



RELATO DE CASO

USO DE TERAPIA HORMONAL NO TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE POR HIPOGONADISMO EM HOMEM: RELATO DE CASO.

USE OF HORMONE THERAPY IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS DUE TO HYPOGONADISM IN MEN: CASE REPORT.

Vanessa Teodoro Laureano, Ana Beatriz Dantas Silva, Giulianne Emanuelle Bentes e Souza, Kenneth Candeira Sampaio, Humberto Leda Botelho, Pedro Paulo Prudente, Frederico Barra de Moraes.

Resumo

O objetivo do presente estudo é realizar um relato de caso de fratura de osteoporose por hipogonadismo em um homem de 45 anos, destacando os principais fatores de riscos, diagnóstico e tratamento da doença. Densitometria óssea do paciente revelou osteoporose secundária (tanto em coluna lombar L1-L4, quanto no colo do fêmur, os índices foram T-Score = -2.5 e Z-Score = -2.1). Devido ao diagnóstico de hipogonadismo, o paciente foi submetido a tratamento farmacológico, com uso de testosterona e teriparatida.

Descritores: Osteoporose, hipogonadismo masculino, testosterona e teriparatida.

Abstract

The aim of the present study is to perform a case report of osteoporosis fracture due to hypogonadism in a 45-year-old man, highlighting the main risk factors, diagnosis and treatment of the disease. Bone densitometry of the patient revealed secondary osteoporosis (both in lumbar spine L1-L4 and femoral neck, indices were T-Score = -2.5 and Z-Score = -2.1). Due to the diagnosis of hypogonadism, the patient underwent pharmacological treatment with testosterone and teriparatide.

Keywords: osteoporosis, male hypogonadism, testosterone and teriparatide.

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença sistêmica caracterizada por redução da resistência óssea e destruição da microarquitetura do tecido e tem por consequência o aumento da predisposição de fraturas¹. A doença gera impactos na qualidade de vida que incluem danos físicos como fraturas, dores, comprometimento funcional e quedas constantes, e danos mentais como sentimento de incapacidade². Osteoporose e fraturas osteoporóticas implicam um alto custo para os serviços de saúde que pode chegar a US \$10 bilhões por ano⁴. A osteoporose pode ser dividida em primária ou secundária. Na mulher, a primária está relacionada com a menopausa e no homem com o envelhecimento, principalmente acima de 70 anos³. A secundária está relacionada com doenças, tratamentos ou idiopáticos³. A prevalência de osteoporose é maior em mulheres do que em homens, devido à menopausa⁵.

A prevalência de fraturas é maior em homens, sendo as

fraturas de quadril mais prevalentes e é fator de risco para altas taxas de mortalidade¹. Os fatores de risco da osteoporose em homens incluem sedentarismo, baixa ingestão de cálcio, etnia caucasiana, fratura prévia após os 40 anos e baixo índice de massa corporal¹.

As principais causas de osteoporose em homens incluem uso de corticóides, hipogonadismo e uso de álcool¹. Os hormônios gonadais possuem influência na densidade de mineral ósseo e, consequentemente, em fraturas ósseas⁶. Com o envelhecimento, ocorre a redução da produção do hormônio sexual masculino, a testosterona. Isso ocorre devido a inibição do eixo hipofisário, que reduz o estímulo para produção de hormônio luteinizante (LH), que é responsável pela produção da testosterona, que é importante para a manutenção do metabolismo do corpo, evitando a fragilidade óssea⁷.

O diagnóstico de osteoporose é realizado por densitometria óssea (DMO), ferramenta amplamente disponível, de



baixo custo e não invasiva, sendo considerado o padrão ouro para analisar a qualidade do osso, além de monitorar o risco de fraturas e eficiência dos tratamentos⁸. O tratamento da osteoporose por hipogonadismo com terapia de reposição hormonal adequada, utilizando testosterona, está associado ao aumento da densidade mineral óssea em homens, reduzindo a incidência de fraturas⁶.

O objetivo do presente estudo é realizar um relato de caso de fratura de osteoporose por hipogonadismo em um homem de 45 anos, destacando os principais fatores de riscos, diagnóstico e tratamento da doença.

RELATO DE CASO

Paciente, 45 anos, masculino, branco, brasileiro, casado. Realizou exame de densitometria óssea devido a fratura de quadril direito e veio para investigação da causa da baixa massa óssea. Relato de fratura de quadril possivelmente ocasionada por histórico de hipogonadismo. Ao exame físico: peso: 82 kg, altura: 180 cm, índice de massa corporal (IMC): 25,31 kg/m², pressão arterial (PA): 110 x 80 mmHg, frequência cardíaca (FC): 70 bpm, deambulando com apoio bilateral, sem alterações de outros órgãos e sistemas.

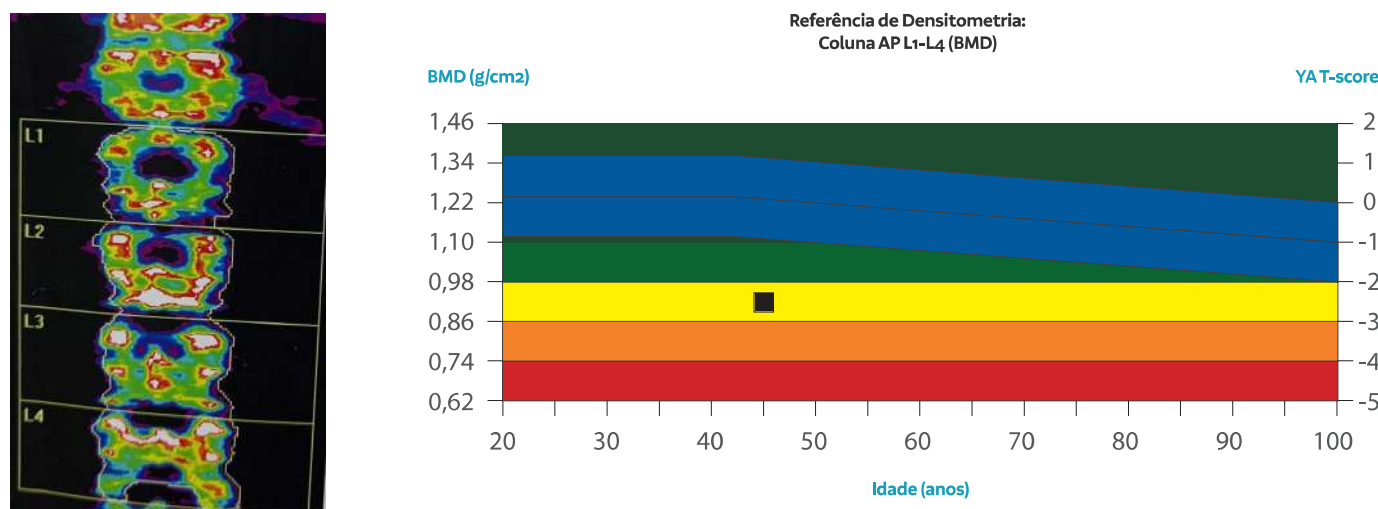
Não evidencia outras comorbidades, nega tabagismo, não sofreu prévias fraturas, não utiliza outros medicamentos e não tem antecedentes familiares concernentes a fraturas ou osteopenia. Ademais, caracteriza-se como um indivíduo sedentário e faz do consumo etílico social com hábito restrito ao fim de



Figura 1. Radiografia de pelve em anteroposterior em região proximal do fêmur evidenciando quatro parafusos canulados de fixação da fratura colo fêmur.

