

# Disfunções Gonadais

## 1. Fisiologia do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG)

### 1.1. Regulação Hormonal e Feedback Negativo

O funcionamento de todas as glândulas endócrinas, incluindo as gônadas (ovários e testículos), é regido por um sistema de **feedback negativo**. O hipotálamo e a hipófise atuam como centros reguladores superiores. As gônadas, como glândulas finais, produzem seus respectivos hormônios esteroides sexuais – predominantemente **estradiol** nos ovários e **testosterona** nos testículos. Estes hormônios exercem um controle inibitório (feedback negativo) tanto a nível hipofisário quanto hipotalâmico, modulando a secreção de gonadotrofinas, o **Hormônio Luteinizante (LH)** e o **Hormônio Folículo-Estimulante (FSH)**. A compreensão deste eixo é fundamental para a prática clínica, pois permite diferenciar se uma disfunção gonadal é **primária** (originada na própria gônada) ou **central** (resultante de uma falha a nível hipofisário ou hipotalâmico), de maneira análoga à avaliação do eixo tireoidiano no hipo e hipertireoidismo.

### 1.2. Ciclo Menstrual e Suas Fases Hormonais

O ciclo menstrual feminino é caracterizado por uma complexa e dinâmica interação hormonal. De forma simplificada, a primeira fase do ciclo, ou fase folicular, é marcada por um aumento progressivo do **estradiol** e da **inibina B**. O estradiol, juntamente com a inibina A, suprime o FSH. O pico de estradiol no meio do ciclo desencadeia os surtos pré-ovulatórios de **LH** e **FSH**, que são essenciais para a ovulação. Na segunda fase, ou fase lútea, ocorre um aumento da **progesterona** e da **inibina A**, enquanto a inibina B, o LH e o FSH diminuem. A falha em qualquer ponto deste eixo hormonal pode levar a disfunções menstruais, como o atraso menstrual. Fisiologicamente, espera-se que este ciclo ocorra mensalmente (a cada 28 dias em média) na ausência de gestação. Embora pouco utilizados na rotina clínica, os níveis de inibina A e B podem ser dosados para auxiliar na identificação da etiologia da disfunção.

### 1.3. Ações Sistêmicas dos Esteroides Sexuais

Os hormônios esteroides sexuais, embora produzidos nas gônadas, exercem ações sistêmicas em múltiplos órgãos e tecidos. O **estrogênio**, principal hormônio feminino, não possui uma função restrita ao sistema reprodutor. Receptores de estrogênio (alfa e beta) são encontrados em diversos locais, incluindo:

- **Ossos:** O estrogênio é crucial para a manutenção da massa óssea. Sua queda na menopausa é um fator primário no desenvolvimento da **osteoporose**.

- **Sistema Cardiovascular:** Possui efeitos protetores a nível cardíaco, e sua deficiência está associada a um aumento do risco de **aterosclerose**.
- **Metabolismo e Composição Corporal:** Influencia a deposição de gordura corporal. Na puberdade, promove o acúmulo de gordura em mamas e quadris (padrão ginoide). Após a menopausa, a ausência de estrogênio favorece o acúmulo de gordura abdominal (padrão androide). A terapia de reposição hormonal pode minimizar, mas não bloquear completamente, essa alteração.
- **Outros Tecidos:** Atua também no timo, glândulas mamárias e fígado.

Nos homens, uma pequena quantidade de estradiol é produzida pela conversão periférica da testosterona e também possui relevância fisiológica.

## 2. Hipogonadismo Feminino

### 2.1. Definição e Classificação

O **hipogonadismo feminino** é definido como a falência da produção de esteroides sexuais ovarianos. A condição pode ser classificada com base na origem da disfunção no eixo HHG:

1. **Hipogonadismo Hipergonadotrófico (Primário):** Ocorre quando a falha reside nos ovários. A glândula não consegue produzir estradiol e progesterona adequadamente, resultando na perda do feedback negativo sobre a hipófise. Consequentemente, a hipófise aumenta a secreção de gonadotrofinas, levando a níveis elevados de **LH e FSH**. Este padrão laboratorial indica que o problema é ovariano.
2. **Hipogonadismo Hipogonadotrófico (Secundário ou Central):** Ocorre quando há uma deficiência na produção de gonadotrofinas (LH e FSH) pela hipófise ou pelo hipotálamo. Neste caso, os níveis de LH e FSH são baixos ou inadequadamente normais, e a falha ovariana é uma consequência da falta de estímulo central.

### 2.2. Etiologias do Hipogonadismo Hipergonadotrófico (Primário)

As causas de falência ovariana primária são diversas e incluem condições congênitas e adquiridas. Entre as principais etiologias estão:

- **Causas Genéticas:** A **Síndrome de Turner** (monossomia do X) é uma causa comum, na qual os ovários podem nunca funcionar adequadamente. Outras disgenesias gonadais, embora mais raras, também se enquadram nesta categoria.
- **Causas Iatrogênicas:** A remoção cirúrgica dos ovários (**ooforectomia bilateral**), por exemplo, em casos de câncer de ovário, é uma causa direta. Destruição do tecido ovariano por **radioterapia** pélvica ou por certas drogas **quimioterápicas** também leva à falência ovariana.
- **Causas Autoimunes:** A **ooforite autoimune** pode ocorrer de forma isolada ou como parte de uma **síndrome poliglandular autoimune**, frequentemente associada à Tireoidite de Hashimoto e à Doença de Addison.

- **Menopausa:** É a causa fisiológica mais comum de falência ovariana, resultando no esgotamento dos folículos ovarianos.
- **Causas Infeciosas:** Infecções virais, como a parotidite, embora raras, podem causar ooforite e consequente disfunção.

### 2.3. Etiologias do Hipogonadismo Hipogonadotrófico (Central)

A falha hipofisária ou hipotalâmica pode ser causada por múltiplos fatores, que levam à diminuição da secreção de gonadotrofinas. As principais causas incluem:

- **Tumores do Sistema Nervoso Central:** Tumores na região hipotálamo-hipofisária, como **craniofaringiomas** ou **macroadenomas hipofisários** (secretores ou não), podem destruir o parênquima glandular adjacente por compressão. Prolactinomas são uma causa importante, pois a hiperprolactinemia inibe a secreção de GnRH.
- **Causas Vasculares e Traumáticas:** Traumatismos cranianos com sangramento ou a **apoplexia hipofisária** podem levar à necrose do tecido. A **Síndrome de Sheehan**, uma necrose hipofisária isquêmica pós-parto, ocorre em mulheres que apresentam hemorragia grave e choque hipovolêmico durante o parto.
- **Amenorreia Hipotalâmica Funcional:** Condições de estresse fisiológico ou psicológico extremo podem suprimir o eixo HHG. Isso é comum em mulheres com distúrbios alimentares (**anorexia nervosa**), atletas de elite com baixo peso corporal e treinamento excessivo, ou em pacientes com doenças crônicas graves. Nestas situações, a reprodução torna-se secundária à sobrevivência, e a produção de gonadotrofinas é suprimida.
- **Uso de Medicamentos:** O uso de **anticoncepcionais hormonais** bloqueia a ovulação através da supressão da secreção de LH e FSH pela hipófise.
- **Doenças Infiltrativas:** Condições como **hemocromatose** (depósito de ferro) e **sarcoidose** podem infiltrar e comprometer tanto a hipófise quanto as gônadas.

### 2.4. Manifestações Clínicas do Hipogonadismo Feminino

O quadro clínico do hipogonadismo feminino varia significativamente conforme a idade de início da deficiência estrogênica.

- **Início na Infância ou Pré-puberdade:** Se a condição está presente desde o nascimento (ex: Síndrome de Turner), observa-se **atraso no crescimento** (devido à importância dos esteroides sexuais para o estirão puberal) e **retardo puberal**, com ausência ou atraso no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. A **amenorreia primária** (ausência de menarca até os 15 anos) é a principal manifestação.
- **Início na Mulher Adulta:** Após a puberdade, o primeiro sinal costuma ser a alteração do ciclo menstrual, variando de **oligomenorreia** (ciclos espaçados) a **amenorreia secundária** (cessação da menstruação). Outros sintomas incluem **infertilidade**, sintomas vasomotores como **fogachos** e sudorese noturna, **secura vaginal**, **dispareunia**, alterações de humor, perda de massa óssea progressiva e piora do perfil de risco cardiovascular com aumento da **aterosclerose**.

## 2.5. Síndrome de Turner

A **Síndrome de Turner** é a causa mais comum de hipogonadismo hipergonadotrófico de origem genética no sexo feminino, com uma incidência de aproximadamente 1 para cada 2.500 meninas nascidas vivas. A principal alteração genética é o **cariótipo 45,Xo**, presente em cerca de 60% dos casos. Outras variantes incluem mosaicismos (ex: 45,Xo/46,XX) ou anomalias estruturais do cromossomo X. A ausência do segundo cromossomo X funcional impede o desenvolvimento ovariano adequado, resultando em **ovários em fita** (disgenesia gonadal), que são estruturas fibrosas e não funcionantes. O quadro clínico clássico inclui baixa estatura, pescoço alado, baixa implantação de cabelo na nuca, **cúbito valgo**, tórax em escudo, hipertelorismo e linfedema de mãos e pés ao nascimento. Pacientes com mosaïcismo podem ter um fenótipo mais atenuado. É crucial o rastreamento de comorbidades, como cardiopatias (coarctação da aorta), anomalias renais, disfunção hepática, perda auditiva, hipotireoidismo autoimune e doença celíaca. O risco de **gonadoblastoma** existe se houver material do cromossomo Y no cariótipo (mosaicismo com linhagem Y), justificando a importância da análise citogenética completa.

## 2.6. Insuficiência Ovariana Primária (IOP)

A **Insuficiência Ovariana Primária (IOP)**, também conhecida como falência ovariana prematura, é definida pela perda da função ovariana antes dos 40 anos de idade, acometendo 1 a 2% das mulheres. É uma condição de grande impacto psicossocial, pois frequentemente é diagnosticada em mulheres com desejo reprodutivo. A etiologia é considerada **idiopática** na maioria dos casos (cerca de 65%), mas pode estar associada a causas genéticas (mutações como a do gene *FMR1*, pré-mutação para a Síndrome do X Frágil), autoimunes (10%) ou ter um padrão familiar (20%). O diagnóstico é estabelecido pela presença de amenorreia ou irregularidade menstrual por pelo menos 3-4 meses em uma mulher com menos de 40 anos, associada a níveis de **FSH elevados** (tipicamente > 40 mUI/mL em pelo menos duas dosagens com intervalo de um mês) e estradiol sérico baixo. O hormônio **anti-mülleriano (AMH)**, um marcador de reserva ovariana, estará baixo.

## 2.7. Abordagem Diagnóstica do Hipogonadismo Feminino

A investigação de uma paciente com suspeita de hipogonadismo inicia-se com a anamnese e o exame físico detalhados. O primeiro passo laboratorial é a exclusão de gestação com a dosagem de **beta-hCG**. Subsequentemente, a dosagem de **FSH e LH** é o exame central para a classificação da disfunção.

- **FSH e LH elevados:** Indicam **hipogonadismo hipergonadotrófico** (primário). A investigação deve prosseguir com a solicitação de um **cariótipo**, especialmente em casos de amenorreia primária ou fenótipo sugestivo de Síndrome de Turner. Se o cariótipo for normal, deve-se investigar outras causas de falência ovariana, como história de quimio/radioterapia ou doenças autoimunes.
- **FSH e LH baixos ou normais:** Sugerem **hipogonadismo hipogonadotrófico** (central). Nesta situação, é imperativo avaliar a função hipofisária como um todo para descartar **hipopituitarismo**. A dosagem de prolactina é essencial para excluir hiperprolactinemia. A **ressonância magnética de sela túrcica** é indicada para investigar a presença de tumores, lesões infiltrativas ou anomalias estruturais. A história clínica deve focar em transtornos alimentares, exercício

excessivo e uso de medicamentos.

A densitometria óssea é importante no acompanhamento de ambas as formas para avaliar a perda de massa óssea.

## 2.8. Princípios da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em Mulheres

O tratamento do hipogonadismo feminino visa repor o estrogênio para aliviar os sintomas da deficiência hormonal, prevenir a perda de massa óssea e reduzir o risco cardiovascular aumentado associado à menopausa precoce. A abordagem varia com a idade e o objetivo. Para indução da puberdade, inicia-se com doses muito baixas de estrogênio, que são aumentadas gradualmente para mimetizar o desenvolvimento fisiológico. Em mulheres adultas, a reposição é feita com doses maiores, adequadas para manter a saúde óssea e cardiovascular. As opções incluem:

- **Anticoncepcionais Orais Combinados:** Frequentemente utilizados por seu baixo custo e acessibilidade, porém, fornecem doses suprafisiológicas de estrogênio e progestágenos sintéticos, não sendo a opção mais fisiológica.
- **Terapia de Reposição Hormonal:** Utiliza estrogênio (transdérmico ou oral) e progesterona (em mulheres com útero). O estradiol transdérmico (gel ou adesivo) é preferível em muitos casos, pois evita a primeira passagem hepática. Em mulheres com útero, a adição de progesterona (preferencialmente **progesterona micronizada**) é obrigatória para proteger o endométrio do risco de hiperplasia e câncer. A progesterona pode ser administrada de forma cíclica (induzindo menstruações) ou contínua.

A escolha da dose de estrogênio deve ser individualizada, considerando que mulheres mais jovens, cujo pico de massa óssea ainda não foi atingido (até os 24 anos), necessitam de doses maiores do que as utilizadas na menopausa fisiológica.

## 2.9. Vantagens, Desvantagens e Contraindicações da TRH

A via de administração do estrogênio possui perfis distintos. A **via oral** melhora o perfil lipídico (aumenta o HDL e diminui o LDL), mas aumenta a produção de fatores de coagulação e angiotensinogênio no fígado. A **via transdérmica** tem um efeito neutro sobre o perfil lipídico e um menor risco trombotogênico, mas seu custo é mais elevado e pode causar irritação cutânea local. As **contraindicações absolutas** para a TRH incluem:

- **Câncer de mama** ou de **endométrio** (hormônio-dependentes).
- História de **tromboembolismo venoso** (TEV) ou pulmonar (TEP).
- Estados de **hipercoagulabilidade** conhecidos.
- Doença hepática aguda ou grave.
- Sangramento uterino de causa não diagnosticada.

## 3. Estados de Hiperandrogenismo

### 3.1. Manifestações Clínicas e Avaliação do Hirsutismo

O **hiperandrogenismo** na mulher refere-se ao excesso de ação dos androgênios, que pode ser decorrente de níveis séricos elevados de testosterona ou de uma maior sensibilidade do receptor androgênico. As manifestações clínicas incluem **hirsutismo** (crescimento de pelos terminais em áreas andrógeno-dependentes como face, tórax e abdômen), **acne**, aumento da oleosidade da pele e **alopecia androgênica** (padrão de perda capilar frontotemporal ou central). Para quantificar o hirsutismo de forma objetiva e diferenciá-lo de variações étnicas normais, utiliza-se o **escore de Ferriman-Gallwey**. Este escore avalia a presença de pelos em nove áreas corporais. Um escore  $\geq 8$  é geralmente considerado indicativo de hirsutismo e justifica investigação.

### 3.2. Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP): Etiologia e Diagnóstico

A **Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)** é, de forma esmagadora, a causa mais comum de hiperandrogenismo. O diagnóstico é baseado nos **Critérios de Rotterdam**, que exigem a presença de pelo menos dois dos três seguintes achados, após a exclusão de outras patologias:

1. **Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico:** Presença de hirsutismo, acne, ou alopecia, e/ou níveis elevados de androgênios séricos (testosterona total ou livre, androstenediona).
2. **Disfunção ovulatória:** Oligomenorreia (ciclos com intervalo  $> 35$  dias) ou amenorreia.
3. **Morfologia de ovários policísticos à ultrassonografia:** Presença de 20 ou mais folículos medindo entre 2 e 9 mm de diâmetro em cada ovário, e/ou volume ovariano aumentado ( $> 10 \text{ cm}^3$ ). A presença de um cisto isolado não constitui diagnóstico.

