



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Testosterona: possível efeito protetor contra eventos cardiovasculares nos homens

Manuel António Monteiro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

Covilhã, maio de 2014

Dedicatória

Aos meus pais.

Obrigado por tudo.

Agradecimentos

Ao meu Orientador, o Professor Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos, por ter aceitado participar neste trabalho, por ter acreditado em mim, pela orientação científica, análise crítica, disponibilidade e dedicação constante, desde o primeiro dia, cuja contribuição foi fundamental para que este trabalho pudesse atingir o nível de qualidade pretendido.

A todos os funcionários da Universidade da Beira Interior, e em especial da Faculdade de Ciências da Saúde, que de uma forma direta ou indireta, contribuíram para a minha formação ao longo destes 6 anos.

À minha namorada, que esteve sempre do meu lado, nos bons e nos maus momentos. Fazes tudo valer a pena.

Por último, aos meus pais, pelo amor incondicional, pela paciência e pelo suporte que me deram sempre para que eu pudesse lutar pelos meus objetivos. Tudo aquilo que sou hoje, devo-o a vocês.

Resumo

Durante muitos anos, a maior incidência e mortalidade das doenças cardiovasculares (CV) no sexo masculino em relação ao feminino foi sempre associada a uma maior concentração da hormona testosterona nos homens. O pensamento dominante era de que a testosterona teria efeitos sistêmicos negativos, que aumentavam o risco CV, pelo que a sua maior concentração nos homens seria um dos principais fatores que explicavam o maior impacto das doenças CV no sexo masculino. No entanto, um número cada vez maior de evidências sugere que níveis plasmáticos baixos de testosterona, em vez de elevados, estarão relacionados com um maior risco CV nos homens. Alguns estudos apontam para uma associação entre níveis baixos de testosterona e a Síndrome Metabólica (SMet), enquanto outros estabeleceram uma relação inversa entre o nível de testosterona nos homens e a frequência e gravidade de síndromes coronárias agudas e acidente vascular cerebral (AVC).

O objetivo deste estudo consistiu em fazer uma extensa revisão da bibliografia disponível sobre a relação entre baixos níveis plasmáticos de testosterona em homens e o aumento do risco CV, para determinar se existe fundamento na hipótese da hormona ser um fator de proteção do sistema CV.

Para este estudo, foram utilizadas pesquisas na internet e nas bases de dados da PUBMED. Inicialmente foram selecionados 68 artigos usando o termo de pesquisa “Testosterone” e cada um dos seguintes: “Cardiovascular”, “Coronary Artery Disease”; “Stroke” e “Metabolic”. Dos 68 artigos, 63 foram selecionados para análise. Os restantes artigos foram excluídos por não conterem informação relevante para o presente estudo.

A grande maioria dos estudos sugere um efeito protetor da hormona na saúde CV dos homens. Alguns estudos demonstraram uma associação epidemiológica entre níveis plasmáticos baixos de testosterona e maior risco de doenças CV, nomeadamente síndromes coronárias agudas e AVC. Os mecanismos propostos para o efeito protetor da hormona no sistema CV consistem principalmente na promoção da vasodilatação, prevenção da aterosclerose e no atraso do desenvolvimento de SMet.

A informação disponível atualmente sugere um efeito protetor da hormona contra eventos CV nos homens. No entanto, mais estudos são necessários para determinar se baixos níveis de testosterona constituem um fator de risco CV independente, ou se aumentam o risco CV de uma forma indireta. Por outro lado, são também necessários estudos para determinar o papel que a Terapia de Reposição de Testosterona (TRT) poderá ter na prevenção de eventos CV nos homens com hipogonadismo. Por fim, a confirmação de que a testosterona tem um efeito protetor no sistema CV dos homens não implica que a falta da hormona seja o único fator responsável pelo maior impacto das doenças CV no sexo masculino. O mais provável é que a maior incidência e mortalidade dos eventos CV nos homens se deva a uma conjugação de fatores biológicos, comportamentais e psicossociais.

Palavras-chave

Testosterona, Cardiovascular, Doença Arterial Coronária, Acidente Vascular Cerebral, Aterosclerose, Vasodilatação, Síndrome Metabólica, Endocrinologia.

Abstract

For many years, the greater incidence and mortality of cardiovascular (CV) diseases in males compared to females was attributed to a higher concentration of testosterone hormone in men. The dominant idea was that testosterone had negative systemic effects, which would lead to a rise of the CV risk, and therefore, the higher concentration of the hormone in men would be a key factor to explain the greater impact of CV diseases in this gender. However, there is growing evidence that suggests that low plasma levels of testosterone, rather than high, are related to a higher CV risk in men. Some studies demonstrated an association between low testosterone levels and Metabolic Syndrome (SMet), while other studies established an inverse relation between testosterone levels in men and the frequency and severity of acute coronary syndromes and stroke.

The objective of this study was to perform an extensive revision of the available bibliography concerning the relationship between low plasma testosterone levels in men and high CV risk, to determine whether there is support for the hypothesis of the hormone being a CV system protection factor.

For this study, a literature research on the internet and PUBMED databases was used. Initially, 68 articles were selected using the research term “Testosterone” and each of the following: “Cardiovascular”, “Coronary Artery Disease”, “Stroke” and “Metabolic”. Of the 68 articles, 63 were selected for analysis. The remaining articles were excluded for not having relevant information for this study.

The great majority of the studies suggest a protective effect of the hormone on male CV health. Some studies demonstrated an epidemiological association between low plasma levels of testosterone and high risk of CV diseases, like acute coronary syndromes and stroke. The proposed mechanisms for the protective effect of the hormone on CV system consist mainly on promotion of vasodilation, prevention of atherosclerosis and delay of SMet development.

The available information suggests a protective effect of the hormone against CV events in men. However, more studies are necessary to determine whether low testosterone levels are an independent CV risk factor, or if they raise CV risk in an indirect way. On the other hand, more studies are also necessary to determine what role Testosterone Replacement Therapy (TRT) could have on the prevention of CV events in men with hypogonadism. Finally, the confirmation that testosterone has a protective effect on the male CV system does not imply that the lack of the hormone is the only factor responsible for the greater impact of CV diseases in males. It is more likely that the greater incidence and mortality of CV events in men is due to a conjugation of biological, behavioral and psychosocial factors.

Keywords

Testosterone, Cardiovascular, Coronary Artery Disease, Stroke, Atherosclerosis, Vasodilation, Metabolic Syndrome, Endocrinology.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Palavras-chave.....	v
Abstract.....	vi
Keywords.....	vii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Abreviaturas.....	xi
1. Introdução.....	1
2. Metodologia.....	3
3. Resultados.....	4
3.1. Associação epidemiológica entre testosterona e doenças cardiovasculares.....	4
3.1.1. Testosterona e doença arterial coronária.....	4
3.1.2. Testosterona e acidente vascular cerebral.....	6
3.1.3. Privação androgénica e doença cardiovascular.....	8
3.2. Possíveis efeitos protetores da testosterona no sistema cardiovascular.....	9
3.2.1. Testosterona e aterosclerose.....	9
3.2.2. Testosterona e vasodilatação.....	13
3.2.3. Testosterona e Síndrome Metabólica.....	16
4. Discussão.....	21
5. Referências Bibliográficas.....	26
Anexo 1: autorização para reprodução da figura 2.....	32

Lista de Figuras

Figura 1: Modelo hipotético de aterosclerose.	10
Figura 2: Potenciais mecanismos de proteção da testosterona contra a aterosclerose.....	12

Lista de Tabelas

Tabela 1: Estudos que analisaram a relação entre níveis plasmáticos de testosterona e doença arterial coronária. 5

Tabela 2: Estudos que analisaram a relação entre níveis plasmáticos de testosterona e acidente vascular cerebral. 7

Tabela 3: Critérios para identificação da síndrome metabólica segundo a International Diabetes Federation. 17

Lista de Abreviaturas

AIT	Acidente Isquémico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BKCa	Canal de Potássio Dependente de Cálcio e Voltagem
CaP	Carcinoma da Próstata
CV	Cardiovascular
DAC	Doença Arterial Coronária
DM	Diabetes Mellitus
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i> (Hormona Estimuladora dos Folículos)
eNOS	Óxido Nítrico Sintetase Endotelial
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> (Hormona Libertadora de Gonadotropinas)
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Insuficiência Cardíaca
IDF	International Diabetes Federation
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
LH	<i>Luteinizing Hormone</i> (Hormona Luteinizante)
MIP1 α	<i>Macrophage Inflammatory Protein-Alpha</i> (Proteína Inflamatória de Macrófagos-Alfa)
MIP1B	<i>Macrophage Inflammatory Protein-Beta</i> (Proteína Inflamatória de Macrófagos-Beta)
NO	Óxido Nítrico
PCR	Proteína C Reativa
RA	Recetor Androgénico
RE	Recetor Estrogénico
SHBG	<i>Sex Hormone Binding Globulin</i> (Globulina de Ligação das Hormonas Sexuais)
SMet	Síndrome Metabólica
TI	Testosterona Livre
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral- α
TPA	Terapia de Privação Androgénica
Tt	Testosterona Total
VCAM-1	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i> (Molécula de Adesão à Célula Vascular 1)

1. Introdução

As doenças cardiovasculares (CV) são a principal causa de morte no mundo tanto no sexo masculino como no feminino, com a doença isquémica cardíaca e o acidente vascular cerebral (AVC) a representarem, respetivamente, 11,24% e 10,64% do total das mortes em 2011, segundo os dados da Organização Mundial de Saúde ⁽¹⁾. Existe no entanto uma diferença significativa entre os dois géneros, havendo uma maior morbidade e mortalidade dessas doenças no sexo masculino. As estatísticas da Organização Mundial de Saúde indicam que a mortalidade das doenças CV na Europa para o sexo masculino é de 377 por cada 100.000 habitantes, valor bastante superior à mortalidade de 256 por cada 100.000 habitantes no sexo feminino. Em Portugal, o cenário é idêntico: as doenças CV são a principal causa de morte em ambos os sexos, havendo no entanto uma mortalidade maior no sexo masculino, em todos os grupos etários ⁽²⁾.

O facto de os homens terem uma maior incidência de eventos CV do que as mulheres da mesma idade sempre levou à suposição de que a testosterona teria efeitos nocivos no sistema arterial, pelo que a maior concentração desta hormona no sexo masculino seria um fator determinante para explicar o impacto diferente que as doenças do aparelho circulatório têm nos dois géneros. No entanto, não há evidências epidemiológicas ou clínicas de que a testosterona em níveis fisiológicos nos homens tenha um papel causal no desenvolvimento das doenças CV ⁽³⁾. Antes pelo contrário, evidências crescentes mostram que níveis baixos de testosterona estão associados a um maior risco CV nos homens, sugerindo que a hormona tenha um efeito protetor contra as doenças do aparelho circulatório.

