

Testosterona e acidente vascular encefálico isquêmico

Lucas Caseri Camara¹, Erika Magalhães Suzigan², Aécio Flavio Teixeira de Góis¹, Virginia Moça Trevisani¹

1 Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

2 Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE

Introdução

Níveis de testosterona sérica já foram relacionados a piora de fatores hematológicos, função e envelhecimento vascular, contribuindo potencialmente para formação de trombos. Com o envelhecimento, dados epidemiológicos mostram declínio dos níveis de testosterona, prejuízo da função vascular e aumento da incidências de doenças vasculares, como o Acidente Vascular Encefálico (AVE).

Objetivos

O objetivo do presente artigo é descrever estudos que abordaram potencial relação dos níveis de testosterona com prevenção, apresentação clínica, prognóstico reabilitação do AVE.

Métodos

Busca sistemática da literatura publicada em três diferentes bases de dados (Medline, Scielo, Lilacs), utilizando termos relacionados a testosterona e AVE (inglês e português), filtrada para estudos em humanos. Após a primeira seleção, realizada por dois revisores (autores), foram incluídos apenas estudos que abrangiam o papel da testosterona no AVE e seus diferentes aspectos clínicos.

Resultados e Discussão

A busca recuperou 493 artigos da MEDLINE, 85 da SCIELO e 521 da LILACS. Dos 1.099 artigos, 12 estudos foram classificados como relevantes. Para análise e discussão, foram avaliados 7 estudos observacionais, 3 transversais, 2 experimentais. Estudos observacionais verificaram um papel protetor da testosterona na incidência de AVE. Estudos transversais verificaram alterações endocrinológicas, como o hipogonadismo, na fase aguda do AVE, bem como melhor apresentação clínica (gravidade, tamanho da lesão). Estudos experimentais controlados verificaram benefícios clínicos e funcionais da suplementação de testosterona em pacientes em reabilitação.

Quadro 1. Resumo dos estudos relacionando testosterona - AVE e principais achados relevantes

Autores	Tipo de estudo	População	Achados relevantes
Yeap BB et al. ¹ 2009	Observacional (Coorte) Seguimento 3,5 anos	3443 idosos (> 70 anos), sem histórico prévio de AVE ou AIT	Baixos níveis de TT e TL foram preditores de AVE e AIT (Hazard Ratio - TT: 1,99 - IC95%: 1,33 - 2,99; TL: 1,69 - IC95%: 1,15 - 2,48)
Yeap BB et al. ² 2014	Observacional (Coorte) Seguimento 6,6 anos	3690 idosos (70-89 anos)	Maiores níveis de TT associados com menor razão de riscos (Hazard Ratio - 0,56; IC95%: 0,39 - 0,81)
Holmegard HM et al. ³ 2016	Observacional (Coorte) Seguimento 6,6 anos	4615 homens (idade média na entrada no estudo 59 anos) 4724 mulheres (idade média na entrada no estudo 59 anos)	Níveis mais baixos de TT (Percentil 10) aumentaram a razão de riscos para AVE 1,34 (IC95%: 1,05 - 1,72), quando comparados a maiores níveis de TT (Percentil 11-90)
Shores MM et al. ⁴ 2014	Observacional (Coorte) Seguimento 29 anos	1032 homens idoso (66-99 anos)	TT e TL : associação NS DHT-Lc: associação linear inversa para maiores níveis e menor razão de riscos para AVE (Hazard Ratio- 0,77; IC 95%: 0,61 - 0,98)
Jeppesen LL et al. ⁵ 1996	Observacional (Coorte) Seguimento 6 meses	144 pacientes (35-92 anos) Pós AVE (fase aguda e após 6 meses)	Redução de TT (18%) e TL (20%) em comparação a controles saudáveis Associação inversa significativa de TT e TL com severidade do AVE e mortalidade em 6 meses
Elwan O et al. ⁶ 1990	Transversal	52 pacientes Pós AVE (fase aguda)	Níveis significativamente reduzidos de TT no pós AVE, em comparação a 82 controles sem AVE
Dimopoulou I et al. ⁷ 2005	Transversal	33 pacientes (57 ± 12 anos) Pós AVE (ventilação mecânica)	39% (n=13) dos pacientes apresentaram achados laboratoriais de hipogonadismo
Dash RJ et al. ⁸ 1991	Transversal	9 pacientes AVE de acometimento motor puro	8 de 9 pacientes com LH alto e níveis normais ou baixos de TT (não responsivos ao estímulo com HCG devido a potencial resposta reduzida das células de Leydig testiculares)
Momomaki R et al. ⁹ 2014	Observacional (Coorte)	111 homens (74 ± 10 anos) Pós AVE (35.6 ± 14.3 dias) Permanência em reabilitação hospitalar (66.8 ± 37.1 dias)	Correlação positiva significativa entre TL e FIM na admissão, na alta, e nos ganhos de FIM durante a reabilitação
Morgunov L et al. ¹⁰ 2011	Ensaio Clínico Controlado	42 pacientes (61.4 ± 4.1 anos) IM Undecanoato de testosterona (1000mg) 3/3 meses, seguimento 2 anos	Redução da deficiência androgênica, melhora de parâmetros metabólicos (IMG, triglicerídeos, LDL, hemoglobina glicada), aumento da potência muscular Novo AVE em 7,1% do grupo T em comparação a 16,6% no grupo controle 28.6% retornaram ao trabalho no grupo T, em comparação a 6,6% no grupo controle
Okamoto S et al. ¹¹ 2011	Ensaio Clínico Randomizado Controlado	26 pacientes hemiplégicos Pós AVE (fase aguda) Pré e pós 6 semanas de IM Enantato de Metenolona (100mg/semana)	Aumento significativo na TC da medida da área de secção transversa da coxa (13,4% e 14,5, lado afetado e lado não afetado, respectivamente), em comparação a 3.3% e 5.2% em controles Correlação inversa da FIM e ganhos de área de secção transversa da coxa)
Casas S et al. ¹² 2017	Observacional (Coorte)	30 pacientes (60-90 anos) Pós AVE (medidas realizadas na admissão e na alta)	Associação NS entre T e desfechos cognitivos, neurológicos e funcionais (NIHSS, Escore de status mental de Pfeiffer, Teste de foto, Escala de Rankin.)

T: testosterona; TT: testosterona total; TL: testosterona livre; AIT: acidente isquêmico transitório; DHT-Lc: dihidrotestosterona livre calculada; NS: não significante; LH: hormônio luteinizante; FIM: (Functional Independence Measure) - Medida da Independência funcional; IM: intramuscular; IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TC: tomografia computadorizada; NIHSS: (National Institute of Health Stroke Scale) - Escala de AVE do Instituto Nacional de Saúde; HCG: gonadotrofina coriônica humana

Conclusão

Apesar dos potenciais diversos benefícios destacados de níveis mais altos de testosterona no AVE, mais estudos que abordem de forma sistematizada o papel da testosterona em aspectos preventivos, de apresentação clínica, reabilitação e prognóstico serão bem vindos, para melhor manejo e otimização do tratamento do AVE.

Referências

1. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SA, Jamrozik K, et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2353-9. Doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2416>
2. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Hankey GJ, Handelsman DJ, Golledge J, et al. In older men, higher plasma testosterone or dihydrotestosterone is an independent predictor for reduced incidence of stroke but not myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4565-73. Doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2664>
3. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Sex hormones and ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):69-78. Doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2687>
4. Shores MM, Arnold AM, Biggs ML, Longstreth WT Jr, Smith NL, Kizer JR, et al. Testosterone and dihydrotestosterone and incident ischaemic stroke in men in the Cardiovascular Health Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(5):746-53. Doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12452>
5. Jeppesen LL, Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS, Winther K. Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(6):749-54. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.6.749>
6. Elwan O, Abdallah M, Issa I, Taher Y, el-Tamawy M. Hormonal changes in cerebral infarction in the young and elderly. *J Neurol Sci.* 1990;98(2-3):235-43. Doi: [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(90\)90264-n](https://doi.org/10.1016/0022-510x(90)90264-n)
7. Dimopoulou I, Kouyialis AT, Orfanos S, Armaganidis A, Tzanela M, Thalassinou N, et al. Endocrine alterations in critically ill patients with stroke during the early recovery period. *Neurocrit Care.* 2005;3(3):224-9. Doi: <https://doi.org/10.1385/ncc.3.3.224>
8. Dash RJ, Sethi BK, Nalini K, Singh S. Circulating testosterone in pure motor stroke. *Funct Neurol.* 1991;6(1):29-34.
9. Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Mochio K. Effects of testosterone levels on functional recovery with rehabilitation in stroke patients. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014;54(10):794-8. Doi: <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2014-0078>
10. Morgunov Llu, Denisova IA, Rozhkova TI, Stakhovskaia LV, Skvortsova VI. Androgenic deficit and its treatment in stroke male patients with diabetes mellitus type II. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2011;111(8 Pt 2):21-4.
11. Okamoto S, Sonoda S, Tanino G, Tomida K, Okazaki H, Kondo I. Change in thigh muscle cross-sectional area through administration of an anabolic steroid during routine stroke rehabilitation in hemiplegic patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90(2):106-11. Doi: <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31820172bf>
12. Casas S, Gonzalez Deniselle MC, Gargiulo-Monachelli GM, Perez AF, Tourreilles M, Mattiazzi M, et al. Neuroactive Steroids in Acute Ischemic Stroke: Association with Cognitive, Functional, and Neurological Outcomes. *Horm Metab Res.* 2017;49(1):16-22. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-119201>