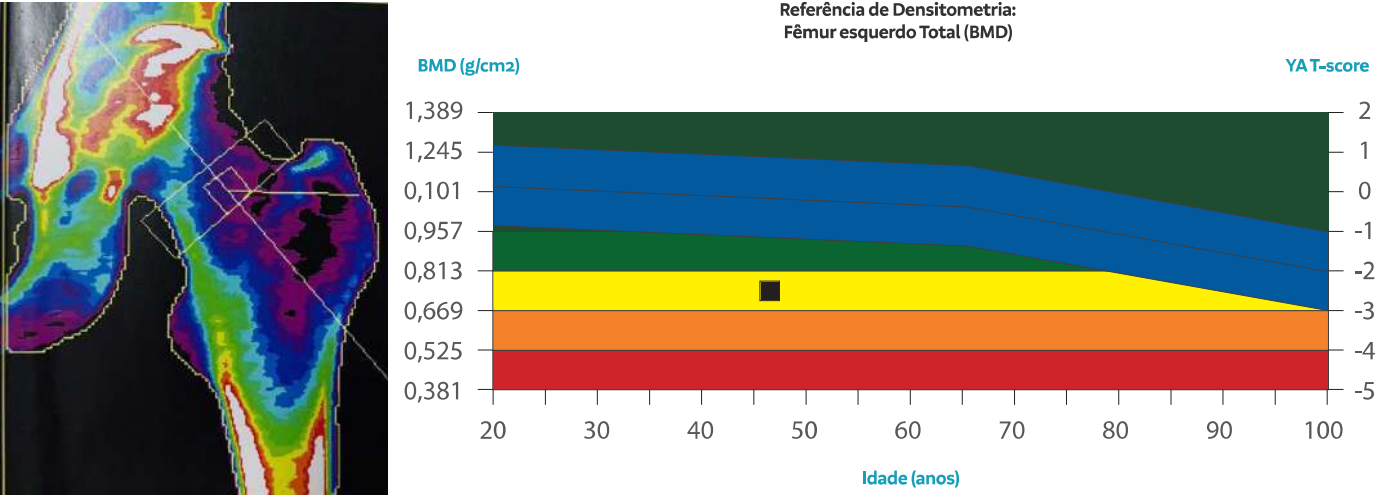
semana. Radiografia de pelve em anteroposterior em região proximal do fêmur evidenciando quatro parafusos canulados de fixação da fratura colo fêmur (Figura 1) e espessamento da região cortical do fêmur, restringindo o canal medular.

Densitometria óssea do paciente revelou osteoporose secundária (tanto em coluna lombar L1-L4, quanto no colo do



Region	Area (cm²)	BMC (g)	BMC (g/cm²)	T-score	PR (%)	Z-score	M (%)
L1	16.10	11.71	0.728	-1.8	79	-1.4	82
L2	16,01	13.13	0.820	-1.9	80	-1.5	84
L3	18.11	13.06	0.721	-3.3	67	-2.9	70
L4	17.58	14.47	0.823	-2.7	74	-2.2	77
Total	67.79	52.36	0.772	-2.5	74	-2.1	77

Figura 2. Densitometria lombar L1-L4, os índices foram T-Score = -2.5 e Z-Score = -2.1)



Região	BMC (g/cm²)	Jovem Adulto		Corr. Etária	
		(%)	T-score	(%)	Z-score
Colo	0,748	70	-2,5	73	-2,1
Zona Sup. Colo	0,581	64	-2,6	68	-2,1
Pescoço inferior	0,878	-	-	-	-
Wards	0,555	58	-3,1	63	-2,5
Troc	0,612	66	-2,9	67	-2,8
Diáfise	0,841	-	-	-	-
Total	0,745	68	-2,5	69	-2,3

Figura 3. Densitometria do colo do fêmur, os índices foram T-Score = -2.5 e Z-Score = -2.1.

fêmur, os índices foram T-Score = -2.5 e Z-Score = -2.1) (figura 2 e 3). Devido ao diagnóstico de hipogonadismo, o paciente foi submetido a tratamento farmacológico, com uso de testosterona e teriparatida.

DISCUSSÕES

A função testicular é estudada desde os primórdios da antiguidade e a redução da sua funcionalidade implica no decréscimo da produção de testosterona, principal hormônio masculino(9). O processo de envelhecimento masculino leva a uma diminuição da função testicular e consequentemente na produção da testosterona levando ao desenvolvimento do hipogonadismo, além de favorecer o desenvolvimento de comorbidades como o diabetes mellitus tipo 2, obesidade, doenças cardiovasculares e a osteoporose9.

Tanto a *US Endocrine Society (ES)*, quanto a *Endocrine Society of Australia (ESA)* enfatizam a importância em diagnosticar as deficiências androgênicas, pois elas podem estar associadas a distúrbios do eixo hipotálamo-hipófise-testículo (HPT) e que podem ser beneficiadas com a terapia de reposição de testosterona de forma que a sua fertilidade não seja prejudicada(10). Estudos recentes realizados pela *Endocrine Society (ES)* estabelecem uma diretriz enfatizando a importância da terapia com testosterona

em homens com deficiência de andrógenos associados a distúrbios hipotalâmicos, hipofisários ou testiculares10.