A testosterona é uma hormona esteroide, sendo o androgénio que circula em maiores concentrações no sexo masculino. A sua biossíntese começa com a libertação da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo, que vai atuar na hipófise estimulando a libertação da hormona luteinizante (LH) e da hormona estimuladora dos folículos (FSH). Estas, por sua vez, vão atuar nos testículos, estimulando as Células de Leydig a produzir testosterona, que pode também ser produzida em quantidades muito reduzidas pelas glândulas adrenais.

A testosterona pode circular no organismo humano de forma livre ou conjugada. Cerca de 60-70% circula ligada à SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*), 30% se encontra ligada à albumina, e somente 2-3% da testosterona se encontra livre na circulação, constituindo a fração biodisponível da hormona, responsável por grande parte dos seus efeitos fisiológicos ⁽⁴⁾. Nos indivíduos do sexo masculino, após o nascimento, a testosterona começa a ser produzida sensivelmente aos 10-13 anos de idade, atingindo a sua concentração máxima na idade adulta. A partir dos 40 anos, os níveis de testosterona começam a diminuir de forma gradual com o aumento da idade ⁽⁴⁻⁶⁾, sendo que essa diminuição se dá tanto na porção conjugada da hormona como na livre. Um estudo longitudinal realizado para analisar a evolução dos níveis de testosterona com o aumento da idade revelou que a partir dos 40 anos, a testosterona total

diminui aproximadamente 1,6 %/ano, enquanto a testosterona livre diminui cerca de 2-3 %/ano⁽⁶⁾.

O facto de as concentrações plasmáticas de testosterona diminuírem no sexo masculino com o aumento da idade, associado ao facto de a mortalidade por doenças CV aumentar significativamente a partir dos 45 anos, levou à hipótese de essa diminuição hormonal ser um dos fatores causais no maior impacto das doenças do aparelho circulatório no sexo masculino. Assim sendo, a testosterona que antes era vista como uma hormona potenciadora do risco CV nos homens, passou a ser encarada como um possível protetor da saúde CV, hipótese que justifica o aumento da incidência e mortalidade de doenças CV nos homens na mesma faixa etária em que os níveis plasmáticos de testosterona começam a diminuir.

O objetivo deste trabalho consistiu em fazer uma revisão aprofundada e análise de todos os estudos relevantes para o tema, e verificar se realmente pode existir uma associação entre o nível da testosterona nos homens e eventos CV. Como é de se esperar, a confirmação desta hipótese mudaria completamente a prática clínica no que toca às doenças CV, abrindo o caminho a novas abordagens preventivas e terapêuticas.

2. Metodologia

Este trabalho foi baseado em pesquisas na internet e nas bases de dados da PUBMED. Um total de 68 artigos foi inicialmente selecionado usando o termo de pesquisa “Testosterone” e cada um dos seguintes: “Cardiovascular”, “Coronary Artery Disease”, “Stroke” e “Metabolic”. Após a leitura dos resumos, 63 dos 68 artigos foram selecionados para leitura aprofundada. Os restantes artigos foram excluídos por não conterem informação relevante para o tema aqui abordado.

3. Resultados

3.1. Associação epidemiológica entre testosterona e doenças cardiovasculares

3.1.1. Testosterona e doença arterial coronária

A associação entre a testosterona e a doença arterial coronária (DAC) tem sido motivo de alguma controvérsia. Phillips et al. ⁽⁷⁾ foi um dos primeiros a propor uma relação entre a hormona e a DAC, tendo realizado um estudo transversal em 55 indivíduos do sexo masculino, que nunca tiveram enfarte agudo do miocárdio (EAM) e que iam ser submetidos a angiografia coronária. Os resultados mostraram uma correlação negativa entre os níveis de testosterona e a gravidade da DAC, isto é, os indivíduos com um maior comprometimento dos vasos coronários tinham níveis de testosterona inferiores àqueles que tinham comprometimento coronário apenas ligeiro. Esta correlação manteve-se mesmo depois de se controlar a idade e o índice de massa corporal (IMC), não sendo a causa atribuível a consumo de drogas ou a hábitos tabágicos. A análise dos resultados levou então à conclusão de que níveis baixos de testosterona poderiam ser um fator preditivo de DAC. Essa hipótese coincidiu com os resultados de outros dois estudos transversais anteriores, que de forma semelhante demonstraram que pacientes com DAC tinham níveis de testosterona significativamente mais baixos que os indivíduos dos grupos de controlo ^(8, 9).

Mais recentemente, Zhao et al. ⁽¹⁰⁾ comparou uma amostra de 201 homens Chineses com DAC a um grupo controlo de 99 indivíduos saudáveis, demonstrando também que os indivíduos doentes tinham níveis plasmáticos de testosterona mais baixos. Um estudo semelhante realizado por English et al. ⁽¹¹⁾ comparou 60 indivíduos do sexo masculino que tinham DAC confirmada por angiografia com 30 indivíduos saudáveis, demonstrando que os homens com DAC tinham níveis de androgénios significativamente mais baixos que os do grupo controlo, o que veio mais uma vez desafiar a ideia de que os níveis fisiologicamente mais elevados de testosterona no sexo masculino contribuíam para o maior risco CV quando comparado com o sexo feminino.

Os resultados de todos estes estudos de carácter transversal apontam na mesma direção, sugerindo que a testosterona em baixas concentrações associa-se à incidência e gravidade da patologia coronária nos homens, dando assim mais força à hipótese da hormona endógena ter um efeito protetor no sistema CV. No entanto, de forma controversa, os estudos acima referidos não são suportados por nenhum dos 2 estudos coorte prospetivos realizados para abordar o tema: O primeiro estudo ⁽¹²⁾ colheu e analisou amostras de sangue de 1.009 homens caucasianos, que foram seguidos durante 12 anos, após os quais se relacionaram os níveis de androgénios e

o estado de saúde CV dos dadores das respetivas amostras. A análise não encontrou nenhuma associação significativa entre os níveis de androgénios e DAC, facto que vai contra os resultados obtidos nos estudos transversais. O segundo estudo ⁽¹³⁾ recolheu amostras de sangue de 2.512 homens que foram analisadas para níveis de testosterona. O estado da saúde CV foi também determinado. Passados 5 anos após as colheitas, os homens foram novamente analisados para determinar a evolução do estado de saúde CV, não se encontrando qualquer associação entre os níveis de testosterona e doenças CV, à semelhança do primeiro estudo. Uma limitação importante de ambos os estudos prospetivos foi o facto de terem feito apenas uma determinação dos níveis androgénicos dos participantes, no início do estudo. No entanto, o numero relativamente grande das amostras estudadas, assim como o longo período de seguimento dos estudos, foram fatores de peso que levaram os investigadores a afirmar que níveis baixos de testosterona não constituem um fator de risco independente para DAC nos homens.

As informações que temos hoje referentes à relação entre testosterona e DAC são escassas e pouco aprofundadas. Não obstante os resultados dos estudos prospetivos, não podemos afirmar que a hormona definitivamente não tem nenhuma associação com patologia coronária. O mais provável é que, embora não seja um fator de risco independente para DAC, a testosterona em baixas concentrações possa ter um papel indireto ao favorecer processos de aterosclerose, inflamação e Síndrome Metabólica, ao mesmo tempo que se perde o efeito vasodilatador da hormona. Estas relações serão discutidas mais adiante.

A tabela 1 sumariza os dados dos estudos acima mencionados.

Tabela 1: Estudos que analisaram a relação entre níveis plasmáticos de testosterona e doença arterial coronária.

Autor, ano	Nº da amostra	Tipo de estudo	Resultado em estudo	Associação T/DAC
Chute, 1987 ⁽⁸⁾	146	Transversal	DAC	Negativa
Sewdarsen, 1990 ⁽⁹⁾	224	Transversal	DAC	Negativa
Phillips, 1994 ⁽⁷⁾	55	Transversal	Angiografia, DAC	Negativa
Zhao, 1998 ⁽¹⁰⁾	201	Transversal	DAC	Negativa
English, 2000 ⁽¹¹⁾	90	Transversal	Angiografia, DAC	Negativa
Barrett-Connor, 1988 ⁽¹²⁾	1.009	Prospetivo	DAC	Nula
Yarnell, 1993 ⁽¹³⁾	2.512	Prospetivo	DAC	Nula

Nº - número; T - testosterona; DAC - doença arterial coronária.

3.1.2. Testosterona e acidente vascular cerebral

Poucos estudos foram desenhados para avaliar a relação entre testosterona e o acidente vascular cerebral (AVC). Num estudo de caso-controlo, realizado em 1996 ⁽¹⁴⁾, determinou-se o nível plasmático de testosterona total (Tt) e livre (Tl), assim como de 17 β -estradiol, de 144 homens com diagnóstico de AVC isquémico agudo, e de 47 homens saudáveis que constituíram o grupo controlo. A análise dos dados revelou que tanto a Tt como a Tl estavam inversamente relacionados com a gravidade do AVC e com a mortalidade nos 6 meses pós - AVC. Por outro lado, a Tt associou-se negativamente à área de extensão do enfarte. Mais interessante ainda foi o facto de o 17 β -estradiol não ter apresentado nenhuma correlação com o AVC, sugerindo então que a testosterona afeta diretamente a sua patogénese. A relação entre os níveis baixos da hormona e o AVC pode ser explicada por um possível efeito protetor da testosterona contra o espessamento da camada íntima e média da artéria carótida comum ⁽¹⁵⁾. Esta hipótese vem de um estudo realizado em 2005, cujo objetivo era examinar o efeito que a testosterona diminuída tinha sobre o estado da carótida em homens de meia-idade com hipogonadismo clínico, tendo-se determinado que os homens que apresentavam sintomas de hipogonadismo, implicando assim níveis de testosterona abaixo do normal, tinham as camadas íntima e média da carótida comum mais espessadas. Esse resultado sugere que a testosterona em níveis fisiológicos fornece proteção contra o desenvolvimento de AVC nos homens de meia-idade, possivelmente através de mecanismos anti-inflamatórios (ver adiante).

Indo ao encontro aos resultados acima referidos, um estudo prospetivo realizado em 2009 analisou a relevância dos níveis baixos de testosterona como um fator de risco significativa para eventos cerebrovasculares em homens idosos ⁽¹⁶⁾. O estudo foi realizado em 3.443 indivíduos, com um tempo de seguimento médio de 3,5 anos. Os resultados mostraram que nos homens idosos o baixo nível plasmático de Tt foi um fator preditivo de maior incidência de AVC e de acidente isquémico transitório (AIT), mesmo depois de se controlar outros fatores envolvidos na etiologia das doenças CV.

Como se pode concluir pelos resultados acima referidos, alguns estudos epidemiológicos sugerem uma correlação entre baixos níveis de testosterona e AVC. Apesar disso, um trabalho realizado em 2013 por Costa, aluna da Universidade da Beira Interior, no âmbito da Tese de Mestrado Integrado em Medicina, forneceu resultados contraditórios ⁽¹⁷⁾. O estudo, de carácter prospetivo, foi realizado em 83 pacientes que foram internados na unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira por AVC isquémico. O objetivo foi determinar se existia uma relação entre os valores das hormonas sexuais masculinas e o AVC isquémico, assim como uma relação entre a hormona e o prognóstico funcional após o AVC. Nesse estudo, apesar de os resultados sugerirem que o AVC aterotrombótico possa estar associado a concentrações diminuídas de testosterona, não se conseguiu mostrar uma associação independente entre os níveis baixos da hormona e o desenvolvimento de AVC. Da mesma maneira, não se conseguiu estabelecer uma associação entre níveis baixos de testosterona e o prognóstico funcional pós - AVC. Assim sendo,

apesar de o número pequeno dos indivíduos estudados constituir um fator limitante, os resultados sugerem mas não confirmam que a testosterona em concentrações baixas está associada a AVC nos homens.

Os estudos sobre a relação entre testosterona e AVC são escassos, não sendo possível ainda chegar a uma conclusão definitiva. No entanto é possível que níveis baixos de testosterona, assim como no caso da DAC, possam estar envolvidos de forma indireta no desenvolvimento do AVC. Por outro lado, existe a possibilidade de os níveis baixos de testosterona serem uma consequência do AVC, devido ao stress provocado pela patologia, havendo evidências de que condições stressantes como o traumatismo craneoencefálico, o enfarte agudo do miocárdio e a cirurgia possam diminuir a concentração de testosterona nos homens a partir das primeiras 24h após o evento causador de stress ⁽¹⁸⁾. As informações dos estudos disponíveis estão resumidas na tabela 2.

Tabela 2: Estudos que analisaram a relação entre níveis plasmáticos de testosterona e acidente vascular cerebral.

Autor, ano	Nº da amostra	Tipo de estudo	Resultado
Jeppesen, 1996 ⁽¹⁴⁾	144	Transversal	Tt e Tl tiveram correlação inversa significativa com AVC e mortalidade nos 6 meses pós-AVC.
Makinen, 2005 ⁽¹⁵⁾	96	Transversal	Aumento da camada íntima e média da carótida comum em homens com diminuição de testosterona.
Yeap, 2009 ⁽¹⁶⁾	3.443	Prospetivo	Diminuição de testosterona foi um fator preditivo de aumento da incidência de AVC e AIT em homens idosos.
Costa, 2013 ⁽¹⁷⁾	83	Prospetivo	Sugere-se associação de AVC e diminuição de testosterona, mas não se demonstrou associação independente entre testosterona baixa e AVC ou prognóstico funcional pós-AVC.

Nº - número; Tt - testosterona total; Tl - testosterona livre; AVC - acidente vascular cerebral; AIT - acidente isquêmico transitório.

3.1.3. Privação androgénica e doença cardiovascular

Outra fonte de informações relevantes para o assunto é o estudo de pacientes com hipogonadismo secundário a terapia de privação androgénica (TPA), no sentido de se determinar até que ponto esta terapia afeta a saúde CV dos pacientes. Uma das principais situações em que se recomenda a TPA nos homens é o carcinoma da próstata (CaP), uma das neoplasias mais comuns no sexo masculino. Sendo que o tecido prostático é um dos alvos da ação dos androgénios, a TPA é uma das abordagens indicadas na patologia oncológica local e metastática.

Existem evidências que sugerem que a TPA está associada a um aumento da morbidade e mortalidade CV nos homens. Um estudo observacional realizado em 37.443 homens com diagnóstico de CaP local ou metastático, tratados com agonistas de GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*), teve como objetivo determinar o efeito da TPA na saúde CV dos pacientes ⁽¹⁹⁾. A análise dos dados demonstrou que nos homens tratados com agonistas da GnRH, a TPA teve associação estatisticamente significativa com o aumento do risco de desenvolver diabetes mellitus (DM), DAC, EAM e AVC, sugerindo uma associação entre TPA e doenças CV. No mesmo sentido, um estudo observacional retrospectivo que utilizou os dados da CaPSURE (*The Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*) ⁽²⁰⁾ demonstrou que os homens com idade igual ou superior a 65 anos que foram tratados com TPA juntamente com prostatectomia radical tinham uma incidência de morte CV aos 5 anos de 5,5 %, enquanto os homens que foram tratados só com prostatectomia tinham uma incidência de 2,0%. Esta proporção manteve-se nos pacientes mais novos, sendo que os que foram tratados com TPA tiveram uma incidência de morte CV de 3,6% em oposição aos pacientes com prostatectomia sem TPA que tiveram uma incidência de 1,2%. Esses resultados, após o controlo para a idade e fatores de risco CV, demonstraram uma associação estatisticamente significativa entre TPA e morte por causas CV em homens submetidos a prostatectomia. Mais evidências foram fornecidas por um estudo coorte que englobou 22.816 homens com CaP recentemente diagnosticado, após aplicar os critérios de exclusão, sendo um deles a ocorrência de doença CV nos 12 meses anteriores ⁽²¹⁾. Depois de um seguimento de 5 anos após o diagnóstico, a análise dos dados revelou que os homens que estavam submetidos a TPA com duração de 1 ano ou mais tinham um risco de morbidade cardiovascular grave 20% superior aos homens em condições semelhantes mas sem TPA, demonstrando também uma associação significativa entre a privação androgénica e a morbidade CV. Recentemente, um estudo coorte ⁽²²⁾ foi realizado em 31.571 homens dinamarqueses com diagnóstico de CaP, tendo por objetivo investigar a associação entre TPA e o risco de EAM e AVC. O tempo médio de seguimento foi de 3,3 anos. Tendo-se controlado fatores como a idade, o estágio do CaP e outras comorbidades existentes, a comparação dos indivíduos submetidos a TPA com aqueles que não estavam sob essa terapia demonstrou que os primeiros tinham um aumento do risco de desenvolver EAM e AVC. Este estudo é apoiado por Azoulay et al. ⁽²³⁾ que levou a cabo um estudo coorte em 22.310 pacientes com CaP, com um

tempo médio de seguimento de 3,9 anos, tendo os resultados demonstrado uma associação entre TPA e AVC/AIT.

No entanto, nem todos os estudos demonstram uma associação clara entre TPA e eventos CV. Num estudo coorte realizado em 19.079 indivíduos com 66 anos de idade ou mais, com um tempo de seguimento médio de 6,5 anos, determinou-se que os homens submetidos a TPA contínua por 6 meses ou mais tinham maior risco de desenvolver DM, mas não se verificou qualquer associação entre a terapia e EAM ⁽²⁴⁾. Por outro lado, o estudo prospectivo de Efstathiou et al. ⁽²⁵⁾ feito em 1.554 homens com uma duração média de 8,1 anos chegou à conclusão de que a terapia de longa duração com agonistas da GnRH não está associada a um aumento da mortalidade CV em homens com CaP local avançado. Finalmente, um estudo prospectivo de 5 anos foi feito para determinar a relação entre TPA e AVC, tendo por base os dados de 365 homens com CaP ⁽²⁶⁾. O estudo não encontrou diferenças entre o grupo de pacientes com CaP submetido a TPA e o grupo que não estava a receber essa terapia, sugerindo que a privação androgénica não está significativamente associada ao AVC.

3.2. Possíveis efeitos protetores da testosterona no sistema cardiovascular

3.2.1. Testosterona e aterosclerose

Um dos efeitos mais importantes da testosterona no sistema CV recai sobre o processo da aterosclerose, que constitui uma das principais causas de DAC e AVC no mundo. Este processo ocorre como uma resposta inflamatória e fibroproliferativa do endotélio vascular a vários tipos de lesão que podem ser condicionadas por fatores como dislipidémia, hipertensão arterial, tabagismo e até mesmo agentes infecciosos ^(27, 28). A etapa inicial no processo da aterogénese consiste na acumulação de colesterol na superfície interna da parede arterial, tendo como consequência uma expressão de moléculas de adesão e quimiocinas por parte das células endoteliais ^(27, 28). As moléculas de adesão, juntamente com as quimiocinas, vão permitir que monócitos e macrófagos possam penetrar na parede arterial, onde vão produzir uma grande variedade de citocinas inflamatórias. Estas últimas, juntamente com o colesterol LDL, vão promover uma maior expressão das moléculas de adesão e uma amplificação da produção das citocinas por parte dos macrófagos. A figura 1 representa um modelo hipotético da aterosclerose, ilustrando a participação de vários tipos de células e substâncias inflamatórias no desenvolvimento e progressão da placa aterosclerótica.

A placa de aterosclerose é constituída por um núcleo central de lípidos, que é delimitado do lúmen vascular por uma capa de tecido conectivo, que estabiliza a placa, formada por colagénio que é produzido pelas células musculares lisas que migram para a placa. A estabilidade da capa,

por sua vez, é afetada por um estado de inflamação crônica: um estudo sugeriu que linfócitos localizados dentro da placa produzem interferon gama, que tem um efeito inibitório na proliferação das células musculares lisas, limitando a produção de colagénio, o que consequentemente diminui a estabilidade da capa ⁽²⁹⁾. Por outro lado, a presença de metaloproteinasas dentro da placa (gelatinases e colagenases), cuja ação é estimulada pelas citocinas interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) produzidas pelos macrófagos, pode contribuir para uma maior instabilidade da placa ⁽³⁰⁾. Finalmente, os macrófagos têm a capacidade de induzir diretamente a apoptose das células musculares lisas presentes na capa, contribuindo ainda mais para diminuir a estabilidade da placa aterosclerótica ⁽³¹⁾. Todos estes mecanismos que enfraquecem a placa aumentam a probabilidade de rotura da mesma, acarretando um risco de libertação do conteúdo do centro lipídico da placa para a circulação sanguínea e consequente oclusão de uma artéria de menor calibre. Este processo ateroembólico é responsável por grande parte dos síndromes coronários agudos e AVC.

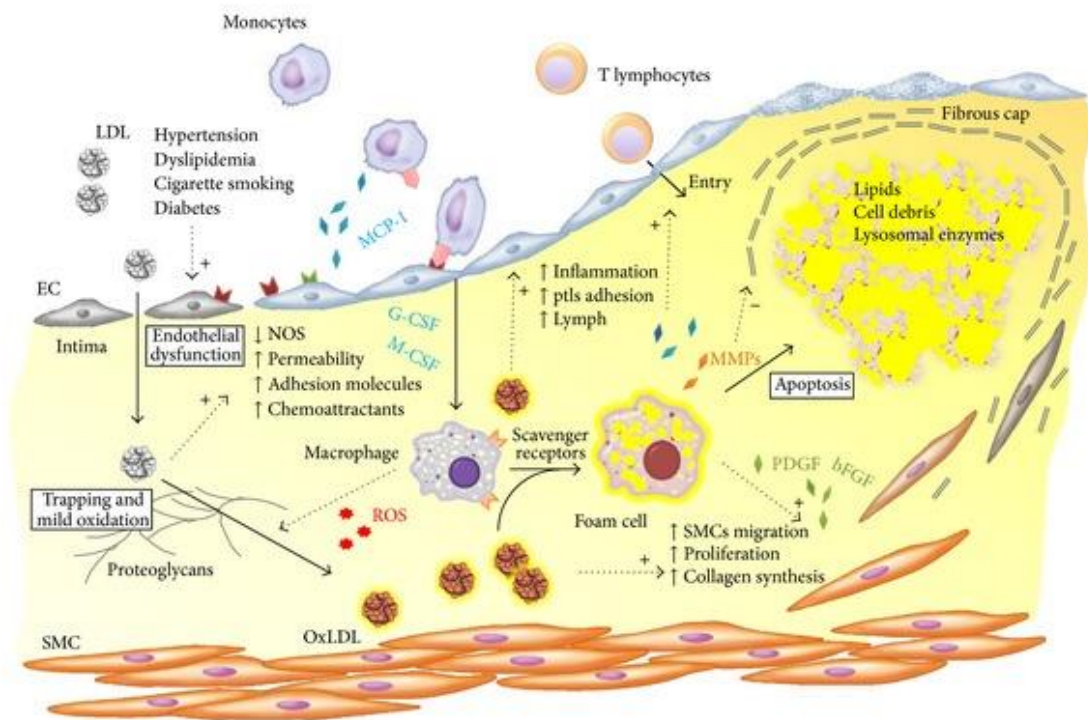


Figura 1: Modelo hipotético de aterosclerose, intimamente relacionado com processos inflamatórios. O estado inflamatório estimula a ação de metaloproteinasas, que fragilizam a capa de tecido conectivo, ao mesmo tempo que induz à apoptose das células musculares lisas, levando à instabilidade da placa aterosclerótica (EC - endothelial cells; SMC - smooth muscle cells; OxLDL - oxidized LDL; ROS - reactive oxygen species; MCP-1 - monocyte chemoattractant protein-1; G-CSF - granulocyte colony stimulating factor; M-CSF - macrophage colony stimulating factor; MMP - matrix metalloproteinase). Maiolino et al. ⁽²⁸⁾, reprodução autorizada pelo sistema *open access*.

Os processos inflamatórios desempenham um papel importante tanto no início e progressão da aterogénese como nas suas complicações, como o EAM e AVC. Assim sendo, é legítimo pensar que mecanismos anti-inflamatórios poderão ser benéficos quer no atraso da progressão da aterosclerose quer na prevenção das suas complicações. Neste contexto, ainda não existem estudos feitos especificamente para determinar o efeito dos androgénios no processo da aterosclerose. No entanto, vários estudos sugerem que a testosterona poderá ter um efeito anti-inflamatório. Um estudo foi feito para investigar o efeito de hormonas sexuais na produção das interleucinas IL-1 e IL-6 pelos monócitos *in vitro*, sendo duas citocinas inflamatórias consideradas relevantes na patogenia da artrite reumatoide. O estudo determinou que a testosterona tem a capacidade de inibir a secreção de IL-1, mas não de IL-6, quer em pacientes saudáveis quer naqueles com artrite reumatoide ⁽³²⁾. Por outro lado, um estudo recente demonstrou que a testosterona inibe a expressão de VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Protein 1*, molécula de adesão que promove a migração de leucócitos para a placa aterosclerótica) no endotélio aórtico ⁽³³⁾. O mecanismo proposto para este efeito foi a inibição do TNF- α pela testosterona, sugerindo que a hormona tem um efeito anti-inflamatório que atrasa o desenvolvimento da aterosclerose. Recentemente, o estudo desenvolvido por Bobjer et al. ⁽³⁴⁾ teve como objetivo analisar a relação entre níveis baixos de testosterona e o perfil inflamatório em indivíduos jovens do sexo masculino. Os participantes no estudo foram aleatoriamente selecionados a partir de um estudo que já estava a decorrer sobre infertilidade masculina, tendo uma idade média de 37 anos. A análise dos resultados demonstrou que em homens jovens, sem evidências de outras patologias, a baixa concentração plasmática de testosterona está significativamente associada a níveis elevados de marcadores inflamatórios, nomeadamente a “*Macrophage Inflammatory Protein 1-Alpha*” (MIP1 α), a “*Macrophage Inflammatory Protein 1-Beta*” (MIP1 β) e a TNF- α . Por outro lado, não se observou nenhuma associação entre os níveis de estradiol e os marcadores inflamatórios. Estes dados sugerem que baixas concentrações de testosterona em homens jovens podem originar um estado pró-inflamatório, que por sua vez poderá participar na fisiopatologia das doenças CV.

Outro estudo demonstrou que homens de meia-idade com hipogonadismo sintomático (diminuição da libido, impotência) tinham um aumento da espessura das camadas íntima-média da carótida, o que constitui um marcador de aterosclerose subclínica. Os níveis de testosterona tiveram uma correlação negativa com a espessura da íntima-média, após o controlo dos fatores de risco CV. Estes resultados sugerem que a testosterona em níveis fisiológicos poderá ter um efeito protetor contra a aterosclerose, através de mecanismos que tanto podem ser anti-inflamatórios como de estabilização da placa aterosclerótica ⁽¹⁵⁾. No mesmo sentido, outro estudo encontrou uma associação inversa e independente entre os níveis de testosterona endógena e a presença de placas de aterosclerose calcificadas na aorta em homens, reforçando a hipótese de um efeito protetor da hormona contra a aterogénese ⁽³⁵⁾.

O esquema apresentado na figura 3, elaborado por Jones ⁽³⁶⁾, demonstra os potenciais mecanismos através dos quais a testosterona endógena poderá proteger contra a aterosclerose,

sendo que a diminuição de citocinas pró-inflamatórias e de moléculas de adesão são alguns dos principais mecanismos apontados. Outros mecanismos também ilustrados, nomeadamente a vasodilatação e a diminuição da resistência à insulina, serão abordados posteriormente.

Estudos levados a cabo em animais também forneceram resultados sugestivos. Numa experiência realizada em coelhos do sexo masculino, procedeu-se à lesão endotelial na aorta e colheita subsequente de células aórticas 3 semanas após a lesão. As células colhidas foram divididas em 2 grupos de cultura, sendo que num grupo aplicou-se testosterona em concentrações fisiológicas para os coelhos e no outro não se aplicou nada. Os resultados demonstraram que no grupo tratado com testosterona houve uma redução significativa da espessura íntima/média comparativamente com o grupo sem testosterona. Relatou-se também um aumento em 50% na expressão do recetor androgénico (RA) nas células tratadas com a hormona. Estes resultados, para além de sugerirem que a testosterona tem um efeito protetor contra a aterogénese, sugerem também que esse efeito poderá ser mediado pelo RA ⁽³⁷⁾.

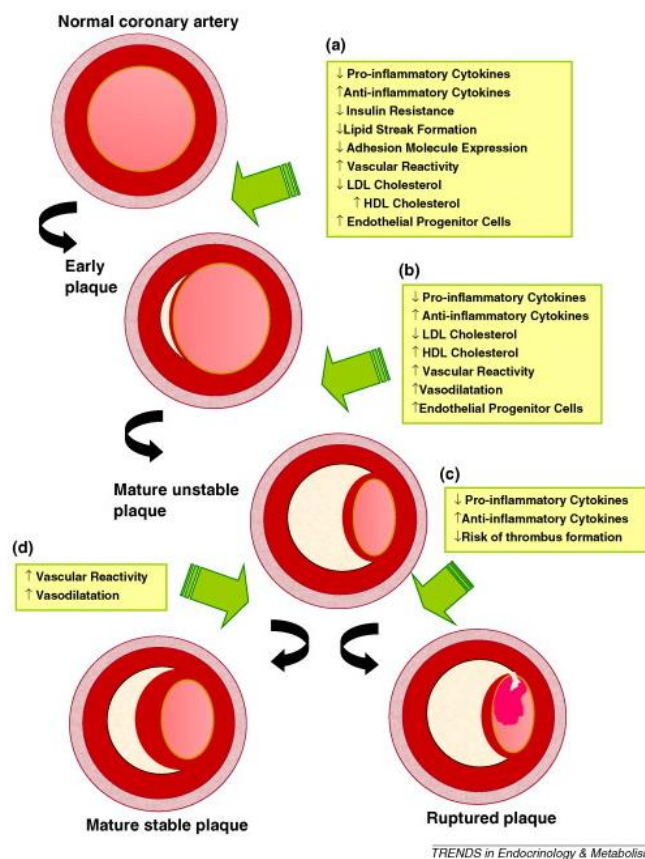


Figura 2: Potenciais mecanismos de proteção da testosterona contra a aterosclerose. Jones ⁽³⁶⁾. Reprodução autorizada (Anexo 1).

Outro estudo realizado em coelhos foi levado a cabo por Alexandersen et al. ⁽³⁸⁾. Nesse estudo, 80 coelhos selecionados aleatoriamente foram submetidos a castração bilateral, enquanto que 20 foram submetidos a uma operação simulada (*sham operation*). Os animais castrados foram divididos em 4 grupos, sendo que 3 receberam diferentes tipos de androgénios em diferentes posologias, tendo o 4º grupo recebido um placebo. Por fim, o grupo submetido à operação simulada não recebeu nenhum tratamento hormonal. Todos os coelhos, quer os castrados quer os que receberam a operação simulada, foram submetidos a uma dieta rica em colesterol por um período de 30 semanas. O primeiro resultado de grande importância foi que a castração bilateral resultou num aumento de quase 100% da aterosclerose aórtica, quando comparada com a operação simulada, sugerindo assim que a testosterona fisiológica nos coelhos tem um forte efeito anti-aterogénico. Outro achado central do estudo foi de que todas as formas de androgénios administradas inibiram de forma significativa a aterosclerose aórtica quando comparadas com o placebo. A forma de administração do androgénio teve alguma relevância, uma vez que a testosterona intramuscular demonstrou ser mais eficaz na inibição da aterosclerose do que as formas de administração oral. Por outro lado, e contrariando os resultados obtidos no estudo realizado em coelhos mencionado anteriormente ⁽³⁷⁾, o presente estudo não encontrou diferenças significativas nos níveis do RA entre os diferentes grupos, facto que nos leva a pensar que o RA não tem um papel tão preponderante na prevenção da aterogénese. Outro resultado ainda mais interessante foi que a testosterona na preparação intramuscular levou a uma diminuição dos níveis do recetor estrogénico (RE) na aorta. Para explicar este resultado, os autores deste estudo mencionaram um trabalho que demonstrou que a utilização crónica de estrogénios pode diminuir os níveis citoplasmáticos do RE ⁽³⁹⁾. Assim sendo, os autores sugeriram que a conversão da testosterona em estrogénios pela aromatase poderá ter algum papel na terapia com androgénios para prevenção da aterosclerose.

3.2.2. Testosterona e vasodilatação

Outra área que tem recebido atenção no estudo dos efeitos protetores da testosterona no sistema CV consiste no possível efeito vasodilatador da hormona. Alguns estudos têm sugerido que a testosterona tem um papel na regulação do tónus arterial coronário, exercendo assim um potencial efeito benéfico nos casos de EAM. Um desses estudos ⁽⁴⁰⁾ foi realizado em 18 indivíduos do sexo masculino, todos com DAC comprovada por estudos angiográficos evidenciando estenose das artérias coronárias superior a 70%. Após a interrupção de todos os fármacos que estavam a tomar para patologia cardíaca, os pacientes foram submetidos a 2 testes de exercício físico realizados com 2 dias de intervalo. Um grupo foi aleatoriamente selecionado para receber testosterona intravenosa (2,5 mg) 30 minutos antes dos testes, enquanto o outro grupo recebeu um placebo. A análise dos resultados após os testes de exercício físico demonstrou que a administração de testosterona reduziu a isquémia induzida pelo exercício nos homens com DAC, com evidências a sugerir que este efeito é mediado pela

vasodilatação das artérias coronárias. Apesar de todos os pacientes que receberam testosterona terem obtido melhores resultados após o exercício, aqueles que beneficiaram mais da administração da hormona foram os pacientes que tinham níveis basais mais baixos de testosterona. O facto de os níveis plasmáticos de estradiol terem permanecido inalterados após a administração de testosterona sugere que o efeito vasodilatador da hormona seja através de um mecanismo direto, em vez de ser dependente da conversão pela aromatase.

Outro estudo realizado em humanos ⁽⁴¹⁾ teve como objetivo analisar o efeito da administração aguda de testosterona em homens com insuficiência cardíaca (IC). Para tal, 12 pacientes do sexo masculino com IC comprovada foram aleatoriamente divididos em 2 grupos, sendo que o primeiro grupo seria submetido a um tratamento com testosterona via oral, enquanto o outro iria tomar um placebo pela mesma via de administração. Todos os pacientes começaram a suspender os fármacos prescritos para a IC 72 horas antes do início do estudo. A testosterona e o placebo foram administrados durante 2 dias, sendo que após a administração os parâmetros hemodinâmicos foram monitorizados durante 6 horas. A comparação dos resultados permitiu demonstrar que a administração aguda de testosterona aumenta o débito cardíaco em homens com IC, quando comparada com o placebo. Este dado, quando associado ao facto de os pacientes submetidos a tratamento com testosterona terem evidenciado uma redução da resistência vascular sistémica comparativamente aos pacientes com placebo, sugere que o aumento do débito cardíaco se deveu a um efeito vasodilatador da testosterona no sistema arterial. O efeito máximo do tratamento com testosterona no aumento do débito cardíaco e na redução da resistência vascular sistémica se observou aos 180 minutos após a administração da hormona, período que coincidiu com o pico máximo da concentração de Tl no plasma. À semelhança do estudo acima referido, nesta análise os indivíduos que exibiram a maior taxa de resposta à administração da hormona foram aqueles que tinham níveis basais de Tl mais baixos.

O estudo desenvolvido por Yu et al. ⁽⁴²⁾ teve como objetivo tentar encontrar um mecanismo de ação para o efeito vasodilatador da testosterona. A hipótese sugerida para a investigação foi de que a testosterona poderia estimular a produção de óxido nítrico (NO) e, consequentemente, promover a vasodilatação. O método utilizado pelos investigadores para testar essa hipótese foi através da administração de testosterona em células endoteliais da aorta humana mantidas num meio apropriado de preservação. Os resultados desta experiência demonstraram que a testosterona em concentrações fisiológicas produziu uma fosforilação e ativação da óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), provocando assim um aumento rápido na produção do NO. O estudo teve também como objetivo analisar o papel do RA neste mecanismo. Para tal, administrou-se um antagonista do RA (nilutamida) antes do tratamento com testosterona, e verificou-se que o efeito vasodilatador da testosterona foi completamente inibido. Por outro lado, o pré-tratamento das células com um inibidor da aromatase não provocou qualquer alteração na ativação do eNOS mediada pela testosterona; no mesmo sentido, a 5 α -dihidrotestosterona, um androgénio que não pode ser convertido pela aromatase,

também estimulou a fosforilação e ativação do eNOS. Os resultados deste estudo sugerem então que o efeito vasodilatador da testosterona poderá ser mediado, pelo menos em parte, por uma estimulação da produção de NO local, através da ativação da eNOS. Por outro lado, este efeito parece ser dependente do RA, como demonstrado pela diminuição da produção de NO após o tratamento com a nilutamida. Por fim, o papel do RE parece ser pouco relevante neste mecanismo, uma vez que o tratamento com um inibidor da aromatase antes da administração de testosterona não provocou nenhuma alteração na produção de NO, o mesmo tendo-se verificado após a administração de um androgénio não conversível pela aromatase.

A vasodilatação mediada pela testosterona também foi estudada em animais. Esse efeito foi observado por Jones et al. ⁽⁴³⁾ em ratos, e foi sugerido um possível mecanismo de ação, diferente da ativação do eNOS relatado no estudo acima referido. Os investigadores tiveram como objetivo analisar o efeito vasodilatador da testosterona na circulação pulmonar, assim como tentar encontrar um mecanismo de ação potencial para tal efeito. Os resultados demonstraram que a testosterona tem a capacidade de provocar vasodilatação na circulação pulmonar dos ratos, sendo esse efeito independente do RA. Os argumentos que os investigadores utilizaram para afirmar que tal efeito vasodilatador não foi mediado pelo RA foram que a vasodilatação ocorreu em segundos após a administração de testosterona (ao contrário dos efeitos mediados pelos recetores nucleares, como é o caso do RA, que demoram mais tempo a ocorrer); por outro lado, a administração do antagonista do RA flutamida não provocou qualquer inibição da vasodilatação mediada pela testosterona, sugerindo assim não haver envolvimento do RA neste mecanismo. Os resultados deste estudo sugeriram também que a vasodilatação pulmonar provocada pela testosterona não envolveu a produção de NO, uma vez que a administração de um inibidor da NO sintetase não provocou uma diminuição da dilatação arterial. O envolvimento da aromatase neste processo também foi excluído, tal como demonstrado pelo facto de o efeito vasodilatador da testosterona não ser afetado pela inibição da aromatase. O mecanismo sugerido pelos autores do estudo para a vasodilatação pulmonar foi um efeito antagonista da testosterona nos canais de cálcio dependentes de voltagem. Outro estudo, desta vez realizado em suínos, teve como objetivo analisar o efeito da testosterona nas artérias coronárias desses animais *in vitro* ⁽⁴⁴⁾. Os investigadores conseguiram demonstrar uma dilatação das artérias coronárias suínas mediada pela testosterona, efeito que também foi observado após a administração de um androgénio não conversível pela aromatase (dihidrotestosterona), sugerindo assim que os estrogénios não são necessários neste mecanismo. Por outro lado, concentrações fisiológicas de potássio foram necessárias para que as artérias coronárias suínas dilatassem em resposta à testosterona, facto que levou os investigadores a colocar a hipótese do envolvimento de canais de potássio no mecanismo de vasodilatação. Análises mais aprofundadas apontaram o canal de potássio dependente de cálcio e de voltagem (BKCa) como o provável interveniente no processo; subsequentemente foi confirmada a participação desse canal ao se constatar que a dilatação provocada pela testosterona diminuía em 84% após a administração de um antagonista altamente específico do canal BKCa. Por fim, o estudo realizado por Chou et al. ⁽⁴⁵⁾ observou o efeito da administração

aguda de testosterona nas artérias coronárias caninas *in vivo*. Para tal, procedeu-se à administração de testosterona intra-coronária a 10 cães (5 masculinos e 5 femininos) anestesiados, tendo-se observado que a testosterona produziu uma vasodilatação significativa, sendo um efeito que foi independente do sexo. A administração de um inibidor específico do RE não afetou a vasodilatação coronária mediada pela testosterona, sugerindo que a conversão pela aromatase não seja uma etapa necessária para o efeito vasodilatador da hormona. Por outro lado, a inibição da síntese de NO levou a uma atenuação da vasodilatação provocada pela testosterona, dado que sugere que o efeito vasodilatador é, pelo menos em parte, dependente da produção de NO, apoiando os resultados encontrados por Yu et al. ⁽⁴²⁾ no estudo *in vitro* realizado em células endoteliais da aorta humana.

Todos os estudos acima referidos relataram uma vasodilatação arterial provocada pela administração de testosterona. No entanto, são perceptíveis diferenças quanto ao mecanismo proposto pelos vários estudos para o efeito vasodilatador que a hormona tem a nível coronário. Uma explicação para resultados tão variáveis poderá ser a fisiologia diferente dos humanos comparativamente aos animais. Por outro lado, é possível que os meios *in vivo* e *in vitro* dos diferentes estudos possam ter condicionado os mecanismos mais preponderantes para o efeito vasodilatador da testosterona. Por último, é também possível que a vasodilatação causada pela testosterona possa envolver mais do que um mecanismo. Assim sendo, justificam-se novos estudos com o objetivo específico de identificar o mecanismo molecular através do qual a testosterona medeia a vasodilatação coronária.

3.2.3. Testosterona e Síndrome Metabólica

A relação entre os níveis de testosterona e a Síndrome Metabólica (SMet) tem sido um tema de debate e investigação. Hoje em dia está bem estabelecido que a SMet se caracteriza por um conjunto de critérios, sendo os principais a obesidade, a resistência à insulina, a dislipidémia e a hipertensão arterial (HTA), que, para além de serem essenciais na definição da SMet, constituem também fatores de risco para doenças CV, assim como fatores preditores de desenvolvimento de diabetes mellitus (DM). No entanto, ainda não se encontrou um consenso claro quanto aos parâmetros para identificação dos fatores definidores da SMet. Nesse sentido, a *International Diabetes Federation* (IDF) publicou em 2006 um conjunto de recomendações com o objetivo de fornecer indicações claras e objetivas para auxiliar os profissionais de saúde a identificar a SMet ⁽⁴⁶⁾. Os critérios definidos pela IDF estão apresentados na tabela 3.

Por outro lado, para além dos quatro principais critérios para identificação da SMet (obesidade, resistência à insulina, dislipidémia e HTA), a IDF também identificou dois outros fatores de grande importância que podem contribuir para esta síndrome e suas consequências, e que devem ser pesquisados pelos profissionais de saúde. O primeiro fator, um estado pró-inflamatório, foi introduzido nesta lista pela IDF com base em evidências que mostram uma

possível associação entre o estado pró-inflamatório e a SMet. Estas evidências são descritas no trabalho desenvolvido por Yudkin ⁽⁴⁷⁾, que chegou à conclusão de que a obesidade, fator central para identificação da SMet, poderá estar associada a um estado pró-inflamatório, em consequência da produção de citocinas inflamatórias pelos adipócitos. Estas citocinas, por sua vez, poderão contribuir para os restantes componentes da SMet, principalmente a resistência à insulina, aumentando assim o risco de patologia CV. Com base nestes achados, a IDF considerou ser importante investigar a presença de um estado pró-inflamatório em pacientes suspeitos de terem SMet. O segundo fator introduzido pela IDF, um estado pró-trombótico, foi justificado pelas evidências encontradas no estudo de Devaraj et al. ⁽⁴⁸⁾, que demonstrou uma associação entre os componentes da SMet com distúrbios da coagulação, principalmente uma elevação dos níveis de inibidor do ativador do plasminogénio 1, que se traduz num estado de hipercoagulação, aumentando desta forma o risco de doenças CV.

Tabela 3: Critérios para identificação da síndrome metabólica segundo a International Diabetes Federation ⁽⁴⁶⁾.

Critério	Descrição
Obesidade central	Circunferência da cintura, específica para a etnia, juntamente com dois dos fatores que se seguem:
Triglicerídeos elevados	≥ 1.7 mmol/l (150 mg/dl)
Colesterol HDL diminuído	Ou tratamento específico para esta anomalia nos lípidos < 1.03 mmol/l (40 mg/dl) em homens < 1.29 mmol/l (50 mg/dl) em mulheres
Pressão sanguínea elevada	Ou tratamento específico para esta anomalia nos lípidos Sistólica: ≥ 130 mmHg Ou Diastólica: ≥ 85 mmHg Ou tratamento de HTA diagnosticada previamente
Elevação da glicose plasmática em jejum	Glicose plasmática em jejum ≥ 5.6 mmol/l (100 mg/dl) Ou DM 2 diagnosticada previamente Se > 5.6 mmol/l ou 100 mg/dl, a prova de tolerância à glicose oral é recomendada mas não é necessária para definir a presença desta síndrome

HTA - hipertensão arterial; DM 2 - diabetes mellitus tipo 2.

A identificação da SMet num paciente tem importantes implicações a nível da sua saúde CV. Um estudo prospetivo, com 11 anos de duração realizado numa população de 615 homens e 749 mulheres, com idades compreendidas entre os 50 e 75 anos de idade e sem antecedentes

de patologia CV ⁽⁴⁹⁾, demonstrou que a presença de SMet, independentemente dos critérios utilizados para a sua definição, está associada a um aumento no risco de patologia CV fatal e não fatal tanto em homens como em mulheres. Da mesma forma, outro estudo prospectivo realizado por Wilson et al. ⁽⁵⁰⁾, numa população de 1.549 homens e 1.774 mulheres, com uma duração de 8 anos, demonstrou que a SMet está associada a um aumento do risco de DM 2 em ambos os sexos e a um aumento do risco de doenças CV nos homens, tendo sido responsável por 33% das patologias CV nos homens e metade dos casos de DM 2 durante os 8 anos de estudo. Já o estudo realizado por Butler et al. ⁽⁵¹⁾ teve como objetivo estudar o efeito da SMet na saúde CV dos idosos, tendo abrangido 1.473 homens e 1.562 mulheres, com uma duração de 6 anos. Os resultados demonstraram que indivíduos idosos com SMet têm um risco aumentado de EAM e IC, tendo os autores do estudo recomendado tratamento para todos os pacientes com SMet identificada, independentemente da idade. Por fim, o estudo realizado por Boden-Alaba et al. ⁽⁵²⁾ demonstrou que a SMet é um importante fator de risco para AVC isquémico, sugerindo também que o tratamento da SMet poderia reduzir a incidência do AVC em 19%.

Sabendo que a SMet condiciona um aumento do risco de eventos CV, faz todo o sentido tentar encontrar formas de prevenir ou retardar o aparecimento desta síndrome, assim como as suas consequências. Nesse sentido, a relação entre testosterona e a SMet tem sido alvo de alguma curiosidade, uma vez que esta síndrome tem sido associada ao hipogonadismo masculino. Kupelian et al. ⁽⁵³⁾ publicou uma análise em 2006 em que se estudou a relação entre o nível de testosterona e o aparecimento da SMet em indivíduos do sexo masculino. A análise demonstrou que níveis baixos de SHBG, assim como níveis baixos de Tt ou a presença de hipogonadismo clínico estão associados a um risco aumentado de desenvolvimento de SMet em homens de meia-idade. Estes resultados sugerem que a deteção precoce de baixas concentrações de Tt ou de manifestações de hipogonadismo em homens (diminuição da libido, impotência sexual) poderá permitir uma atuação atempada para impedir o desenvolvimento da SMet, diminuindo assim o risco de doenças CV a ela associadas. Estas evidências foram reforçadas dois anos depois pelos mesmos autores em outro estudo, no qual demonstraram também que a associação entre baixos níveis de testosterona e a SMet se verifica em homens de todas as raças e grupos étnicos ⁽⁵⁴⁾. Os achados destes estudos são muito semelhantes aos resultados de um estudo prospectivo com 11 anos de duração, realizado por Laaksonen et al. ⁽⁵⁵⁾ em 702 homens de meia-idade que não apresentavam evidências de DM ou SMet no início do estudo. Os resultados deste estudo também demonstraram que níveis baixos de Tt ou de SHBG são fatores que permitem prever o desenvolvimento de SMet e DM em homens de meia-idade, sugerindo eles também que sintomas de hipogonadismo masculino poderão representar marcadores precoces de futura patologia CV. Por fim, um dado curioso foi apresentado pelo estudo de Chubb et al. ⁽⁵⁶⁾, em que se analisou a contribuição relativa de níveis baixos de SHBG ou Tt para o risco de desenvolvimento de SMet em homens idosos. A conclusão do estudo foi que a associação entre níveis baixos de SHBG e SMet é mais significativa do que a associação da síndrome com níveis baixos de Tt em homens idosos. No entanto, o significado desse

resultado não foi claro, uma vez que não existem estudos realizados com o objetivo de analisar os efeitos da administração da SHBG na saúde CV de homens idosos.

Mais dados sobre a relação entre testosterona e SMet podem ser obtidos a partir de ensaios clínicos. La Vignera et al. ⁽⁵⁷⁾ desenvolveram um trabalho com duração de 1 ano em 60 homens que tinham SMet e hipogonadismo de início tardio, em que se pretendia avaliar a eficácia do tratamento convencional usado nesses pacientes, como anti hipertensores e agentes sensibilizadores da insulina, quando usados juntamente com a terapia de reposição hormonal. No final do estudo constatou-se que os pacientes tratados com testosterona tiveram uma melhor taxa de resposta aos outros fármacos convencionais, em comparação com os pacientes que receberam somente a terapia convencional sem testosterona. Este resultado sugere que, no momento em que a SMet é diagnosticada num indivíduo do sexo masculino, poderá ser benéfico determinar o nível plasmático de testosterona, uma vez que em pacientes com esses níveis reduzidos a resposta aos fármacos convencionais poderá ser melhorada com a administração concomitante da hormona. Já o estudo desenvolvido por Aversa et al. ⁽⁵⁸⁾ teve como objetivo analisar a eficácia e a segurança do tratamento com testosterona em pacientes do sexo masculino com hipogonadismo e SMet. Para o efeito, 52 pacientes com essas condições foram selecionados e aleatoriamente divididos em 3 grupos, sendo que o primeiro foi tratado com testosterona oral, o segundo foi tratado com testosterona intra-muscular e o terceiro foi submetido a um placebo. A duração do estudo foi também de 1 ano. Os resultados demonstraram que a testosterona intra-muscular foi capaz de aumentar os níveis plasmáticos de Tt e Tl, tendo sido também capaz de melhorar os parâmetros da SMet, principalmente a circunferência da cintura e a massa adiposa. Outro dado importante do estudo se prende com o facto de o tratamento com testosterona intra-muscular ter sido seguro durante os 12 meses de estudo, não tendo ocorrido nenhum evento adverso relevante. Por fim, um ensaio clínico realizado em 184 homens com hipogonadismo e SMet teve como objetivo analisar os efeitos da normalização dos níveis plasmáticos da testosterona (através de testosterona intra-muscular) nos componentes da SMet ⁽⁵⁹⁾. Depois de 30 semanas de estudo, os investigadores concluíram que em homens com hipogonadismo e SMet, a reposição dos níveis plasmáticos de testosterona para valores fisiológicos teve como efeito uma melhoria de alguns parâmetros da SMet, nomeadamente o peso corporal, o IMC, a circunferência da cintura e a gordura abdominal. Observou-se também uma redução dos níveis plasmáticos de insulina, o que poderá sugerir que a normalização dos níveis de testosterona pode diminuir a resistência à insulina observada nos pacientes com SMet. No entanto, os níveis sanguíneos de glicose e lípidos não tiveram melhorias significativas. Por outro lado, para além da melhoria observada em alguns parâmetros da SMet, a terapia com testosterona também provocou uma diminuição dos marcadores inflamatórios IL-1 β , TNF- α e proteína C reativa (PCR), sugerindo que a testosterona tem a capacidade de melhorar o estado pró-inflamatório associado à SMet. Os resultados dos ensaios clínicos acima referidos sugerem que a testosterona pode melhorar a SMet em pacientes com hipogonadismo, tendo assim um efeito potencial na prevenção de morbilidades CV associadas a essas condições. No entanto, é prematuro tirar conclusões definitivas a partir desses estudos. É preciso ter em

conta que a duração dos mesmos é limitada (1 ano foi o tempo máximo de estudo), sendo então necessários novos estudos que possam fornecer informações a longo prazo.

Apesar de ser aparente uma associação entre níveis plasmáticos reduzidos de testosterona e SMet, o mecanismo subjacente a essa associação não é assim tão claro. Alguns artigos sugerem que níveis baixos de testosterona poderão provocar uma resistência à insulina, fornecendo assim sugestões para um potencial mecanismo. Um desses estudos foi realizado por Basaria et al. ⁽⁶⁰⁾, em que se analisou os efeitos da terapia de privação androgénica (TPA) de longa duração no perfil metabólico de pacientes com carcinoma da próstata (CaP). Os participantes no estudo foram divididos em 3 grupos: o primeiro, constituído por pacientes com CaP metastático submetidos a TPA durante pelo menos 12 meses (tempo médio de tratamento de 45 meses); o segundo, constituído por pacientes com CaP não metastático submetidos a prostatectomia e/ou radioterapia sem TPA, estando, portanto, com níveis plasmáticos normais de testosterona; e o terceiro grupo constituído por homens saudáveis, com níveis plasmáticos normais de testosterona sem evidências de patologia prostática. Nenhum dos participantes tinha antecedentes de DM. Após o ajuste para a idade e IMC, os resultados demonstraram que os pacientes sob TPA tinham níveis plasmáticos mais altos de glicose em jejum e de insulina, tendo também uma maior resistência à insulina comparativamente aos outros dois grupos com testosterona normal. Os resultados demonstraram também que a testosterona teve uma correlação negativa com todos esses parâmetros, sugerindo então que a diminuição dos níveis da hormona em pacientes submetidos a TPA de longa duração poderá levar ao desenvolvimento de resistência à insulina. Outros dados sugestivos foram fornecidos por um ensaio clínico recente que teve como objetivo analisar as contribuições relativas de testosterona e estradiol na manutenção da sensibilidade à insulina ⁽⁶¹⁾. Para o estudo, 22 homens saudáveis receberam um antagonista da GnRH no primeiro dia, tendo sido depois divididos em 3 grupos: o primeiro recebeu um placebo, o segundo recebeu testosterona transdérmica e o terceiro recebeu testosterona transdérmica juntamente com um inibidor da aromatase de forma a eliminar a ação do estradiol. Após 28 dias de estudo, os resultados demonstraram que os pacientes que receberam o placebo tinham níveis muito baixos de testosterona, assim como uma elevação dos níveis plasmáticos de insulina, apesar de a glicose estar normal. Por outro lado, os pacientes que receberam testosterona ou testosterona juntamente com o inibidor da aromatase não demonstraram alterações na sensibilidade à insulina. Os autores do estudo concluíram que a redução aguda nos níveis plasmáticos de testosterona provoca um aumento na resistência à insulina, sugerindo então que a testosterona tem um papel na manutenção da sensibilidade à insulina. Esse efeito foi independente da conversão da testosterona pela aromatase.

4. Discussão

A relação entre os níveis plasmáticos de testosterona e as doenças CV ainda é uma área em grande investigação, sem resultados concretos e definitivos. Apesar disso, parece ser cada vez mais evidente que a testosterona, ao contrário daquilo que é geralmente assumido, tem um papel protetor contra patologias CV nos homens. Há estudos epidemiológicos que demonstraram que níveis plasmáticos reduzidos de testosterona estão associados a um aumento da incidência de DAC no sexo masculino. Os estudos também demonstraram que quanto menor for a concentração de testosterona, maior será a gravidade da DAC. Por outro lado, há estudos que também demonstraram uma correlação negativa entre os níveis plasmáticos de testosterona e a probabilidade de AVC.

É muito comum na nossa prática clínica encontrar homens jovens que apresentam manifestações de hipogonadismo, como diminuição da libido ou disfunção erétil. Por outro lado, é também verdade que muitos clínicos não abordam esta temática com os seus pacientes, o que poderá ter como consequência a sub-estimativa deste problema, uma vez que grande parte dos pacientes tem algum incômodo em expor queixas deste género aos seus médicos. No entanto, sabendo dos efeitos que a deficiência de testosterona poderá ter na saúde CV dos homens, é nosso dever como médicos adotar uma atitude ativa e procurar questionar os nossos pacientes sobre queixas que poderão ter a nível sexual. Esta atitude ativa servirá como um método de rastreio básico com o intuito de encontrar os pacientes com um risco CV aumentado, que permitirá colocar aqueles com hipogonadismo clínico num programa de vigilância tendo em vista a intervenção precoce.

Outros estudos demonstraram que homens com CaP, submetidos a TPA, estão sob um risco aumentado de patologia CV. A hipótese comum a todos esses estudos foi de que a TPA, ao provocar uma diminuição profunda dos níveis de androgénios nos homens, reduz o efeito protetor no sistema CV fornecido por essas hormonas. Assim sendo, coloca-se a pergunta: o benefício da TPA a nível da próstata compensa o risco de desenvolver patologias CV? Muito provavelmente a resposta a essa pergunta vai ser individualizada para cada paciente, dependendo do estado de saúde do mesmo. Os pacientes com um risco CV aumentado de base provavelmente beneficiariam do uso de outras terapias para a patologia prostática, enquanto que os pacientes com CaP com baixo risco CV poderiam suportar a TPA sem riscos, desde que medidas de vigilância fossem adotadas. Já nos pacientes com CaP metastático, em que não se pode dispensar a TPA, o risco CV poderá ser reduzido através da adoção de medidas simples como exercício físico e dieta adequada. No entanto, é preciso ressaltar que o CaP é uma neoplasia que aparece predominantemente na idade avançada, sendo a sua evolução muito lenta, com um período de evolução assintomático de 11 a 12 anos na raça caucasiana e de 10 a 11 anos na raça negra ⁽⁶²⁾. Como consequência, grande parte dos pacientes com CaP tem maior probabilidade de falecer devido a outras causas (principalmente CV) do que devido à patologia

prostática em si ⁽⁶³⁾. Assim sendo, numa grande percentagem dos pacientes com CaP, seria mais benéfico focar os nossos esforços em diminuir o risco CV do paciente, em vez de submetê-lo à TPA que, além de não aumentar a sobrevida, poderá mesmo diminuí-la devido à diminuição do efeito protetor da testosterona.

Os mecanismos através dos quais a testosterona poderá exercer o seu possível efeito protetor no sistema CV ainda não são claros. Há evidências de que a testosterona pode funcionar como um inibidor da formação e desenvolvimento de placas de aterosclerose, funcionando também como um estabilizador da placa quando esta já está formada. A inflamação é um processo central no início e na progressão da aterogénese, sendo também um fator determinante para a instabilidade da placa aterosclerótica, contribuindo assim para a rotura da mesma e libertação do conteúdo lipídico da placa para a circulação, o que condiciona o aparecimento das consequências da aterosclerose, como EAM e AVC. Pensa-se que a testosterona poderá ter um efeito protetor contra a aterosclerose através da inibição da inflamação, inibindo assim a progressão da placa e contribuindo também para estabilização da mesma. Outras evidências sugerem que a testosterona tem também um efeito vasodilatador, que poderá ser de grande importância em situações de patologia coronária. O mecanismo molecular através do qual a testosterona promove a vasodilatação ainda não é claro, havendo sugestões de ser mediado por um aumento na produção de NO ou por uma ativação do canal BKCa. Por fim, há estudos que apontam uma relação entre os níveis plasmáticos de testosterona e a SMet. Apesar de haver alguma controvérsia quanto aos critérios para definição da SMet, há estudos que provam que esta síndrome, independentemente da definição usada, condiciona um maior risco de eventos CV, pelo que a maior prevalência de SMet entre homens com diminuição da concentração de testosterona sugere que a hormona, em níveis fisiológicos, pode prevenir o desenvolvimento de SMet, diminuindo assim o risco CV. Um dos mecanismos para esse efeito pode ser o efeito anti-inflamatório da testosterona, tendo em conta que um perfil pró-inflamatório está estritamente associado à SMet. Por outro lado, há estudos que sugerem que a diminuição dos níveis plasmáticos de testosterona pode levar a um aumento da resistência à insulina, que é um fator central na definição de SMet. Integrando os resultados dos vários estudos, o mais provável é que a testosterona tenha um papel protetor não por um, mas por vários mecanismos diferentes. No entanto, esses mecanismos ainda carecem de confirmação por estudos mais aprofundados. Por outro lado, apesar dos trabalhos demonstrarem que a testosterona tem um efeito benéfico a nível local nos processos de aterosclerose e vasodilatação, mais estudos são necessários para determinar se a ausência desse efeito local é realmente um dos fatores que condiciona maior risco CV global nos pacientes com hipogonadismo.

Até à data poucos ensaios clínicos foram realizados com o intuito de estudar o efeito do tratamento com testosterona na saúde CV dos pacientes com hipogonadismo. Como mencionado anteriormente, um estudo chegou à conclusão de que a administração aguda de testosterona em pacientes com DAC diminui a isquemia induzida pelo exercício físico, sendo

um efeito mediado pela vasodilatação coronária. Outro estudo sugeriu um efeito vasodilatador sistêmico da testosterona em pacientes com IC. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com muito cuidado. Mais estudos são precisos para investigar os potenciais efeitos adversos da testosterona e determinar se o efeito vasodilatador da hormona poderá ter algum potencial terapêutico nos homens com hipogonadismo. O mesmo se aplica aos estudos que sugeriram que a administração de testosterona em pacientes com hipogonadismo pode melhorar alguns parâmetros da SMet. Apesar de os estudos aqui referidos sugerirem que a reposição de testosterona melhora a saúde CV, não podemos extrapolar a partir de tão poucos dados que a hormona será benéfica em todos os pacientes com hipogonadismo. Por outro lado, nem todos os estudos relatam uma utilidade terapêutica com a administração de testosterona. O estudo de Basaria et al. ⁽⁶⁴⁾ realizado em 209 homens nos quais havia antecedentes de HTA, DM, hiperlipidemia e obesidade, com o objetivo de analisar a segurança do tratamento com testosterona em idosos com mobilidade diminuída demonstrou que nessa população o grupo tratado com testosterona tinha um aumento do risco de eventos CV, quando comparado com o grupo que recebeu placebo. No entanto é preciso ter em conta que as características particulares dessa população são muito diferentes da população onde a administração de testosterona poderá ter um efeito terapêutico (homens com hipogonadismo clínico e consequente aumento do risco CV). Assim sendo, as conclusões tiradas no estudo de Basaria et al. não podem ser aplicadas para determinar a segurança da administração da testosterona em pacientes com níveis plasmáticos diminuídos dessa hormona. Já a meta-análise realizada por Fernández-Balsells et al. ⁽⁶⁵⁾ teve como objetivo rever toda a literatura disponível acerca da segurança do tratamento com testosterona em homens. Os resultados dessa revisão não demonstraram diferenças significativas no aparecimento de eventos CV entre os pacientes tratados com testosterona e o placebo. Da mesma forma, não foram identificadas diferenças na incidência de DM ou na modificação de fatores de risco metabólicos como glicose em jejum, colesterol total e LDL e tensão arterial. Por fim, o estudo também não encontrou diferenças na incidência de patologia prostática ou urológica. O único efeito da administração de testosterona encontrado pelo estudo foi um aumento na hemoglobina e no hematócrito, cujo significado clínico não foi evidente. Tendo em conta todos os estudos aqui apresentados, é essencial levar a cabo mais estudos para determinar se a terapia de reposição de testosterona pode realmente diminuir o risco CV de homens com hipogonadismo, e caso a resposta seja positiva, determinar os mecanismos através dos quais a testosterona exerce os seus efeitos terapêuticos. É necessário também determinar criteriosamente quais os pacientes que serão mais beneficiados, tendo em conta a idade e as patologias de base. Por fim, para que a testosterona possa ser usada com segurança nesses pacientes, é imperativo determinar a dose e duração de tratamento que fornecem maior probabilidade de efeitos terapêuticos com menor risco de efeitos adversos.

Este é um tema que além de extremamente complexo ainda não está extensamente estudado. Cada vez mais vão se acumulando novas evidências que realmente sugerem que a testosterona poderá não ser tão deletéria para o sistema CV dos homens e que, pelo contrário,

poderá mesmo proteger o sexo masculino de processos que em última instância levarão a eventos CV graves. No entanto, a exploração desta hipótese ainda está no início, havendo ainda imensas perguntas por responder. Por outro lado, os estudos aqui apresentados conseguiram demonstrar a ação da testosterona independentemente do papel da aromatase, sugerindo que os estrogénios não participam dos mecanismos propostos para o efeito protetor da testosterona no sistema CV dos homens. Como é natural, surge o interesse em saber também o papel que a testosterona poderá ter no sexo feminino. Terá ela um efeito protetor, tal como se tem sugerido para o sexo masculino? Ou será esse efeito protetor dependente do sexo, sendo identificável apenas nos homens? Assim sendo, apesar de parecer muito provável que a testosterona realmente desempenha um papel protetor, mais estudos justificam-se para tentar integrar todas estas novas evidências de uma forma lógica e com utilidade para a prática clínica. Como se pode imaginar, a confirmação da hipótese de que a terapia de reposição de testosterona poderá ter algum papel no tratamento de pacientes com alto risco CV secundário a hipogonadismo abre novos caminhos no combate às doenças CV. Os pacientes identificados com hipogonadismo marcado, além de serem submetidos a uma vigilância rigorosa, poderão também ser submetidos a um tratamento com testosterona para subir os níveis plasmáticos da hormona até valores fisiológicos, em combinação com um estilo de vida saudável (dieta e exercício físico), diminuindo assim a probabilidade de eventos CV. Isso por sua vez poderia reduzir em grande parte os custos de saúde associados a esses eventos, uma vez que a prevenção dessas patologias (EAM e AVC) é comprovadamente mais sustentável para os sistemas de saúde do que o tratamento das mesmas, além de permitir uma melhor qualidade de vida aos pacientes, sem as sequelas incapacitantes que frequentemente resultam dessas patologias.

Concluindo, o estudo de um possível efeito protetor do sistema CV mediado pela testosterona nos homens ainda está longe de ser concluído, uma vez que os resultados disponíveis hoje sugerem esta hipótese, mas não confirmam a mesma. A informação de que dispomos na atualidade justifica o desenvolvimento de novos estudos que possam demonstrar uma associação clara entre níveis plasmáticos baixos de testosterona e doenças CV nos homens, assim como um claro benefício da TRT em homens com hipogonadismo. Por outro lado, a falta de testosterona não pode ser vista como o único fator explicativo da diferença entre os dois géneros no que toca ao impacto das doenças CV. Caso se confirme a associação entre níveis plasmáticos baixos de testosterona e aumento do risco CV, essa informação terá que ser integrada com outros fatores que provavelmente desempenham um papel causal na maior incidência e mortalidade de doenças CV no sexo masculino. Nomeadamente, o abuso de álcool e o tabagismo são comportamentos de risco classicamente associados ao sexo masculino, que podem contribuir, em parte, para explicar o maior risco CV nos homens. Outro fator importante a ser levado em consideração é a pouca utilização dos serviços de saúde preventivos por parte do sexo masculino. Os homens têm uma tendência a preocuparem-se menos com o seu estado de saúde, e a tomarem menos atitudes para preservá-la, do que as mulheres ⁽⁶⁶⁾, facto que pode contribuir também para a maior mortalidade das doenças CV no sexo masculino. Por fim, um estudo sugeriu que uma fraca rede de suporte social está associada a um maior risco de

patologia coronária em homens de meia-idade, independentemente de outros fatores de risco CV ⁽⁶⁷⁾, pelo que o facto de os homens tenderem a ter uma menor rede de amigos e familiares que os ajudem a lidar com eventos adversos pode também contribuir para um maior número de eventos CV. Assim sendo, a maior incidência e mortalidade das doenças CV no sexo masculino, apesar de poder estar relacionada com baixos níveis plasmáticos de testosterona, é resultado da conjugação de diversos fatores, nomeadamente biológicos, comportamentais e psicossociais.

5. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. The top 10 causes of death [homepage on the Internet]. 2011 [updated 2013 Jul; cited 2014 Mar]. Available from: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
2. Direção Geral de Saúde. Atualização do Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares [homepage on the Internet]. 2006 [updated 2012 Oct; cited 2014 Mar]. Available from: <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/9B01E25D-D16C-422C-B3E0-140D1B591198/0/circularnormativadgs03dspcs060206.pdf>.
3. Rosano GM, Cornoldi A, Fini M. Effects of androgens on the cardiovascular system. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3):32-8.
4. Kaushik M, Sontineni SP, Hunter C. Cardiovascular disease and androgens: a review. *Int J Cardiol*. 2010;142(1):8-14.
5. Araujo AB, Wittert GA. Endocrinology of the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(2):303-19.
6. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):589-98.
7. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(5):701-6.
8. Chute CG, Baron JA, Plymate SR, Kiel DP, Pavia AT, Lozner EC, et al. Sex hormones and coronary artery disease. *Am J Med*. 1987;83(5):853-9.
9. Sewdarsen M, Vythilingum S, Jialal I, Desai RK, Becker P. Abnormalities in sex hormones are a risk factor for premature manifestation of coronary artery disease in South African Indian men. *Atherosclerosis*. 1990;83(2-3):111-7.
10. Zhao SP, Li XP. The association of low plasma testosterone level with coronary artery disease in Chinese men. *Int J Cardiol*. 1998;63(2):161-4.
11. English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J*. 2000;21(11):890-4.
12. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation*. 1988;78(3):539-45.

13. Yarnell JW, Beswick AD, Sweetnam PM, Riad-Fahmy D. Endogenous sex hormones and ischemic heart disease in men. The Caerphilly prospective study. *Arterioscler Thromb.* 1993;13(4):517-20.
14. Jeppesen LL, Jorgensen 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.
15. Makinen J, Jarvisalo MJ, Pollanen P, Perheentupa A, Irjala K, Koskenvuo M, et al. Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1603-8.
16. 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.
17. Costa SIM. Testosterona e acidente vascular cerebral isquémico: avaliação do papel das hormonas sexuais masculinas na fisiopatologia da doença e do seu valor prognóstico [tese de mestrado]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2013.
18. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(3):444-50.
19. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(1):39-46.
20. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(20):1516-24.
21. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS, et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer.* 2007;110(7):1493-500.
22. Jespersen CG, Norgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *Eur Urol.* 2014;65(4):704-9.
23. Azoulay L, Yin H, Benayoun S, Renoux C, Boivin JF, Suissa S. Androgen-deprivation therapy and the risk of stroke in patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2011;60(6):1244-50.

24. Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, Fleshner NE, Warde P, Cheung AM, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3452-8.
25. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol*. 2008;54(4):816-23.
26. Chung SD, Chen YK, Wu FJ, Lin HC. Hormone therapy for prostate cancer and the risk of stroke: a 5-year follow-up study. *BJU Int*. 2012;109(7):1001-5.
27. Schoen FJ, Mitchell RN. The heart. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, editors. *Robbins Basic Pathology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2007. p343-52.
28. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GP, Calo LA. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:714653.
29. Warner SJ, Friedman GB, Libby P. Immune interferon inhibits proliferation and induces 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1989;83(4):1174-82.
30. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994;94(6):2493-503.
31. Boyle JJ, Bowyer DE, Weissberg PL, Bennett MR. Human blood-derived macrophages induce apoptosis in human plaque-derived vascular smooth muscle cells by Fas-ligand/Fas interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(9):1402-7.
32. Li ZG, Danis VA, Brooks PM. Effect of gonadal steroids on the production of IL-1 and IL-6 by blood mononuclear cells in vitro. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11(2):157-62.
33. Hatakeyama H, Nishizawa M, Nakagawa A, Nakano S, Kigoshi T, Uchida K. Testosterone inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells. *FEBS Lett*. 2002;530(1-3):129-32.
34. Bobjer J, Katrinaki M, Tsatsanis C, Lundberg Giwercman Y, Giwercman A. Negative association between testosterone concentration and inflammatory markers in young men: a nested cross-sectional study. *PLoS One*. 2013;8(4):e61466.

35. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3632-9.
36. Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(8):496-503.
37. Hanke H, Lenz C, Hess B, Spindler KD, Weidemann W. Effect of testosterone on plaque development and androgen receptor expression in the arterial vessel wall. *Circulation.* 2001;103(10):1382-5.
38. Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, Lawaetz H, Christiansen C. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits. *Circulation research.* 1999;84(7):813-9.
39. Lin AL, Shain SA. Estrogen-mediated cytoplasmic and nuclear distribution of rat cardiovascular estrogen receptors. *Arteriosclerosis.* 1985;5(6):668-77.
40. Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E, et al. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation.* 1999;99(13):1666-70.
41. Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24(10):909-15.
42. Yu J, Akishita M, Eto M, Ogawa S, Son BK, Kato S, et al. Androgen receptor-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells: role of phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway. *Endocrinology.* 2010;151(4):1822-8.
43. Jones RD, English KM, Pugh PJ, Morice AH, Jones TH, Channer KS. Pulmonary vasodilatory action of testosterone: evidence of a calcium antagonistic action. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39(6):814-23.
44. Deenadayalu VP, White RE, Stallone JN, Gao X, Garcia AJ. Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance, calcium-activated potassium channel. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281(4):H1720-7.
45. Chou TM, Sudhir K, Hutchison SJ, Ko E, Amidon TM, Collins P, et al. Testosterone induces dilation of canine coronary conductance and resistance arteries in vivo. *Circulation.* 1996;94(10):2614-9.

46. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469-80.
47. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(3):S25-8.
48. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):431-53.
49. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation.* 2005;112(5):666-73.
50. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005;112(20):3066-72.
51. Butler J, Rodondi N, Zhu Y, Figaro K, Fazio S, Vaughan DE, et al. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(8):1595-602.
52. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2008;39(1):30-5.
53. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):843-50.
54. Kupelian V, Hayes FJ, Link CL, Rosen R, McKinlay JB. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3403-10.
55. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes care.* 2004;27(5):1036-41.
56. Chubb SA, Hyde Z, Almeida OP, Flicker L, Norman PE, Jamrozik K, et al. Lower sex hormone-binding globulin is more strongly associated with metabolic syndrome than lower total testosterone in older men: the Health in Men Study. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(6):785-92.

57. La Vignera S, Calogero AE, D'Agata R, Di Mauro M, Tumino S, Condorelli R, et al. Testosterone therapy improves the clinical response to conventional treatment for male patients with metabolic syndrome associated to late onset hypogonadism. *Minerva Endocrinol.* 2008;33(3):159-67.
58. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Spera G, