, Prendergast LA, Dupuis P, et al. Dieting but not testosterone treatment improves androgen deficiency-like symptoms in obese men with lowered testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86 Suppl 1:1-68.
79. Ng Tang Fui MA. Effect of Testosterone Therapy Combined with a Very Low Caloric Diet in Obese Men: A Randomised Controlled Trial [tese]. Melbourne: University of Melbourne; 2017.
80. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, et al. Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3821-8.
81. Gianatti EJ, Hoermann R, Lam Q, et al. Effect of testosterone treatment on cardiac biomarkers in a randomized controlled trial of men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84(1):55-62.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Estratégias de Busca

PUBMED

#1 "Obesity"[Mesh] OR "Obesity, Abdominal"[Mesh] OR (Abdominal Obesities) OR (Abdominal Obesity) OR (Obesities, Abdominal) OR (Central Obesity) OR (Central Obesities) OR (Obesities, Central) OR (Obesity, Central) OR (Obesity, Visceral) OR (Obesities, Visceral) OR (Visceral Obesities) OR (Visceral Obesity) OR "Obesity, Morbid"[Mesh] OR (Morbid Obesities) OR (Obesities, Morbid) OR (Obesity, Severe) OR (Obesities, Severe) OR (Severe Obesities) OR (Severe Obesity) OR (Morbid Obesity) OR "Obesity, Metabolically Benign"[Mesh] OR (Benign Obesity, Metabolically) OR (Metabolically Healthy Obesity) OR (Healthy Obesity, Metabolically) OR (Metabolically Benign Obesity) OR "Abdominal obesity metabolic syndrome" [Supplementary Concept] OR (Abdominal Obesity-Metabolic Syndrome) OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR (Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant) OR (Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent) OR (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Stable) OR (Stable Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Type II) OR (NIDDM) OR (Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Maturity-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Maturity Onset) OR (Maturity-Onset Diabetes Mellitus) OR (Maturity Onset Diabetes Mellitus) OR (MODY) OR (Diabetes Mellitus, Slow-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Slow Onset) OR (Slow-Onset Diabetes Mellitus) OR (Type 2 Diabetes Mellitus) OR (Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR (Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus) OR (Maturity-Onset Diabetes) OR (Diabetes, Maturity-Onset) OR (Maturity Onset Diabetes) OR (Type 2 Diabetes) OR (Diabetes, Type 2) OR (Diabetes Mellitus, Adult-Onset) OR (Adult-Onset Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Adult Onset) OR "Metabolic Syndrome X"[Mesh] OR (Insulin Resistance Syndrome X) OR (Syndrome X, Metabolic) OR (Syndrome X, Insulin Resistance) OR (Metabolic X Syndrome) OR (Syndrome, Metabolic X) OR (X Syndrome, Metabolic) OR (Dysmetabolic Syndrome X) OR (Syndrome X, Dysmetabolic) OR (Reaven Syndrome X) OR (Syndrome X, Reaven) OR (Metabolic Cardiovascular Syndrome) OR (Cardiovascular Syndrome, Metabolic) OR (Cardiovascular Syndromes, Metabolic) OR (Syndrome, Metabolic Cardiovascular) OR "Abdominal obesity metabolic syndrome" [Supplementary Concept] OR (Abdominal Obesity-Metabolic Syndrome)

#2 "Testosterone"[Mesh] OR (17-beta-Hydroxy-4-Androsten-3-one) OR (17 beta Hydroxy 4 Androsten 3 one) OR (Auxilium Pharmaceuticals Inc. Brand of Testosterone) OR (Testim) OR (GlaxoSmithKline Brand of Testosterone) OR (SmithKline Beecham Brand of Testosterone)

OR (Andropatch) OR (17 beta Hydroxy 8 alpha 4 Androsten 3 one) OR (17-beta-Hydroxy-8 alpha-4-Androsten-3-one) OR (8 Isotestosterone) OR (8-Isotestosterone) OR (Schering Brand of Testosterone) OR (Unimed Brand of Testosterone) OR (Solvay Brand of Testosterone) OR (AndroGel) OR (Testosterone Sulfate) OR (Bartor Brand of Testosterone) OR (Testopel) OR (Pasadena Brand of Testosterone) OR (Testolin) OR (Ortho Brand of Testosterone) OR (Ferring Brand of Testosterone) OR (Testoderm) OR (CEPA Brand of Testosterone) OR (AstraZeneca Brand of Testosterone) OR (Paladin Brand of Testosterone) OR (Faulding Brand of Testosterone) OR (Watson Brand of Testosterone) OR (Androderm) OR (Sustanon) OR (Ulmer Brand of Testosterone) OR (Sterotate) OR (Hauck Brand of Testosterone) OR (Histerone) OR (Dr. Kade Brand of Testosterone) OR (Androtop) OR "Testosterone Congeners"[Mesh] OR (Androgens, Synthetic) OR (Androgen Analogs) OR (Analog, Androgen) OR (Androgen Analogues) OR (Analogues, Androgen) OR (Anabolic Steroids) OR (Steroids, Anabolic) OR (Synthetic Androgens) OR "Testosterone Propionate"[Mesh] OR (TestosteronpropionatEifelfango) OR (propionatEifelfango, Testosteron) OR (Eifelfango Brand of Testosterone Propionate) OR (Virormone) OR (Ferring Brand of Testosterone Propionate) OR (Agovirin) OR "testosterone enanthate" [Supplementary Concept] OR (testosterone heptanoate) OR (testosterone heptylate) OR (Delatestryl) OR (Theramed brand of testosterone enanthate) OR (BTG brand of testosterone enanthate) OR (Durathate) OR (Roberts brand of testosterone enanthate) OR (Theramex) OR (Testosteron Depot-Rotexmedica) OR (Rotexmedica brand of testosterone enanthate) OR (Testosteron-Depot Eifelfango) OR (Eifelfango brand of testosterone enanthate) OR (Testosteron-Depot Jenapharm) OR (Jenapharm brand of testosterone enanthate) OR (Testrin P.A.) OR (Pasadena brand of testosterone enanthate) OR (Andropository) OR (Rugby brand of testosterone enanthate) OR (Primoteston Depot) OR (Schering brand of testosterone enanthate) OR "testosterone 17 beta-cypionate" [Supplementary Concept] OR (testosterone cypionate) OR (testosterone 17 beta-cyclopentanepropionate) OR (testosterone 17 beta-cyclopentylpropionate) OR (Depo-Testosterone) OR (Depo-Testosterone Cypionate) OR (deposteron) OR (Duratest) OR (Testa-C) OR (TestexElmu) OR (Andronate) OR (Depostomead) OR "testosterone-17-succinate" [Supplementary Concept] OR (testosterone hydrogen succinate) OR (testosterone-17-hemisuccinate) OR (T-17-HS) OR (testosterone hemisuccinate) OR (testosterone-17-succinate, sodium salt, (17beta)-isomer) OR "testosterone-17-sulfate" [Supplementary Concept] OR (testosterone 17-sulphate) OR (testosterone-17-sulfate, sodium salt) OR (testosterone-17-sulfate, ammonium salt) OR (testosterone-17-sulfate, (17alpha)-isomer) OR "testosterone glucuronate" [Supplementary Concept] OR ((alpha)-isomer of testosterone glucuronate) OR (epitestosteroneglucuronide) OR (testosterone 17-glucosiduronate) OR (testosterone glucuronide) OR "testosterone undecanoate" [Supplementary Concept] OR (testosterone undecylate) OR (Undestor) OR