O hipogonadismo associado a outras comorbidades, prejudicam a saúde óssea e aumentam os riscos de fraturas, porém essa associação ainda não está bem esclarecida. Em estudos realizados por Dhindsa et al. mostram que até 75% dos homens com DM2 têm hormônio luteinizante (LH) ou hormônio folículo-estimulante (FSH) baixo ou normal podendo indicar a relação com a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal relacionado à hiperglicemia crônica11.

A Endocrine Society (ES) recomenda fazer o reconhecimento do hipogonadismo em orgânico ou patológico apenas em homens sintomáticos, podendo ser classificados como hipogonadismo orgânico (clássico) ou relacionados ou relacionados com sintomas e sinais de deficiência androgênica de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-testículo (HPT). Essa supressão pode se dar por várias condições e caracterizam o hipogonadismo funcional10.

O hipogonadismo funcional (HF) afeta negativamente a densidade mineral óssea (DMO) e aumenta os riscos de fraturas por fragilidade óssea, pois os esteróides gonadais atuam diretamente no processo de renovação óssea12.

A osteoporose é caracterizada pela redução da massa óssea e a deterioração da microarquitetura do esqueleto que resultam no aumento da fragilidade óssea, riscos de fraturas elevando então a



morbidade e a mortalidade. Ela é tradicionalmente uma doença direcionada às mulheres e subvalorizada, subdiagnosticada e subtratada em homens. No entanto, a incidência de fraturas ósseas em homens aumentou ao longo dos anos¹³.

O risco de fraturas ósseas em decorrência da osteoporose, vem aumentando consideravelmente em indivíduos do sexo masculino devido ao fato dela se manifestar tardiamente e com isso vir acompanhada por mais comorbidades. Sendo os principais fatores de risco o hipogonadismo, diabetes mellitus, deficiência de vitamina D, terapia com glicocorticóides, hipercalcúria e o uso de álcool. Entre os anos de 1990 e 2000, nos EAU, a prevalência de osteoporose e osteopenia em homens com mais de 50 anos dobrou, atingindo cerca de 4% e 38% respectivamente¹³.

No ano 2000, observou-se um grande aumento no número de fraturas de quadril envolvendo homens. Das 9 milhões de fraturas ocorridas no mundo, 40% envolveram indivíduos do sexo masculino, sendo que as fraturas de quadril ultrapassaram os 300%. Com base nesses dados, a chance de um homem sofrer uma fratura osteoporótica durante a vida é maior do que a de desenvolver câncer de próstata¹³.

Homens obesos apresentam baixas taxas de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) o que reflete nas baixas taxas de testosterona total (TT) circulante. Sendo a obesidade o maior fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), as chances de desenvolvimento de síndromes metabólicas (Mets) aumentam consideravelmente e repercutem na instalação da osteoporose. Isso deve-se ao fato da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-testículos que se torna alterada pela ação das citocinas pró-inflamatórias e pela sinalização desregulada de leptina pelas associadas a essas comorbidades¹⁴.

A DM e resistência à insulina está associada aos baixos níveis de testosterona (T) em homens e pode desempenhar um papel na relação bidirecional entre essas duas condições, que juntas podem indicar um resultado pior para os ossos. Os baixos níveis de testosterona tornam-se então, fatores de risco para a piora da perda de massa óssea e o aumento de fraturas por fragilidade. A deficiência desse andrógeno é importante para o desenvolvimento da osteoporose¹¹.

O envelhecimento masculino está associado ao desenvolvimento de comorbidades como o diabetes mellitus tipo 2, obesidade, doenças cardiovasculares e a osteoporose, que contribuem fortemente para a redução da testosterona sendo o hipogonadismo cada vez mais prevalente em homens de 40 ou 50 anos. A diminuição da função testicular com a consequente diminuição da testosterona acarreta ao homem distúrbios eréteis associados ao hipogonadismo⁹.

Tanto o DM2 quanto o hipogonadismo, prejudicam a saúde óssea e aumentam os riscos de fraturas, porém essa associação ainda não está bem esclarecida. Em estudos realizados por Dhindsa et al. mostram que até 75% dos homens com DM2 têm hormônio luteinizante (LH) ou hormônio folículo-estimulante (FSH) baixo ou normal podendo indicar a relação com a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal relacionado à hiperglicemia crônica¹¹.

A resistência à insulina está associada aos baixos níveis de testosterona (T) em homens e pode desempenhar um papel na relação bidirecional entre essas duas condições, que juntas podem indicar

um resultado pior para os ossos. Os baixos níveis de testosterona tornam-se então, fatores de risco para a piora da perda de massa óssea e o aumento de fraturas por fragilidade. A deficiência desse andrógeno é importante para o desenvolvimento da osteoporose¹¹.

Atualmente, uma das principais causas de osteoporose secundária é pelo uso indiscriminado ou por longos períodos de glicocorticóides que leva a uma perda rápida e expressiva da massa óssea, aumentando consideravelmente o risco de fraturas. Os glicocorticóides são prescritos por praticamente todas as especialidades médicas como parte do tratamento de diversas patologias de origem inflamatória, imunológica e alérgicas e estudos recentes, mostraram uma maior possibilidade de fraturas na coluna vertebral e quadril induzida pelo uso contínuo desses esteróides¹⁵.

O uso contínuo de glicocorticóides causam efeitos diretos no processo de formação óssea, diminuindo o número de osteoblastos e favorecendo a diferenciação celular em adipócitos. Por agirem diretamente no ciclo do cortisol, os glicocorticóides também elevam a produção do fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) diminuindo assim a atividade dos osteócitos e osteoblastos afetando a modulação e mineralização óssea¹⁵.

A falta do hormônio da paratireóide (PTH) também está envolvida no atraso das recuperações das fraturas ósseas, pois o paratormônio promove uma rápida ação do fator de crescimento VEGF nos osteoblastos e a sua queda provoca um retardo na angiogênese óssea, impedindo assim a consolidação das fraturas¹⁶.

O processo de reparo de uma fratura óssea se dá por várias etapas que passam desde a formação do hematoma até a remodelação óssea. Como todos os tecidos são irrigados por vasos sanguíneos, quando há um rompimento ósseo, ocorre um estado de hipóxia tecidual que leva o tecido ósseo a estimular a produção de condrocitos que estimulam a produção de uma grande quantidade de fatores de crescimento que atuam na angiogênese local, recuperando o estado de oxigenação do tecido ósseo. Vários fatores de crescimento são necessários para a efetivação do processo, sendo o VEGF o de maior importância¹⁶.

A patogenia da osteoporose induzida por glicocorticóides (GIOP) é multifatorial e possui efeitos diretos na produção dos osteócitos, inibindo e reduzindo o número de osteoblastos e aumentando a ação dos osteoclastos que impedem o crescimento e o desenvolvimento ósseo²².

O uso de marcadores bioquímicos é amplamente utilizado na mensuração da DMO refletindo o grau de reabsorção e comprometimento ósseo. A dosagem de marcadores de formação óssea - pró-peptídeo amino terminal procólágeno tipo 1 (PINP), osteocalcina e fosfatase alcalina específica do osso (BAP) e reabsorção óssea - telopeptídeo C do colágeno tipo I (CTX), Telopeptídeo reticulado N-terminal do colágeno tipo I (NTX) e fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) são úteis no diagnóstico e acompanhamento da osteoporose¹⁷.

Uma vez que a maioria das fraturas vertebrais ocorrem de forma assintomática, o uso de técnicas de imagem como a Tomografia computadorizada periférica quantitativa de alta resolução (HRpQC) e o Escore de osso trabecular (TBS) tornam-se úteis nas avaliações de fraturas e da qualidade óssea¹³.

Estudos de metanálise relatam que a prevalência média de osteoporose em homens acima de 60 anos é de 34%. Além disso, o



mesmo estudo apresenta uma prevalência de 47% de osteoporose em homens associada a uma baixa densidade óssea, evidenciando também a prevalência de osteoporose em homens do que em mulheres¹⁸.

As recomendações para o manejo não farmacológico para homens com osteoporose ou com risco de fratura por fragilidade deve ser individualizado e considerar a existência de outras comorbidades. Dentre o plano de tratamento devem incluir uma dieta saudável e rica em nutrientes equilibrados, mudança no estilo de vida, adesão e disciplina durante o tratamento¹⁹.

O Clinical Guideline For The Prevention And Treatment Of Osteoporosis do Reino Unido atualizada em setembro de 2021, classificam sistematicamente o tratamento da osteoporose e sugerem o uso dos bisfosfonatos (alendronato ou risedronato) como medicamentos com melhor custo-benefício e como opções alternativas incluem o uso de denosumabe, ibandronato, terapia de reposição hormonal, raloxifeno e ranelato de estrôncio. Para homens com 50 anos de idade e idosos com risco de fratura muito elevado, principalmente da coluna vertebral, consideram a teriparatida (droga anabólica) como opção de tratamento de primeira escolha²⁰.

Os medicamentos utilizados para o tratamento da osteoporose se dividem em duas categorias: medicamentos antirreabsortivos, como os bisfosfonatos, e medicamentos osteoanabólicos, como a teriparatida. Os medicamentos antirreabsortivos aumentam a DMO, previnem a progressão do dano estrutural, mas não restauram a estrutura óssea, enquanto os osteoanabólicos, são tidos como formadores ósseos e, portanto, melhoram a microarquitetura do tecido ósseo²¹.

Os principais bisfosfonatos são: alendronato, risedronato e ácido zoledrônico e denosumabe. Eles atuam na reabsorção óssea inibindo a atividade dos osteoclastos e seus efeitos parecem possuir a mesma ação tanto em homens quanto mulheres com osteoporose, mostrando resultados significativos em fraturas vertebrais, com exceção do ácido zoledrônico que seria mais eficaz para fraturas não vertebrais quando utilizado em homens. Estudos apontaram que a descontinuação do denosumabe mostrou um rápido aumento dos marcadores de perda óssea, indicando que seu descontinuo favorecia maior risco de fraturas vertebrais¹³.

A teriparatida (PTH 1-34) é um análogo do hormônio da paratireóide, sendo a primeira droga aprovada para o tratamento de doenças osteometabólicas, que aumenta significativamente a densidade mineral óssea devido ao aumento da produção da atividade de osteoblastos e redução dos osteoclastos aumentando significativamente a densidade mineral óssea²¹.

Trabalhos descrevem que o uso de teriparatida pode aumentar significativamente a densidade mineral óssea, principalmente da lombar, fêmur e quadril²².

A Nota Técnica lançada nos meses de janeiro, fevereiro e março de 2022 expôs a avaliação positiva de alguns medicamentos, dentre eles a Teriparatida, que está aprovada desde 10 de junho de 2003 e indicado para o tratamento da osteoporose em adultos com riscos de fraturas²³.

A compreensão do potencial terapêutico do uso da teriparatida veio de estudos randomizados em 437 homens com baixa DMO em que foram administradas doses baixas e intermitentes de PTH por um período de 11 meses. Após 18 meses da suspensão

do medicamento e sem outras terapias antirreabsortivas, os indivíduos tratados mantiveram taxas de 83% menos riscos de fraturas vertebrais moderadas ou graves, indicando que o uso desse osteoanabólico é eficaz na prevenção das perdas ósseas¹³.

Outros estudos randomizados e duplo cegos utilizando a teriparatida subcutânea demonstraram aumentos significativos e contínuos na DMO na coluna e no quadril tanto em mulheres menopausadas quanto em homens e resultaram em uma menor incidência de novas fraturas¹⁵.

Demais estudos demonstram que o uso de teriparatida foi associado a efeitos benéficos em relação aos riscos de fraturas osteoporóticas das vértebras e quadril com relação ao placebo²⁴.

Um trabalho com 27 estudos demonstrou que o custo efetividade de drogas anti-osteoporóticas como a teriparatida é mais dominante quando comparadas aos bisfosfonatos²⁵.

A terapia com testosterona também parece ser uma intervenção econômica e que melhora o custo-benefício para o tratamento da osteoporose associada ao hipogonadismo. Vários estudos realizados na Suécia e no Reino Unido demonstraram que o tratamento com testosterona além de reduzir os riscos de eventos cardiovasculares, DM2 e depressão, contribuem significativamente para a redução dos riscos de fraturas ósseas. O uso da testosterona reduz os sintomas relacionados ao hipogonadismo e reduz o risco de comorbidades⁹.

Os estudos relacionados ao tratamento da osteoporose utilizando testosterona por um período de 2 anos, demonstraram melhoras na microarquitetura e na densidade mineral óssea reduzindo a remodelação óssea e aumentando a DMO da coluna lombar e no fêmur, melhorando então a saúde esquelética em homens sem hipogonadismo patológico¹².

Mesmo a testosterona aumentando a DMO e melhorando a resistência óssea o seu uso não é o método terapêutico de primeira linha para homens com hipogonadismo e com alto risco de fraturas. As diretrizes da *Endocrine Society* recomendam o uso da testosterona em pacientes hipogonádicos, mas associada a medicamentos aprovados para a osteoporose¹³.

É importante ressaltar que as formas graves de osteoporose requerem tratamentos específicos e a longo prazo e isso representa um desafio para a categoria médica uma vez que os medicamentos possuem um alto custo, requer seu correto sequenciamento, adesão e disciplina do paciente. Após o uso da teriparatida é necessário o uso de bisfosfonatos orais para manter o ganho da DMO obtido com o uso desse osteoanabólico e estar atento aos possíveis efeitos rebotes com o uso dos antirreabsortivos²⁶.

REFERÊNCIAS

1. OLIVEIRA, L. G. & GUIMARÃES, M. L. R. Osteoporose no homem. *Rev Bras Ortop.* 45, 5, 392-6, 2010.
2. HU, J.; ZHENG, W.; ZHAO, D.; SUN, L.; ZHOU, B.; LIU, J.; WANG, O.; JIANG, Y.; XIA, W.; XING, X.; LI, M. Health-related quality of life in men with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 74, 270-280, 2021.
3. SALARI, N.; GHASEMI, H.; MOHAMMADI, L.; BEHZADI, M. H.; RABIEENIA, E.; SHOHAIMI, S.; MOHAMMADI, M. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis.



- Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 16:609, 2021.
4. SALARI, N.; DARVISHI, N.; BARTINA, Y.; LARTI, M.; KIAELI, A.; HEMMATI, M.; SHOHAIMI, S.; MOHAMMADI, M. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 16:669, 2021.
 5. CAPUTO, E. L. & COSTA, M. Z. Influência do exercício físico na qualidade de vida de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 54, 467-473, 2014.
 6. ALEKSOVA, J.; RODRIGUEZ, A.J.; MCLACHLAN, R.; KERR, P.; MILAT, F.; EBELING, P. R. Gonadal Hormones in the Pathogenesis and Treatment of Bone Health in Patients with Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Osteoporosis Rep*, 16, 674-692, 2018.
 7. DENG, N.; MALLEPALLY, N.; PENG, F. B.; KANJL, A.; MARCELLI, M.; HERNAEZ, R. Serum testosterone levels and testosterone supplementation in cirrhosis: a systematic review. *Liver International*, 41, 2358-2370, 2021.
 8. SEAMAN, A. T.; STEFFEN, M.; DOO, T.; HEALY, H. S.; SOLIMEO, S. L. Metasynthesis of Patient Attitudes Toward Bone Densitometry. *J Gen Intern Med*, 33, 1796-1804, 2018.
 9. YEO, S.; HOLL, K.; PEÑAHERRERA, N.; WISSINGER, U.; ANSTEE, K.; WYN, R. Burden of Male Hypogonadism and Major Comorbidities, and the Clinical, Economic, and Humanistic Benefits of Testosterone Therapy: Humanistic Benefits of Testosterone Therapy. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 13, 31-38, 2021.
 10. YEAP, B. B.; WU, F. C. Clinical practice update on testosterone therapy for male hypogonadism: Contrasting perspectives to optimize care. *Clinical Endocrinology*, Austrália Ocidental, 90, 56-65, 2019.
 11. RUSSO, V.; CHEN, R.; ARMAMENTO VILLAREAL, R. Hypogonadism, Type-2 Diabetes Mellitus, and Bone Health: A Narrative Review. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 1-17, 607240, 2021.
 12. FUI, M. NG T.; HOERMANN, R.; BRACKEN, K.; HANDELSMAN, D. J.; INDER, W. J.; STUCKE, B. G. A.; YEAP, B. B.; GHASEM-ZADEH, A.; ROBLEDO, K. P.; JESUDASON, D.; ZAJAC, J. D.; WITTERT, G. A.; GROSSMANN, M. Effect of Testosterone Treatment on Bone Microarchitecture and Bone Mineral Density in Men: A 2-Year RCT. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106, e3143-e3158, 2021.
 13. BANDEIRA, L.; SILVA, B. C.; BILEZIKIAN, J.P. Male osteoporosis. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 66, 739-747, 2022.
 14. HACKETT, G. Metabolic Effects of Testosterone Therapy in Men with Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *International Society for Sexual Medicine*, 7, 3, 476-490, 2018.
 15. COMPSTON, J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*, 61, 7-16, 2018.
 16. DING, Q.; SUN, PENG; Z., HAO; WAN, B.; YIN, J.; HUANG, Y.; LI, Q.; YIN, G.; FAN, J. Lack of endogenous parathyroid hormone delays fracture healing by inhibiting vascular endothelial growth factor mediated angiogenesis. *International Journal of Molecular Medicine*, 42, 171-181, 2018.
 17. ANTONIO, K. G. Impact of testosterone therapy on bone turnover markers in obese males with type 2 diabetes and functional hypogonadism. *The Aging Male*, 1, 269-277, 2022.
 18. NOURMOHAMMADI, H.; ABDAN, Z.; MOHAMMAD, S.; HASHEMIPOUR, A.; SAROKHANI, D.; ABDAN, M.; FAKHRI, M.; DEHKORDI, A. H. Prevalence of Osteoporosis and Osteopenia in People Over 60 Years in Iran: A Systematic Review and Meta analysis. *International Journal of Preventive Medicine*, 13, 11, 1-9, 2022.
 19. BJORNSDOTTIR, S.; CLARKE, B. L.; MANNSTADT, M.; LANGDAHL, B. L. Male osteoporosis-what are the causes diagnostic challenges, and management. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 36, 3, 101766, 2022.
 20. NATIONAL Osteoporosis Guideline Group: diretriz clínica para a prevenção e tratamento da osteoporose. NOGG - National Osteoporosis Guideline Group, 2021. Disponível em: <<https://www.nogg.org.uk/full-guideline/section-6-pharmacological-treatment-options>>. Acesso em: 07 abr. 2023.
 21. AIXIAN T., MD; HAobo J., MD; SHAN Z., MD; BIN L., MD; YAN L., MD; JIANXIONG M., MD; XINLONG M., MD. Romosozumab versus Teriparatide for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis through a Grade Analysis of Evidence. *Orthopaedic Surgery*, 13, 1941-1940, 2021.
 22. LIU, Z.; ZHANG, M.; ZONG, Y.; ZHANG, D.; SHEN, Z.; GUAN, X.; YIN, F. The efficiency and safety of alendronate versus teriparatide for treatment glucocorticoid-induced osteoporosis: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, 17, 5, e0267706, 2022.
 23. LUQUE, G.; CUEVAS, S.; SALADO, G.; SÁNCHEZ, G. Avaliação positiva de medicamentos: enero, febrero e março de 2022. *NOTA TÉCNICA*, 2022.
 24. SIMPSON, E.L.; MARTYN-ST, M. J.; HAMILTON, J.; WONG, R.; GITTOES, N.; SELBY, P.; DAVIS, S. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *Journal Pre-proof*, 130, 115081, 2019.
 25. LI, N.; CORNELISSEN, D.; SILVERMAN, S.; PINTO, D.; SI, L.; KREMER, I.; BOURS, S.; BOT, R.D.; BOONEN, A.; EVERS, S.; BERGH, J. V. D.; REGINSTER, J. Y.; HILIGSMANN, M. An Updated Systematic Review of Cost Effectiveness Analyses of Drugs for Osteoporosis. *Pharmacoeconomics*, 39, 181-209, 2020.
 26. SARLI, M. A.; HABIB, C.; ZANCHETTA, M. B. Which is the best antiresorptive treatment after finishing teriparatide? *Medicina (B. Aires)*, 81, 749-753, 2021.