### 3.3. Fisiopatologia da SOP

A SOP é uma síndrome complexa e multifatorial. Um componente central de sua fisiopatologia é a **resistência à insulina** e a **hiperinsulinemia** compensatória. A insulina, agindo em sinergia com o LH, estimula as células da teca ovariana e adrenais a produzirem mais androgênios. Além disso, a hiperinsulinemia reduz a produção hepática da **Globulina Transportadora de Hormônios Sexuais (SHBG)**, o que aumenta a fração de testosterona livre e biologicamente ativa. Este ciclo vicioso é exacerbado pela obesidade, que piora a resistência à insulina. Fatores como a pulsatilidade alterada do GnRH e a disfunção da síntese de FSH também estão envolvidos.

### 3.4. Complicações e Comorbidades Associadas à SOP

A SOP transcende a esfera reprodutiva, sendo uma condição metabólica crônica com implicações a longo prazo. As principais comorbidades incluem:

- **Metabólicas:** Aumento do risco de **síndrome metabólica**, **diabetes mellitus tipo 2**, **dislipidemia** e doença hepática gordurosa não alcoólica.

- **Reprodutivas: Infertilidade** por anovulação crônica e aumento do risco de **hiperplasia endometrial** e câncer de endométrio devido à exposição prolongada ao estrogênio sem a oposição da progesterona.
- **Cardiovasculares:** Aumento do risco de doença cardiovascular.
- **Psicológicas:** Maior prevalência de depressão e ansiedade.
- **Outras:** Apneia obstrutiva do sono, especialmente em pacientes com obesidade.

### 3.5. Diagnóstico Diferencial e Manejo da SOP

Antes de confirmar o diagnóstico de SOP, é necessário excluir outras causas de hiperandrogenismo e irregularidade menstrual, como **hiperplasia adrenal congênita (HAC) de forma não clássica** (avaliada com a dosagem de 17-hidroxiprogesterona), **tumores secretores de androgênios** (ovarianos ou adrenais, suspeitados em casos de hiperandrogenismo grave e de início súbito), Síndrome de Cushing e hiperprolactinemia. O manejo da SOP é multifacetado:

- **Mudança no Estilo de Vida:** A perda de peso é a intervenção mais importante em pacientes com sobrepeso ou obesidade, pois melhora a resistência à insulina, o hiperandrogenismo e a fertilidade.
- **Tratamento Farmacológico:**
  - **Anticoncepcionais Hormonais:** São a primeira linha para controle do ciclo e do hiperandrogenismo. Prefere-se formulações com progestágenos de ação anti-androgênica (ex: drospirenona, ciproterona).
  - **Antiandrogênios:** A **espirolactona** pode ser associada aos anticoncepcionais para um melhor controle do hirsutismo. O seu uso como monoterapia é proscrito em mulheres com potencial para engravidar devido ao risco de malformações no feto masculino.
  - **Metformina:** Melhora a sensibilidade à insulina e pode ser usada para tratar as comorbidades metabólicas e auxiliar na indução da ovulação.
- **Fertilidade:** Para pacientes com desejo reprodutivo, podem ser utilizados indutores da ovulação como o **citrato de clomifeno** ou gonadotrofinas, geralmente sob supervisão de um especialista.

## 4. Hipogonadismo Masculino

### 4.1. Definição e Classificação do Hipogonadismo Masculino

O hipogonadismo masculino é uma síndrome clínica resultante da falência testicular em produzir níveis fisiológicos de **testosterona** e/ou um número normal de espermatozoides. Assim como no feminino, é classificado com base na origem da disfunção:

1. **Hipogonadismo Hipergonadotrófico (Primário):** Resulta de uma patologia testicular intrínseca (falha das células de Leydig e/ou dos túbulos seminíferos). A diminuição da produção de testosterona e/ou inibina B leva a um aumento compensatório dos níveis de **LH e FSH**.

2. **Hipogonadismo Hipogonadotrófico (Secundário ou Central):** É causado por uma disfunção no eixo hipotálamo-hipófise, levando à secreção deficiente de gonadotrofinas. Os níveis de **LH e FSH** são baixos ou inadequadamente normais para a baixa concentração de testosterona.
3. **Hipogonadismo Funcional:** Uma subcategoria do hipogonadotrófico, na qual o eixo HHG é suprimido por condições sistêmicas reversíveis, como obesidade, doenças crônicas ou uso de certos medicamentos (ex: opioides, anabolizantes).

## 4.2. Etiologias do Hipogonadismo Masculino

As causas de hipogonadismo masculino são variadas e incluem fatores congênitos e adquiridos.

- **Causas Primárias (Hipergonadotróficas):**

- **Genéticas:** A **Síndrome de Klinefelter** (47,XXY) é a causa congênita mais comum.
- **Adquiridas:** **Orquite** (especialmente por parotidite epidêmica), **criptorquidia** não corrigida, trauma testicular, torção testicular, quimioterapia, radioterapia e doenças crônicas como insuficiência renal (uremia) e cirrose hepática. O alcoolismo crônico também pode causar dano testicular primário.

- **Causas Centrais (Hipogonadotróficas):**

- **Genéticas:** A **Síndrome de Kallmann** (hipogonadismo associado à anosmia) é a causa congênita mais conhecida. Outras síndromes como a de Prader-Willi também cursam com hipogonadismo central.
- **Adquiridas:** Tumores hipotálamo-hipofisários, doenças infiltrativas (hemocromatose, sarcoidose), traumas cranianos, radioterapia craniana, **hiperprolactinemia** e o uso de esteroides anabolizantes (que suprimem o eixo HHG).
- **Funcionais:** Obesidade, desnutrição severa, exercício físico extenuante e doenças sistêmicas graves.

## 4.3. Síndrome de Klinefelter

A **Síndrome de Klinefelter** é a causa mais comum de falência gonadal primária e infertilidade em homens, com incidência de aproximadamente 1 para cada 1.000 nascidos vivos do sexo masculino. É causada pela presença de um cromossomo X extra, resultando no **cariótipo 47,XXY** na maioria dos casos (80%). O fenótipo clássico, que pode se tornar mais evidente durante a puberdade, inclui testículos pequenos e firmes, **ginecomastia**, infertilidade (azoospermia) e **proporções corporais eunucóides** (envergadura maior que a altura e segmento inferior do corpo maior que o superior). Frequentemente, há um comprometimento neurocognitivo leve, com maior risco de dificuldades de aprendizagem, atraso na linguagem e distúrbios psiquiátricos. A testosterona pode ser normal no início da puberdade, mas tende a cair progressivamente.

#### 4.4. Síndrome de Kallmann

A **Síndrome de Kallmann** é uma condição genética caracterizada pela associação de **hipogonadismo hipogonadotrófico** com **anosmia** (ausência do olfato) ou hiposmia. A base da doença é uma falha na migração dos neurônios secretores de GnRH do placódio olfatório para o hipotálamo durante o desenvolvimento embrionário. Como os bulbos olfatórios também não se desenvolvem adequadamente, a perda do olfato é uma característica marcante, que pode não ser percebida pelo paciente. O quadro clínico inclui ausência de desenvolvimento puberal, e em meninos, pode haver criptorquidia e micropênis. A ressonância magnética de crânio pode evidenciar a ausência ou hipoplasia dos bulbos olfatórios.

#### 4.5. Abordagem Diagnóstica do Hipogonadismo Masculino

A apresentação clínica varia com a idade de início. Em adolescentes, pode se manifestar como atraso puberal. Em adultos, os sintomas incluem diminuição da libido, **disfunção erétil**, fadiga, perda de massa muscular, diminuição da pilificação (ex: redução da frequência de barbear) e osteoporose. A investigação laboratorial começa com a dosagem de **testosterona total** pela manhã. Se baixa, o teste deve ser repetido, e a dosagem de **LH e FSH** é realizada para classificar o hipogonadismo.

- **Testosterona baixa com LH/FSH altos:** Confirma **hipogonadismo hipergonadotrófico**. A investigação prossegue para identificar a causa testicular (ex: cariótipo para Klinefelter).
- **Testosterona baixa com LH/FSH baixos ou normais:** Indica **hipogonadismo hipogonadotrófico**. É necessário avaliar outras funções hipofisárias, dosar prolactina e realizar ressonância magnética de sela túrcica se houver suspeita de lesão estrutural.

#### 4.6. Terapia de Reposição de Testosterona (TRT)

O tratamento do hipogonadismo masculino visa restaurar os níveis de testosterona para a faixa fisiológica, melhorando a função sexual, a massa muscular, a densidade óssea e o bem-estar geral. As formulações disponíveis incluem:

- **Injetáveis de curta duração:** Como o cipionato de testosterona, administrados a cada 2-3 semanas, causam picos suprafisiológicos seguidos de vales, o que pode levar a flutuações de humor e sintomas.
- **Injetáveis de longa duração:** O **undecanoato de testosterona** é administrado a cada 10-14 semanas, proporcionando níveis mais estáveis.
- **Transdérmicas (gel):** Oferecem a farmacocinética mais fisiológica, com níveis estáveis, mas têm custo mais elevado e risco de transferência para outras pessoas por contato.

O monitoramento durante a TRT inclui a dosagem de testosterona, hematócrito (risco de **eritrocitose**), perfil lipídico e PSA (Antígeno Prostático Específico). As **contraindicações absolutas** para a TRT são **câncer de próstata e câncer de mama**. Cautela é necessária em pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) sintomática grave, insuficiência cardíaca descompensada ou apneia obstrutiva do sono grave não tratada.

## 5. Ilustrações Clínicas Sintetizadas

---

### 5.1. Amenorreia Primária e Baixa Estatura

A apresentação de **amenorreia primária** associada a **baixa estatura**, pescoço alado, cúbito valgo e outras dismorfias características em uma paciente adolescente é altamente sugestiva de **Síndrome de Turner**. A investigação diagnóstica é confirmada por **cariótipo** (revelando 45,Xo ou mosaicismo) e exames laboratoriais que demonstram um padrão de **hipogonadismo hipergonadotrófico**, com níveis elevados de FSH e estradiol indetectável. O manejo envolve a indução da puberdade e terapia de reposição hormonal, além do rastreamento de comorbidades associadas.

### 5.2. Irregularidade Menstrual e Hirsutismo

Uma mulher jovem com histórico de irregularidade menstrual desde a menarca, associada a sinais de **hiperandrogenismo clínico** (hirsutismo, acne) e **bioquímico** (testosterona elevada), obesidade e evidência de **resistência à insulina** (acantose nigricans), preenche os critérios para o diagnóstico de **Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)**. A ultrassonografia pélvica tipicamente revela ovários de volume aumentado com múltiplos pequenos folículos. O manejo é multifacetado, visando o controle do hiperandrogenismo, a regularização dos ciclos menstruais e, crucialmente, a modificação do estilo de vida para abordar a obesidade e as comorbidades metabólicas como dislipidemia e risco de diabetes tipo 2.

### 5.3. Atraso Puberal e Ginecomastia em Adolescente

Um adolescente apresentando-se com atraso no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, testículos de volume reduzido, **ginecomastia** e **proporções corporais eunucóides** (envergadura maior que a altura) levanta a forte suspeita de **Síndrome de Klinefelter**. A confirmação diagnóstica é feita por **cariótipo** (47,XXY) e perfil hormonal de **hipogonadismo hipergonadotrófico** (testosterona baixa com LH e FSH elevados). O tratamento consiste na reposição de testosterona para induzir e manter a virilização, melhorar a composição corporal e a densidade óssea, e prevenir complicações a longo prazo.

### 5.4. Hipogonadismo em Adulto com Obesidade

Um homem adulto com queixas de diminuição da libido e disfunção erétil, associadas a obesidade, síndrome metabólica e **acantose nigricans**, exemplifica o quadro de **hipogonadismo funcional hipogonadotrófico**. Neste cenário, os níveis de testosterona estão baixos ou no limite inferior, com níveis de LH e FSH inadequadamente normais ou baixos. A obesidade é um fator causal primário, e o manejo deve focar prioritariamente na perda de peso e no tratamento das comorbidades. A normalização do peso frequentemente resulta na reversão do hipogonadismo. A reposição de testosterona deve ser evitada como tratamento inicial e considerada apenas em casos refratários, após otimização do estilo de vida.