(Andriol) OR (Restandol) OR (Organon brand of testosterone undecanoate) OR (Pantestone) OR (Nebido) OR "Epitestosterone"[Mesh] OR (17-alpha-Testosterone) OR (17 alpha Testosterone) OR "testosterone 3-(O-carboxymethyl)oxime" [Supplementary Concept] OR (testosterone 3-CMOx) OR "testosterone-19-hemisuccinate" [Supplementary Concept] OR (testosterone-19-succinate) OR (t-19-h) OR "testosterone 17-phenylpropionate" [Supplementary Concept] OR (testosterone phenylpropionate) OR (Retandrol) OR "dimeric testosterone" [Supplementary Concept] OR (testosterone succinate dimerbis(3-oxo-4-estren-17 beta-yl) succinate) OR "9-fluoro-11-hydroxybenzo(d,e)testosterone 17-acetate" [Supplementary Concept] OR (9 alpha-fluoro-11 beta-hydroxybenzo(d,e)testosterone 17-acetate) OR "testosterone 17beta-N,N-dimethylglycinate hydrochloride" [Supplementary Concept] OR (TSDG cpd) OR "testosterone oxime" [Supplementary Concept] OR (17-hydroxyandrost-4-en-3-one oxime) OR (3-oximinoandrost-4-en-17-ol) OR "testosterone cyclodextrin" [Supplementary Concept] OR "testosterone isocaproate" [Supplementary Concept] OR "4-(carboxymethylmercapto)testosterone" [Supplementary Concept] OR (4-CMMT) OR "testosterone-3-carboxymethyloxime" [Supplementary Concept] OR (T-3-CMO) OR "testosterone palmitate" [Supplementary Concept] OR "testosterone 17-cyclohexanecarboxylate" [Supplementary Concept] OR (Benzotest) OR "testosterone decanoate" [Supplementary Concept] OR "testosterone acetate" [Supplementary Concept] OR (4-androsten-17-ol-3-one acetate) OR "testosterone-3-oxime" [Supplementary Concept] OR "testosterone isobutyrate" [Supplementary Concept] OR (Perandren M) OR (axeron)

#3 (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])

#1 AND #2 AND #3

EMBASE

#01 'testosterone'/exp OR '17beta hydroxy 4 androsten 3 one' OR '17beta hydroxyandrost 4 en 3 one' OR '4 androsten 17beta ol 3 one' OR 'adrotest' OR 'andro 100' OR 'androderm' OR 'androfort' OR 'androgel' OR 'androlin' OR 'andronaq' OR 'andronaq 50' OR 'andropatch' OR 'androsorb' OR 'androst 4 en 17beta ol 3 one' OR 'androstenolone' OR 'androtest' OR

'andrusol' OR 'aquaviron' OR 'aquaviron b12' OR 'axiron' OR 'beta testosterone' OR 'bio t gel' OR 'col 1621' OR 'col1621' OR 'delta 4 androsten 17beta ol 3 one' OR 'depot hormon-m' OR 'first-testosterone' OR 'first-testosterone mc' OR 'fortesta' OR 'fortigel' OR 'free testosterone' OR 'geno cristaux' OR 'histerone' OR 'homosteron' OR 'hydroxyandrostenone' OR 'intrinsic' OR 'libigel' OR 'livensa' OR 'mertestate' OR 'natesto' OR 'neotestis' OR 'nsc 9700' OR 'nsc9700' OR 'opterone' OR 'oreton f' OR 'orquisteron' OR 'percutacrine androgenique' OR 'percutacrine androgenique forte' OR 'percutacrine androgine' OR 'primotest' OR 'primoteston' OR 'primoteston depot' OR 'primoteston-depot' OR 'striant' OR 'sustanon' OR 'synandrol' OR 'teslen' OR 'testamone' OR 'testandrone' OR 'testaqua' OR 'testerone' OR 'testim' OR 'testo enant' OR 'testoderm' OR 'testoderm ciii' OR 'testoderm tts' OR 'testogel' OR 'testoject 50' OR 'testoluton' OR 'testoluton forte' OR 'testosteron' OR 'testosterone chloride' OR 'testosterone conjugate' OR 'testro' OR 'testro aq' OR 'testrone' OR 'testryl' OR 'tostrelle' OR 'tostrex' OR 'trans testosterone' OR 'virilon' OR 'viormone' OR 'virosterone' OR 'vogelxo' OR '17 beta hydroxy 4 androsten 3 one' OR 'Auxilium pharmaceuticals inc. brand os testosterone' OR 'glaxoSmithKline brand of testosterone' OR 'SmithKline Beecham Brand of Testosterone' OR '17 beta hydroxy 8 alpha 4 androsten 3 one' OR '17-beta-hydroxy-8-alpha-4-androsten-3-one' OR '8 isotestosterone' OR '8-isotestosterone' OR 'Schering brand of testosterone' OR 'Unimed brand of testosterone' OR 'Solvay brand of testosterone' OR 'Testosterone sulfate' OR 'Bartor brand of testosterone' OR 'Testopel' OR 'Pasadena brand of testosterone' OR 'Testolim' OR 'Ortho brand of testosterone' OR 'Ferring brand of testosterone' OR 'CEPA brand of testosterone' OR 'AstraZeneca Brand of testosterone' OR 'Paladin brand of testosterone' OR 'Faulding brand of Testosterone' OR 'Watson Brand of Testosterone' OR 'Ulmer Brand of Testosterone' OR 'Sterotate' OR 'Hauck Brand of Testosterone' OR 'Dr. Kade Brand of Testosterone' OR 'Androtop'

#02 '1 testosterone'/exp OR ' 1 androsten 17beta ol 3 one' OR '17beta hydroxy 5alpha androst 1 en 3 one' OR 'androst 1 en 17beta ol 3 one' OR 'delta1 dihydrotestosterone'

#03 'methyltestosterone'/exp OR '17 alpha methyltestosterone' OR '17 methyl testosterone' OR '17 methyltestosterone' OR '17alpha methyl 4 androsten 17beta ol 3 on' OR '17alpha methyltestosterone' OR '17beta hydroxy 17alpha methyl 4 androsten 3 on' OR 'agovirin' OR 'agovirin depot' OR 'andrhormone' OR 'android (drug)' OR 'android 10' OR 'android 25' OR 'android 5' OR 'android-10' OR 'android-25' OR 'andrometh' OR 'andronex' OR 'androral' OR 'androsan' OR 'androsten' OR 'androxil oral' OR 'anertan' OR 'anertan perlingual' OR 'entestil m' OR 'glosso sterandryl' OR 'glossosterandryl' OR 'homan' OR 'homandren' OR 'hormale' OR 'malestrone' OR 'malogen' OR 'malogene' OR 'masenone' OR 'menandron' OR 'mesteron' OR 'mesterone' OR 'metandren' OR 'metandrene' OR 'metestine' OR 'metexterona' OR 'methyl

testosterone' OR 'methylets' OR 'methyltestosterone' OR 'methyltestosteron' OR 'nadosterone'
 OR 'neo hambreol m' OR 'neo hambreol m' OR 'neo-hambreol (m)' OR 'neohambreol m' OR
 'nsc 9701' OR 'nsc9701' OR 'nu man' OR 'numan' OR 'oraviron' OR 'oravirone' OR 'orchisteron'
 OR 'orchisterone m' OR 'oreon methyl' OR 'oreton m' OR 'oreton methyl' OR 'pantestin oral'
 OR 'suprasteron' OR 'synandrets' OR 'synandrotabs' OR 'syndren' OR 'telipex' OR
 'testahomen' OR 'testhormone' OR 'testin' OR 'testin tabletter' OR 'testipron' OR 'testobase'
 OR 'testoform' OR 'testogenina' OR 'testogenine' OR 'teston' OR 'testonorpon' OR 'testora' OR
 'testore' OR 'testorex' OR 'testotonic b' OR 'testoviron' OR 'testovis' OR 'testovis compresse'
 OR 'testoxyl perlinguale' OR 'testral' OR 'testred' OR 'testrina m' OR 'tostrina m' OR 'virex oral'
 OR 'viormolo' OR 'viormone oral'

#04 'testosterone 4 butylcyclohexanecarboxylate'/exp OR '20 aet 1' OR '4
 butylcyclohexanecarboxylic acid testosterone ester' OR 'testosterone buciclate' OR
 'testosterone trans 4 butylcyclohexylcarboxylate'

#05 'calusterone'/exp OR '17beta hydroxy 7beta, 17 dimethylandrosterone' OR '7 beta
 17 alpha dimethyl testosterone' OR '7 beta 17 alpha dimethyltestosterone' OR '7beta, 17
 dimethyltestosterone' OR '7beta, 17alpha dimethyltestosterone' OR 'methosarb' OR 'nsc
 88536' OR 'nsc88536'

#06 'testosterone cypionate'/exp OR 'andro cyp' OR 'andronaq la' OR 'ciclosterone' OR
 'depandro' OR 'depandro 100' OR 'depandro 200' OR 'depo testosterone' OR 'depo-
 testosterone' OR 'depotest' OR 'depotestosterone' OR 'depovirin' OR 'depoviron' OR 'duratest'
 OR 'malogen cyp 200' OR 'pertestis' OR 'testa c' OR 'testodrin prolongatum' OR 'testosterone
 17beta cyclopentanepropionate' OR 'testosterone 17beta cypionate' OR 'testosterone beta
 cyclopentylpropionate' OR 'testosterone cyclopentylpropionate' OR 'testosterone cypionate'
 OR 'testred cypionate'

#07 'testosterone propionate'/exp OR '3 (3 oxo 17beta hydroxy 4 androsten 17alpha yl)
 propanoate' OR 'akroteston' OR 'anderone' OR 'andronate' OR 'andronex amp' OR 'androsan
 amp' OR 'androtest p' OR 'androteston' OR 'androxid' OR 'androxil' OR 'andrusol p' OR
 'anertar' OR 'bio testiculina' OR 'bio teston' OR 'cosex tp 50' OR 'delta4 androstene 17beta
 propionate 3 one' OR 'enarmon' OR 'entestil' OR 'gonadrone' OR 'homandren amp' OR
 'hormandren' OR 'hormoteston' OR 'masenate' OR 'napionate' OR 'nasdol' OR 'neo hambreol'
 OR 'neo-hambreol' OR 'neohambreol' OR 'nsc 9166' OR 'nsc9166' OR 'okasa mascul' OR
 'orchiol' OR 'orchirmoon' OR 'orchisterone' OR 'orchisterone p' OR 'orchistin' OR 'oreton' OR
 'oreton propionate' OR 'oretone' OR 'orquisteron p' OR 'orquisterone p' OR 'pantestin' OR

'penandren' OR 'perandren' OR 'perandren amp' OR 'perandren propionate' OR 'perandrone' OR 'perandrone amp' OR 'primoniat' OR 'propiokan' OR 'propionic acid testosterone ester' OR 'recthormone' OR 'recthormone testosterone' OR 'sterandryl' OR 'sterandryl amp' OR 'sterandryl retard' OR 'sterotest' OR 'suprasteron amp' OR 'suprasterone' OR 'synerone' OR 'testaform' OR 'testex' OR 'testodet' OR 'testodrin' OR 'testogen' OR 'testonique' OR 'testormol' OR 'testormon' OR 'testosid' OR 'testosteron propionate' OR 'testosteronepropionate' OR 'testoviron amp' OR 'testoxyl' OR 'testrex' OR 'tostrin' OR 'uniteston' OR 'viormone x' OR 'Testosteron propionate Eifelfango' OR 'Propionate Eifelfango, Testosteron' OR 'Eifelfango Brand of Testosterone Propionate' OR 'Ferring Brand of Testosterone Propionate'

#08 'testosterone enantate'/exp OR 'andro la 200' OR 'androgyn la' OR 'androstenolone enanthate' OR 'androtardyl' OR 'delatestryl' OR 'durathate' OR 'everone' OR 'jenasteron' OR 'malogen la 200' OR 'malogex' OR 'testosterone 1 hexanecarboxylate' OR 'testosterone enanthane' OR 'testosterone enanthate' OR 'testosterone ethanate' OR 'testosterone heptanoate' OR 'testosterone heptonate' OR 'testosterone heptylate' OR 'testosterone oenanthate' OR 'testosterone oenanthic acid derivative' OR 'testosviron depot' OR 'testoviron depot' OR 'testoviron-depot' OR 'testro-l.a. ' OR 'viormone depo' OR 'Theramed brand of testosterone enanthate' OR 'BTG brand of testosterone enanthate' OR 'Roberts brand of testosterone enanthate' OR 'Theramex' OR 'Testosteron Depot-Rotexmedica' OR 'Rotexmedica brand of testosterone enanthate' OR 'Testosteron-Depot Eifelfango' OR 'Eifelfango brand of testosterone enanthate' OR 'Testosteron-Depot Jenapharm' OR 'Jenapharm brand of testosterone enanthate' OR 'Testrin P.A. ' OR 'Pasadena brand of testosterone enanthate' OR 'Andropository' OR 'Rugby brand of testosterone enanthate' OR 'Schering brand of testosterone enanthate'

#09 'testosterone undecanoate'/exp OR 'andriol' OR 'aveed' OR 'nebido' OR 'pantestone' OR 'restanol' OR 'testosterone 17 undecylate' OR 'testosterone undecylate' OR 'Undestor' OR 'Organon brand of testosterone undecanoato'

#10 'obesity'/exp OR 'adipose tissue hyperplasia' OR 'adipositas' OR 'adiposity' OR 'alimentary obesity' OR 'body weight, excess' OR 'fat overload syndrome' OR 'nutritional obesity' OR 'obesitas' OR 'overweight'

#11 'abdominal obesity'/exp OR 'abdominal adiposity' OR 'obesity, abdominal'

#12 'morbid obesity'/exp OR 'obesity, morbid'

#13 'diabetic obesity'/exp OR 'diabetic obesitas' OR 'diabetic, obese' OR 'obesity in diabetes'

#14 'metabolic syndrome X'/exp OR 'insulin resistance syndrome' OR 'metabolic syndrome' OR 'Insulin Resistance Syndrome X' OR 'Syndrome X, Metabolic' OR 'Syndrome X, Insulin Resistance' OR 'Metabolic X Syndrome' OR 'Syndrome, Metabolic X' OR 'X Syndrome, Metabolic' OR 'Dysmetabolic Syndrome X' OR 'Syndrome X, Dysmetabolic' OR 'Reaven Syndrome X' OR 'Syndrome X, Reaven' OR 'Metabolic Cardiovascular Syndrome' OR 'Cardiovascular Syndrome, Metabolic' OR 'Cardiovascular Syndromes, Metabolic' OR 'Syndrome, Metabolic Cardiovascular' OR 'Abdominal Obesity-Metabolic Syndrome'

#15 'metabolically benign obesity'/exp OR 'obesity, metabolically benign'

#16 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'adult onset diabetes' OR 'adult onset diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus type 2' OR 'diabetes mellitus type ii' OR 'diabetes mellitus, non-insulin-dependent' OR 'diabetes mellitus, type 2' OR 'diabetes mellitus, type II' OR 'diabetes mellitus, maturity onset' OR 'diabetes mellitus, non insulin dependent' OR 'diabetes type 2' OR 'diabetes type II' OR 'diabetes, adult onset' OR 'dm 2' OR 'insulin independent diabetes' OR 'insulin independent diabetes mellitus' OR 'ketosis resistant diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes' OR 'maturity onset diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes of the young' OR 'niddm' OR 'non insulin dependent diabetes' OR 'noninsulin dependent diabetes' OR 'noninsulin dependent diabetes mellitus' OR 'type 2 diabetes' OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type II diabetes' OR 'Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant' OR 'Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus' OR 'Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent' OR 'Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus' OR 'Diabetes Mellitus, Stable' OR 'Stable Diabetes Mellitus' OR 'Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent' OR 'Diabetes Mellitus, Maturity-Onset' OR 'Maturity-Onset Diabetes Mellitus' OR 'MODY' OR 'Diabetes Mellitus, Slow-Onset' OR 'Diabetes Mellitus, Slow Onset' OR 'Slow-Onset Diabetes Mellitus' OR 'Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus' OR 'Maturity-Onset Diabetes' OR 'Diabetes, Maturity-Onset' OR 'Diabetes, Type 2' OR 'Diabetes Mellitus, Adult-Onset' OR 'Adult-Onset Diabetes Mellitus'

#17 'clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical'

#18 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'pragmatic clinical trial' OR 'pragmatic clinical trials' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'trial, randomized controlled'

#19: #01 OR #02 OR #03 OR #04 OR #05 OR #06 OR #07 OR #08 OR #09

#20: #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16

#21: #17 OR #18

#22: #19 AND #20 AND #21

CENTRAL COCHRANE

D SearchHits

#1 MeSH descriptor: [Testosterone] explode all trees 2379

#2 MeSH descriptor: [Testosterone Propionate] explode all trees 2

#3 Testosterone Sulfate 462

#4 MeSH descriptor: [Epitestosterone] explode all trees 10

#5 MeSH descriptor: [Methyltestosterone] explode all trees 40

#6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 2643

#7 MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees 10518

#8 MeSH descriptor: [Obesity, Abdominal] explode all trees 160

#9 MeSH descriptor: [Obesity, Morbid] explode all trees 870

#10 MeSH descriptor: [Obesity, Metabolically Benign] explode all trees 2

#11 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees 11714

#12 MeSH descriptor: [Metabolic Syndrome X] explode all trees 1405

#13 #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 22112

#14 #6 and #13 127

BIBLIOTECA VIRTUAL DA SAÚDE

#1 MH:"Obesity" OR MH: C18.654.726.500\$ OR MH:C23.888.144.699.500\$ OR
MH:E01.370.600.115.100.160.120.699.500\$ OR MH:G07.100.100.160.120.699.500\$ OR
MH: SP6.016.047\$ OR MH:"Obesity, Morbid" OR (Obesity, Severe) OR (Morbid Obesities)
OR (Obesities, Morbid) OR (Obesities, Severe) OR (Severe Obesities) OR (Severe Obesity)
OR (Morbid Obesity) OR MH:18.654.726.500.700\$ OR MH:C23.888.144.699.500.500\$ OR
MH:E01.370.600.115.100.160.120.699.500.500\$ OR
MH:G07.100.100.160.120.699.500.500\$ OR MH:"Obesity, Abdominal" OR (Obesity, Visceral)
OR (Visceral Obesity) OR (Abdominal Obesities) OR (Abdominal Obesity) OR (Central
Obesities) OR (Obesities, Abdominal) OR (Obesities, Central) OR (Obesities, Visceral) OR

(Obesity, Central) OR (Visceral Obesities) OR (Central Obesity) OR
 MH:C18.654.726.500.697\$ OR MH:E01.370.600.115.100.160.120.699.500.249\$ OR
 MH:G07.100.100.160.120.699.500.249\$ OR MH:"Diabetes Mellitus, Type 2" OR (Diabetes
 Mellitus, Noninsulin Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent) OR (Diabetes
 Mellitus, Type II) OR (Maturity-Onset Diabetes) OR (Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus)
 OR (Type 2 Diabetes) OR (Type 2 Diabetes Mellitus) OR (Adult-Onset Diabetes Mellitus) OR
 (Diabetes Mellitus, Adult Onset) OR (Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant) OR (Diabetes
 Mellitus, Maturity Onset) OR (Diabetes Mellitus, Slow Onset) OR (Diabetes, Maturity-Onset)
 OR (Diabetes, Type 2) OR (Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus) OR (Maturity Onset Diabetes)
 OR (Maturity Onset Diabetes Mellitus) OR (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR
 (Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus) OR (Slow-Onset Diabetes Mellitus) OR (Stable
 Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Adult-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Ketosis-
 Resistant) OR (Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Stable) OR
 (NIDDM) OR (Diabetes Mellitus, Maturity-Onset) OR MH:C18.452.394.750.149\$ OR
 MH:C19.246.300\$ OR MH:"Metabolic Syndrome X" OR (Dysmetabolic Syndrome X) OR
 (Metabolic Cardiovascular Syndrome) OR (Metabolic X Syndrome) OR (Syndrome X, Insulin
 Resistance) OR (Syndrome X, Metabolic) OR (Cardiovascular Syndrome, Metabolic) OR
 (Cardiovascular Syndromes, Metabolic) OR (Syndrome X, Dysmetabolic) OR (Syndrome X,
 Reaven) OR (Syndrome, Metabolic Cardiovascular) OR (Syndrome, Metabolic X) OR (X
 Syndrome, Metabolic) OR (Insulin Resistance Syndrome X) OR (Reaven Syndrome X) OR
 MH:C18.452.394.968.500.570\$ OR MH:C18.452.625\$

#2 MH:"Methyltestosterone" OR (17 beta Methyltestosterone) OR (17 beta-Hydroxy-17-
 methyl-4-androsten-3-one) OR (17 beta-Methyltestosterone) OR (17-Epimethyltestosterone)
 OR (17-alpha-Methyltestosterone) OR (17alpha-Methyl-Testosterone) OR (17alpha-
 Methyltestosterone) OR (17beta-Hydroxy-17-methyl-4-androsten-3-one) OR (17beta-
 Methyltestosterone) OR (Android) OR (Android-10) OR (Android-25) OR (Android-5) OR
 (Global Pharmaceutical Brand of Methyltestosterone) OR (ICN Brand 1 of Methyltestosterone)
 OR (ICN Brand 2 of Methyltestosterone) OR (Mesteron) OR (Mesterone) OR (Metandren) OR
 (Methitest) OR (Oreton) OR (Schering Brand of Methyltestosterone) OR (Star Brand of
 Methyltestosterone) OR (Testoviron) OR (Testred) OR (Virilon) OR (17 Epimethyltestosterone)
 OR (17 alpha Methyltestosterone) OR (17 beta Hydroxy 17 methyl 4 androsten 3 one) OR
 (17alpha Methyl Testosterone) OR (17alpha Methyltestosterone) OR (17beta Hydroxy 17
 methyl 4 androsten 3 one) OR (17beta Methyltestosterone) OR (Android 10) OR (Android 25)
 OR (Android 5) OR MH:D04.210.500.054.079.429.824.664\$ OR MH:"Testosterone" OR (17-
 beta-Hydroxy-4-Androsten-3-one) OR (17-beta-Hydroxy-8 alpha-4-Androsten-3-one) OR (8-
 Isotestosterone) OR (AndroGel) OR (Androderm) OR (Andropatch) OR (Androtop) OR

(AstraZeneca Brand of Testosterone) OR (Auxilium Pharmaceuticals Inc. Brand of Testosterone) OR (Bartor Brand of Testosterone) OR (CEPA Brand of Testosterone) OR (Dr. Kade Brand of Testosterone) OR (Faulding Brand of Testosterone) OR (Ferring Brand of Testosterone) OR (GlaxoSmithKline Brand of Testosterone) OR (Hauck Brand of Testosterone) OR (Histerone) OR (Ortho Brand of Testosterone) OR (Paladin Brand of Testosterone) OR (Pasadena Brand of Testosterone) OR (Schering Brand of Testosterone) OR (SmithKline Beecham Brand of Testosterone) OR (Solvay Brand of Testosterone) OR (Sterotate) OR (Sustanon) OR (Testim) OR (Testoderm) OR (Testolin) OR (Testopel) OR (Testosterone Sulfate) OR (Ulmer Brand of Testosterone) OR (Unimed Brand of Testosterone) OR (Watson Brand of Testosterone) OR (17 beta Hydroxy 4 Androsten 3 one) OR (17 beta Hydroxy 8 alpha 4 Androsten 3 one) OR (8 Isotestosterone) OR MH:D04.210.500.054.079.429.824\$ OR MH:D06.472.334.851.968.984\$ OR MH:"Testosterone Propionate" OR (Agovirin) OR (Eifelfango Brand of Testosterone Propionate) OR (Ferring Brand of Testosterone Propionate) OR (Testosteron propionat Eifelfango) OR (Virormone) OR (propionat Eifelfango, Testosteron) OR MH:D04.210.500.054.079.429.824.832\$ OR MH:D06.472.334.851.968.984.750\$ OR MH:"Testosterone Congeners" OR (Anabolic Steroids) OR (Androgen Analogs) OR (Androgen Analogues) OR (Androgens, Synthetic) OR (Synthetic Androgens) OR (Analogues, Androgen) OR (Analogues, Androgen) OR (Steroids, Anabolic) OR MH:D06.472.334.851.968\$

#3 MH:"Clinical Trial" OR (Intervention Study) OR (Intervention Studies) OR MH:V03.175.250\$

#4 MH:"Randomized Controlled Trial" OR (Randomized Controlled Clinical Trial) OR MH:V03.175.250.500.500\$

#1 and #2 and #3 and #4= 82

Apêndice 2 – Exemplo Ficha de Avaliação dos Critérios de Elegibilidade

N = Revisão sistemática da reposição com testosterona em homens obesos com níveis séricos baixos de testosterona

Artigo:

Autor:

Ano:

Nome do revisor:

Desenho do estudo:

Pacientes

Critério de inclusão:

Critérios de exclusão:

Intervenção:

Comparação: não tratamento

Desfechos analisados:

Primários:

Secundários:

Tempo de uso da medicação:

O estudo preenche os critérios de Elegibilidade?

() Sim, incluído () Não. Justificar:

Apêndice 3 – Exemplo Tabela Critérios de Elegibilidade dos Artigos Incluídos

Autor/ano	Inclusão	Exclusão	Intervenção	Controle	Desfechos
Aversa, 2010 a					
Aversa, 2010 b					
Dhindsa, 2016					
Frederiksen, 2012					
Fui, 2016					
Gianatti, 2014					
Hackett, 2013					
Heufelder, 2010					
Hoyos, 2012					
Jones, 2011					
Kalinchenko, 2010					
Lovejoy, 1995					
Magnussen, 2016					
Shigehara, 2017					

Apêndice 4 – Exemplo Tabela dos Dados Extraídos na Visita da Baseline

Autor/Ano	Tto (n)	SM (%)	DM2 (%)	SM+DM2 (%)	Idade (anos)	Peso (kg)	Circunferência de cintura (cm)	IMC (kg/m ²)
Aversa, 2010a								
Aversa, 2010b								
Dhindsa, 2016								
Frederiksen, 2012								
Fui, 2016								
Gianatti, 2014								
Hackett, 2013								
Heufelder, 2009								
Hoyos, 2012								
Jones, 2011								
Kalinchenko, 2010								
Lovejoy, 1995								
Magnussen, 2016								
Shigehara, 2017								

Apêndice 5 – Exemplo Tabela de Extração de Dados Finais

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 a	12 meses								
Aversa, 2010 b	24 semanas								
Dhindsa, 2016	24 semanas								
Frederiksen, 2012	3 meses								
	6 meses								
Fui, 2016	10 semanas								
	56 semanas								
Gianatti, 2014	18 semanas								
	40 semanas								
Hackett, 2013	6 semanas								
	18 semanas								
	30 semanas								
Heufelder, 2009	52 semanas								
Hoyos, 2012	18 semanas								
Jones, 2011	6 meses								
	12 meses								
Lovejoy, 1995	3 meses								
Kalinchenko, 2010	18 semanas								
	30 semanas								
Magnussen, 2016	24 semanas								
Shigehara, 2017	12 meses								

Apêndice 6 – Tabela de Extração de Dados Finais

Peso (kg):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Dhindsa, 2016	24 sem	14	128 (31)			20	123 (24)		
Frederiksen, 2012	3 m	18	95.0 (15.6)			20	94.0 (12.6)		
	6 m	18	94.7 (15.7)			20	93.5 (12.9)		
Fui, 2016	10 sem	51			-13.5 (-16.0;-11.0)	49			-12.0 (-14.5;-9.5)
	56 sem	51			-10.9 (-13.6;-8.1)	49			-11.4 (-13.9;-8.8)
Gianatti, 2014	18 sem	43		102.4 (95.1-108.8)		45		93.7 (83.8-109.5)	
	40 sem	43		99.7 (95.9-108.4)		45		91.1 (87.4-108.1)	
Hackett, 2013	6 sem	102	100.36 (17.7)			97	102.67 (20.2)		
	18 sem	100	100.4 (17.7)			96	102.7 (20.2)		
	30 sem	95	99.5 (17.2)			91	101.6 (20.2)		
Hoyos, 2012	18 sem	34			-2.15	33			-1.54
Kalinchenko, 2010	18 sem	67	110.0 (104.3-115.6)			109	113.0 (108.6-117.5)		
	30 sem	65	110.6 (105-116.3)		-0.40	105	110.8 (106.3-115.3)		-4.31
Lovejoy, 1995	3 m	9	106.5(6.8)			9	102.3(4.7)		
Magnussen, 2016	24 sem	19			-0.2 (-1.6;2.1)	20			+0.2 (-0.9;2.0)

IMC (kg/m2):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 a	6 m	10	30 (5.5)			32	29 (3)		
Aversa, 2010 b	12 m	10			-0.5 (6)	40			-1.2 (3)
Dhindsa, 2016	24 sem	14	40.6 (8.4)			20	38.9 (8.1)		
Frederiksen, 2012	3 m	18	30.0 (4.7)			20	30.8 (3.9)		
	6 m	18	29.9 (4.7)			20	30.6 (4.0)		
Fui, 2016	10 sem								
	56 sem	51			-3.6 (-4.8;-2.3)	49			-3.7 (-4.7;-2.7)
Gianatti, 2014	18 sem	43		33.6 (31.7-35.6)		45		31 (28.2-36.4)	
	40 sem	43		33.3 (31.6-35.2)		45		30.9 (28.2-35.5)	
Hackett, 2013	6 sem	102	32.6 (5.4)			97	33.1 (6.1)		
	18 sem	99	32.6 (5.4)			96	33.1 (6.1)		
	30 sem	95	32.3 (5.2)			91	32.7 (5.9)		
Hoyos, 2012	18 sem	34			-0.71	33			-0.5
Jones, 2011	6 m	99	31.45 (5.26)			97	33.07 (6.96)		
	12 m	99	31.43 (5.27)			102	32.9 (7.01)		
Kalinchenko, 2010	18 sem	67	33.9 (32.5-35.4)			109	34.7 (33.6-35.9)		
	30 sem	65	34.1 (32.7-35.6)		-0.11	105	34.1 (33.0-35.2)		-1.32
Magnussen, 2016	24 sem	19	30.7 (28.8-32.5)		+0.1 (-0.5;0.6)	20	30.7 (29.3-32.4)		+0.1 (-0.3;0.7)

Circunferência de cintura (cm):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 b	24 sem	10			-0.5 (8)	40			-8.5 (7)
Dhindsa, 2016	24 sem	14	124 (19)			20	126 (18)		
Frederiksen, 2012	3 m	18	108 (11.3)			20	108 (7.5)		
	6 m	18	107 (11.3)			20	107 (7.3)		
Fui, 2016	56 sem	51			-8 (-12;-5)	49			-11 (-14;-8)
Gianatti, 2014	18 sem	43		115.0 (110.5-122.0)		45		109.5 (103.0-119.9)	
	40 sem	43		117 (112.8-123.0)		45		111.0 (101.9-119.3)	
Hackett, 2013	6 sem	102	113.45 (13.1)			96	114.7 (13.5)		
	18 sem	100	113.5 (13.2)			96	114.7 (13.5)		
	30 sem	95	112 (12.4)			91	112.8 (14)		
Hoyos, 2012	18 sem	34			-3.51	33			-3.26
Jones, 2011	6 m	99	110.2 (13.36)			96	111.9 (13.64)		
	12 m	99	110.6 (13.96)			100	111.6 (13.89)		
Kalinchenko, 2010	18 sem	67	114.2 (111.1-117.5)			109	114.2 (111.7-116.9)		
	30 sem	65	114.9 (111.7-118.2)		-1.46	105	112.2 (109.7-114.7)		-6.02
Magnussen, 2016	24 sem	19			0 (-3;1)	20			+1 (-1;2)
Shigehara, 2017	12 m	33	92.3(6.5)		+0.31(4.02)	32	89.9(8.8)		-1.43(2.92)

Hematócrito (%):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 b	12 m	10			-0.3 (3.5)	40			+3.5 (3)
Frederiksen, 2012	3 m	18	43 (4)			20	45 (3)		
	6 m	18	40 (10)			20	41 (13)		
Fui, 2016	56 sem	51			-0.005 (-0.009;-0.001)	49			+0.04 (0.03;0.05)
Gianatti, 2014	18 sem	43		44 (41-46)		44		47 (43-50)	
	40 sem	43		43 (41-45)		44		47 (43-50)	
Hoyos, 2012	18 sem	34			-0.0004	33			+0.03
Kalinchenko, 2010	18 sem	67	44.6 (43.6-45.7)			106	47.6 (46.8-48.5)		
	30 sem	64	44.6 (43.6-45.7)			105	47.7 (46.8-48.5)		
Magnussen, 2016	24 sem	19	42.7 (0.02)		-0.01 (-0.02;0.01)	20	45.3 (0.02)		+0.03 (-0.01;0.04)

Eventos cardiovasculares

Estudos	Tempo	Controle		Intervenção	
		N de paciente	N desfechos	N pacientes	N desfechos
Aversa, 2010 a	6 m	10	1	32	0
Fui, 2017	56 sem	51	1	49	1
Gianatti, 2014	40 sem	43	3	45	3
Hoyos, 2012	18 sem	34	0	33	1
Frederiksen, 2012	6 m	18	0	20	1
Kalinchenko, 2010	30 sem	71	1	113	0
Magnussen, 2016	24 sem	21	0	22	1

Outros eventos adversos

Estudos	Tempo	Controle		Intervenção	
		N de paciente	N desfechos	N pacientes	N desfechos
Aversa, 2010 a	6 m	10	0	32	1
Frederiksen, 2012	6 m	23	2	23	0
Fui, 2017	56 sem	51	7	49	9
Gianatti, 2014	40 sem	43	10	45	5
Hoyos, 2012	18 sem	34	24	33	23
Jones 2011	12 m	112	66	108	71
Lovejoy 1995	3 m	9	1	9	0
Kalinchenko, 2010	30 sem	71	1	113	1
Magnussen, 2016	24 sem	21	1	22	1

AMS scale (Qualidade de vida)

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 a	12 m	10	37 (4)			32	27 (1)		
Fui, 2016	10 sem	51			-6.8 (-9.2, -4.4)	49			-8.4 (-10.8, -6.0)
	56 sem	51			-1.9 (-4.5, 0.7)	49			-4.8 (-7.3, -2.3)
Gianatti, 2014	18 sem	41		31 (27-40)		44		31 (22-35)	
	40 sem	41		31 (26-41)		44		28 (24-36)	
Hackett, 2013	18 sem	100	36.00 (11.87)			96	36.95 (11.03)		
	30 sem	95	37.31 (11.12)			91	37.14 (12.13)		
Jones, 2011	6 m	86	36.1 (10.6)			80	37.1 (11.72)		
	12 m	92	37.8 (11.57)			89	36.4 (11.16)		
Kalinchenko, 2010	18 sem	67	39 (36.1-41.8)			108	35.5 (33.3-37.6)		
	30 sem	65	37.6 (34.7-40.5)			105	32.2 (30-34.5)		

Hemoglobina Glicada (%)

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 a	12 m	10	6.7 (1.6)			32	5.5 (0.4)		
Aversa, 2010 b	24 sem	10			+0.9 (1.6)	40			-0.2 (0.4)
Dhindsa, 2016	24 sem	14	7.1 (1.5)			20	7.2 (0.9)		
Fui, 2016	56 sem	51			-0.3 (-0.5;-0.2)	49			-0.5 (-0.6;-0.3)
Gianatti, 2014	18 sem	43		7.1 (6.8-7.6)		45		6.9 (6.5-7.8)	
	40 sem	43		7.2 (6.9-7.8)		45		7.1 (6.5-7.8)	
Hackett, 2013	6 sem	102	7.47 (1.24)			97	7.74 (1.31)		
	18 sem	100	7.44 (1.14)			95	7.49 (1.26)		
	30 sem	95	7.54 (1.24)			91	7.68 (1.26)		
Heufelder, 2009	52 sem	16	7.1 (0.1)			16	6.3 (0.1)		
Magnussen, 2016	24 sem	19	6.6 (6.2-6.9)		0 (-0.4;0.4)	20	6.7 (6.4-7.0)		+0.2 (0.1;0.4)
Shigehara, 2017	12 m	33	6.31(1.08)		+0.04(1.40)	32	6.34(0.70)		-0.17(0.56)

Glicose em jejum (mmol/L):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Dhindsa, 2016	24 sem	14	7.33 (0.72)			20	6.38 (0.38)		
Fui, 2016	56 sem	51			-0.3 (-0.5;0.0)	49			-0.5 (-0.8;-0.25)
Gianatti, 2014	18 sem	43		9.2 (7.6-10.3)		45		8.2 (6.7-10.3)	
	40 sem	43		9.3 (7.7-10.6)		45		7.7 (6.5-10.5)	
Hackett, 2013	18 sem	100	9.90 (3.44)			96	10.05 (3.67)		
	30 sem	95	9.47 (3.96)			91	9.45 (3.29)		
Heufelder, 2009	52 sem	16	6.6 (0.2)		-1.6 (0.1)	16	6.1 (0.1)		-1.9 (0.1)
Hoyos, 2012	18 sem	34			-0.05	33			-0.36
Jones, 2011	6 m	101	7.99 (2.86)			102	7.84 (3.03)		
	12 m	101	8.14 (3.19)			102	7.97 (3.45)		
Kalinchenko, 2010	18 sem	66	6.0 (5.7-6.4)			107	6.0 (5.8-6.3)		
	30 sem	64	6.1 (5.8-6.5)		-0.10	105	5.9 (5.6-6.2)		-0.37
Lovejoy, 1995	3 m	9	5.67 (0.19)			9	5.9 (0.23)		
Magnussen, 2016	24 sem	19			+0.2 (-0.6; 0.7)	20			+0.1 (-0.3; 0.9)
Shighara, 2017	12 m	33	7.77(2.5)		+0.79(1.87)	32	8.38(2.5)		-0.53(3.46)

HOMA – IR:

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 b	24 sem	10			+0.5 (0.3)	40			-2.1 (0.35)
Dhindsa, 2016	24 sem	14	3.8 (0.9)			20	2.7 (0.5)		
Fui, 2016	56 sem	51			-0.6 (-0.9;-0.2)	49			-0.8 (-1.1;-0.5)
Gianatti, 2014	18 sem	30		2.58 (1.66-3.29)		37		2.33 (1.60-2.71)	
	40 sem	30		2.64 (1.73-3.65)		37		1.75 (1.52-2.37)	
Hackett, 2013	30 sem	37	3.94 (2.22)			30	4.16 (2.58)		
Heufelder, 2009	52 sem	16	2.5 (0.1)		-3.4 (0.1)	16	1.5 (0.1)		-4.2 (0.1)
Hoyos, 2012	18 sem	34			-0.37	33			-1.3
Kalinchenko, 2010	18 sem	65	4.9 (4.1-5.8)			107	4.0 (3.4-4.6)		
	30 sem	64	4.9 (4.1-5.8)		+0.20	104	4.3 (3.7-4.9)		-1.49
Magnussen, 2016	24 sem	19			+0.5 (-0.2;2.9)	20			+0.1 (-0.3;0.8)

Colesterol Total (mmol/L):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 b	24 sem	10			-0.38 (-1.29;0.51)	40			-0.12 (-1.03;0.77)
Dhindsa, 2016	24 sem	14	4.03 (0.80)			20	3.75 (0.69)		
	3 m	18	5.1 (0.8)			20	4.9 (0.8)		
Frederiksen, 2012	6 m	18	5.0 (0.8)			20	4.9 (0.7)		
	56 sem	51			0.0 (-0.2;0.2)	49			-0.18 (-0.4;0.0)
Gianatti, 2014	18 sem	43		4.3 (3.8-5.0)		45		3.9 (3.5-4.6)	
	40 sem	43		4.3 (3.7-5.1)		45		3.7 (3.8-4.4)	
Hackett, 2013	6 sem	102	4.11 (0.90)			96	3.86 (0.90)		
	18 sem	100	4.11 (1.02)			95	3.87 (0.81)		
	30 sem	95	4.08 (1.07)			91	3.91 (0.79)		
Hoyos, 2012	18 sem	34			-0.10	33			+0.01
Jones, 2011	6 m	102	4.89 (1.13)			103	4.52 (1.11)		
	9 m	65	4.80 (1.12)			62	4.55 (1.24)		
	12 m	102	4.77 (1.07)			104	4.49 (1.16)		
Kalinchenko, 2010	18 sem	67	5.4 (5.1-5.7)			107	5.4 (5.2-5.6)		
	30 sem	65	5.5 (5.2-5.8)		-0.10	105	5.4 (5.1-5.6)		-0.24
Lovejoy, 1995	3 m	9	4.63 (0.29)			9	4.85 (0.19)		
Magnussen, 2016	24 sem	19	3.9 (0.9)		0.0 (-0.2;0.4)	20	3.7 (1.0)		-0.3 (-0.4;-0.1)
Shighara, 2017	12 m	33	4.65 (0.80)			32	4.73 (0.77)		

HDL (mmol/L):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 a	12 m	10	1.18 (0.18)			32	0.74 (0.07)		
Aversa, 2010 b	24 sem	10			+0.07 (-0.07;0.23)	40			+0.07 (-0.23;0.38)
Dhindsa, 2016	24 sem	14	1.03 (0.8-1.2)			45	1.0 (0.9-1.3)		
Frederiksen, 2012	3 m	18	1.40 (0.2)			20	1.37 (0.3)		
	6 m	18	1.39 (0.3)			20	1.34 (0.3)		
Fui, 2016	56 sem	51			0.1 (0.0;0.2)	49			0.1 (0.1;0.2)
Gianatti, 2014	18 sem	43		1.0 (0.8-1.2)		45		1.0 (0.9-1.3)	
	40 sem	43		1.1 (0.9-1.3)		45		1.2 (0.9-1.3)	
Hackett, 2013	30 sem	95	1.06 (0.30)			91	1.00 (0.27)		
Hoyos, 2012	18 sem	34			-0.04	33			-0.06
Jones, 2011	6 m	102	1.21 (0.25)			103	1.12 (0.26)		
	9 m	65	1.20 (0.27)			62	1.14 (0.31)		
	12 m	102	1.21 (0.26)			104	1.14 (0.30)		
Kalinchenko, 2010	18 sem	67	1.03 (0.96-1.10)			107	1.13 (1.07-1.19)		
	30 sem	64	1.10 (1.02-1.17)		+0.003	105	1.18 (1.12-1.25)		+0.076
Lovejoy, 1995	3 m	9	0.87 (0.08)			9	0.90 (0.07)		
Magnussen, 2016	24 sem	19	1.0 (0.93-1.09)		+0.1 (0.0-0.2)	20	0.95 (0.84-1.07)		-0.1 (-0.1;0.0)
Shigehara, 2017	12 m	33	1.31 (0.31)			32	1.27 (0.32)		

LDL (mmol/L):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Dhindsa, 2016	24 sem	14	2.12 (0.72)			20	1.99 (0.59)		
Frederiksen, 2012	3 m	18	3.1 (0.7)			20	2.9 (0.8)		
	6 m	18	3 (0.8)			20	2.9 (0.8)		
Fui, 2016	56 sem	51			-0.1 (-0.3;0.2)	49			-0.1 (-0.3;0.1)
Gianatti, 2014	18 sem	41		2.2 (1.9-3.0)		42		2.1 (1.6-2.7)	
	40 sem	41		2.1 (1.8-2.9)		42		2.0 (1.7-2.5)	
Hackett, 2013	30 sem	95	2.14 (0.86)			91	2.11 (0.69)		
Hoyos, 2012	18 sem	34			-0.06	33			+0.21
Jones, 2011	6 m	102	2.85 (0.91)			103	2.65 (0.91)		
	9 m	65	2.77 (0.88)			62	2.67 (1.01)		
	12 m	102	2.75 (0.89)			104	2.59 (0.91)		
Kalinchenko, 2010	18 sem	67	3.5 (3.3-3.8)			107	3.5 (3.3-3.7)		
	30 sem	64	3.5 (3.2-3.7)		-0.16	105	3.4 (3.2-3.5)		-0.39
Lovejoy, 1995	3 m	9	3.27 (0.26)			9	3.38 (0.19)		
Magnussen, 2016	24 sem	19	2.0 (1.7-2.4)		0.0 (-0.1;0.2)	20	2.1 (1.8-2.4)		-0.1 (-0.2;0.2)

Triglicerídeos (mmol/L):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 a	12 m	10	1.73 (0.58)			32	1.78 (0.51)		
Aversa, 2010 b	24 sem	10			+0.10 (0.46;0.68)	40			+0.03 (0.47;0.54)
Dhindsa, 2016	24 sem	14	1.94 (1.12)			20	2.16 (1.60)		
Frederiksen, 2012 (6m)	3 m	18	1.16 (0.83-1.70)			20	1.43 (0.80-1.93)		
	6 m	18	1.3 (0.88-1.69)			20	1.2 (0.91-2.23)		
Fui, 2016	56 sem	51			-0.4 (-0.6;-0.1)	49			-0.6 (-0.9;-0.4)
Gianatti, 2014	18 sem	43		1.8 (1.3-2.6)		45		1.6 (1.0-2.0)	
	40 sem	43		1.8 (1.2-2.8)		45		1.4 (0.9-1.9)	
Hackett, 2013	30 sem	80	2.1 (1.3)			74	1.9 (1.2)		
Hoyos, 2012	18 sem	34			-0.16	33			-0.29
Jones, 2011	6 m	102	2.04 (1.28)			103	1.93 (1.23)		
	9 m	65	2.23 (1.71)			62	2.0 (1.21)		
	12 m	102	2.14 (1.49)			104	1.90 (1.15)		
Kalinchenko, 2010	18 sem	67	2.03 (1.77-2.31)			107	1.91 (1.71-2.12)		
	30 sem	65	2.08 (1.82-2.37)		-0.15	105	1.77 (1.58-1.97)		-0.32
Lovejoy, 1995	3 m	9	1.50 (0.29)			9	1.28 (0.17)		
Magnussen, 2016	24 sem	19	1.4 (1.1-1.7)		-0.1 (-0.2;0.3)	20	1.3 (1.0-1.8)		+0.17 (-0.4;0.3)
Shigehara, 2017	12 m	33	1.34 (0.14)			32	1.42 (0.60)		

Pressão Arterial (mmHg):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 a	12 m	10	136 (16)			32	140 (10)		
			84 (10)			32	86 (6)		
Aversa, 2010 b	24 sem	10			-2 (12)	40			2 (10)
					+0.5 (10)	40			+3 (6)
Fui, 2016	56 sem	51			-1 (-6;3)	49			-1 (-6;3)
					-1 (-4;2)	49	0 (-3;3)		
Gianatti, 2014	18 sem	42		142 (132-150)		45		140 (130-150)	
				76 (70-80)		45		80 (70-81)	
	40 sem	42		140 (130-148)		45		140 (130-146)	
				76 (70-80)		45		73 (70-80)	
Hackett, 2013	18 sem	100	136.9 (13.5)			95	142.0 (14.8)		
			75.1 (8.8)			96	78.1 (10.7)		
	30 sem	95	136.3 (14.3)			91	142.3 (19.3)		
			77.3 (8.8)			91	78.9 (10.1)		
Hoyos, 2012	18 sem	34			+0.5	33			+1.7
					+0.69	33			+0.64
Jones, 2011	12 m	58	134.9 (16.49)			50	138.7 (15.15)		
			80.3 (9.8)			50	82.8 (9.72)		
Shigehara, 2017	12 m	33	136(17)		-3.5(15.6)	32	127(14)		-3.9(12.1)
			75(9)		-1.6(10.6)	32	76(10)		-0.2(12.2)

Porcentagem de gordura (%):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 b	24 sem	10			+0.5 (4.5)	40			-18.5 (4.5)
	10 sem	51			-3.0 (-4.3;-1.8)	49			-3.8 (-4.9;-2.6)
Fui, 2016	56 sem	51			-2.9 (-4.3;-1.6)	49			-5.7 (-6.9;-4.5)
	6 m	98	32.31 (5.77)			94	33.01 (6.83)		
Jones, 2011	12 m	98	32.63 (5.57)			100	32.81 (7.08)		
	3 m	9	36.3 (1.9)			9	30.2 (1.9)		
Shigehara, 2017	12 m	33	27.9(5.1)		+0.42(3.92)	32	25.0(5.6)		-1.37(3.29)

Total massa magra (kg):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 b	24 sem	10			-0.1 (5.4)	40			+4.8 (3.8)
Dhindsa, 2016	24 sem	14	68.3 (13)			20	73.2 (10.7)		
	3 m	18	66.2 (8.3)			20	66.1 (7.9)		
Frederiksen, 2012	6 m	18	66.2 (8.4)			20	66.0 (8.4)		
	10 sem	51			-4.8 (-6.2;-3.5)	49			-3.9 (-5.3;-2.6)
Fui, 2016	56 sem	51			-4.0 (-5.5;-2.5)	49			-0.6 (-2.0;0.8)
Gianatti, 2014	30 sem	43		63.67 (58.66-65.87)		45		59.64 (55.58-66.18)	
Hoyos, 2012	18 sem	34			-0.4	33			+1.2
Magnussen, 2016	24 sem	19	61.5 (8)		-0.2 (-0.8;0.5)	20	63.6 (8.4)		+1.9 (0.9;2.6)

Gordura corporal total (kg):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Frederiksen, 2012	3 m	18	25.8 (8.5)			20	25.5 (6.0)		
	6 m	18	25.8 (8.2)			20	24.5 (6.1)		
Fui, 2016	10 sem	51			-7.5 (-9.4;-5.7)	49			-7.9 (-9.7;-6.1)
	56 sem	51			-6.5 (-8.5;-4.5)	49			-9.4 (-11.3;-7.5)
Gianatti, 2014	40 sem	43		33.53 (30.18-36.94)		45		31.67 (24.72-35.41)	
Hoyos, 2012	18 sem	34			-2.9	33			-3.1
Magnussen, 2016	24 sem	19			+0.1 (-1.0;1.2)	20			-1.2 (-1.9;0.1)

IIEF-5 (Sintomas de hipogonadismo)

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 a	12 m	10	17 (2)			32	25 (2)		
Fui, 2016	10 sem	51			0.6 (-0.4, 1.7)				0.9 (-0.2, 2)
	56 sem	51			0.7 (-0.5, 1.8)				0 (-1.1, 1.2)
Gianatti, 2014	18 sem	25		19 (15-22)		23		19 (13-22)	
	40 sem	25		19 (12-23)		23		16 (14-22)	
Jones, 2011	6 m	81	39.3 (22.12)			82	41.3 (19.97)		
	12 m	88	37.3 (22.08)			88	40.9 (20.34)		
Kalinchenko, 2010	18 sem	67	14.4 (12.6-16.1)			106	15.1 (13.7-16.4)		
	30 sem	65	14.5 (12.8-16.2)			105	16.5 (15.2-17.9)		

Testosterona total (nmol/L)

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 b	24 sem	10			+0.35 (1.4)	40			+14.2 (1.4)
Dhindsa, 2016	24 sem	14	9.7 (4.6)			20	19.4 (6.3)		
Frederiksen, 2012	6 m	18		10.6 (8.2-11)		20		18.7 (14.9-25.4)	
Fui, 2016	56 sem	51			+1.8 (0.4;3.1)	49			+7.4 (5.7;9.1)
Heufelder, 2009	52 sem	16	11.2 (0.2)			16	15.4 (0.2)		
Hoyos, 2012	18 sem	34			+0.69	33			+3.83
Kalinchenko, 2010	18 sem	66	8.0 (7.1-9.1)			108	11.9 (10.8-13.1)		
	30 sem	65	7.8 (6.8-8.8)			105	13.1 (11.9-14.4)		
Lovejoy, 1995	3 m	9	13.9(0.7)			9	22.2(2.8)		
Magnussen, 2016	24 sem	19		10.2 (8.4-12.1)	+1.4 (-0.02;2.2)	20		22.1 (8.2;34.3)	+13.1 (-1.6;23.3)

Testosterona livre (pmol/L)

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 b	24 sem	10			+1.4 (5.5)	40			+34.7(4.2)
Dhindsa, 2016	24 sem	14	200 (100)			20	500 (100)		
Frederiksen, 2012	6 m	18		210 (180-240)		20		430 (290-620)	
Fui, 2016	56 sem	51			+4 (-3;10)	49			+49 (37;60)
Hoyos, 2012	18 sem	34			+0.4	33			+110
Kalinchenko, 2010	18 sem	66	146 (126-169)			108	241 (214-271)		
	30 sem	65	146 (125-169)			105	274 (243-308)		
Lovejoy, 1995	3 m	9	51.3(4.2)			9	97.1(17.7)		
Magnussen, 2016	24 sem	19		290 (230-310)	+40 (0;70)	20		540 (190-1110)	+360 (-20;850)

SHBG (nmol/L):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 a	12 m	10	24.3 (5.6)			32	30.7 (9)		
Aversa, 2010 b	24 sem	10			-6.5 (5)	40			-4.5 (8)
Dhindsa, 2016	24 sem	14	27 (13)			20	24 (10)		
Frederiksen, 2012	6 m	18		39 (35-51)		20		33 (25-50)	
Fui, 2016	56 sem	51			+7 (3;10)	49			+4 (2;6)
Heufelder, 2009	52 sem	16	30.8 (1.3)			16	28.7 (0.7)		
Hoyos, 2012	18 sem	34			+1.85	33			+0.37
Kalinchenko, 2010	18 sem	66	33.2 (29.8-36.9)			107	31.0 (28.5-33.7)		
	30 sem	65	31.6 (28.4-35.2)			105	29.5 (27.1-32.2)		
Lovejoy, 1995	3 m	9	17.2(1.2)			9	14.6(1.3)		
Magnussen, 2016	24 sem	19	29 (23-36)		-3 (-6;2)	20	27 (23-32)		-5 (-10;-3)

PSA (ug/L):

Estudos	Tempo	Controle				Intervenção			
		N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline	N pacientes	Média final (dp)	Mediana final (IQR)	Diferença final e baseline
Aversa, 2010 b	12 m	10			-0.14 (0.4)	40			-0.02 (0.45)
Frederiksen, 2012	3 m	18	1.1 (0.8)			20	1.7 (0.9)		
	6 m	18	1.1 (0.9)			20	1.9 (1.2)		
Fui, 2016	56 sem	51			+0.1 (0.0-0.3)	49			+0.3 (0.2-0.5)
Gianatti, 2014	18 sem	43		0.84 (0.49-1.28)		44		1.0 (0.72-1.58)	
	40 sem	43		0.79 (0.43-1.34)		44		1.15 (0.69-1.73)	
Hoyos, 2012	18 sem	34			-0.03	33			+0.21
Kalinchenko, 2010	18 sem	66	0.9 (0.7-1.1)			107	0.8 (0.7-1.1)		
	30 sem	65	1.0 (0.8-1.2)			104	0.8 (0.7-1.0)		
Magnussen, 2016	24 sem	19	1.0 (0.6-1.4)		+0.02 (-0.14;0.26)	20	0.8 (0.5-1.1)		+0.1 (-0.0;0.3)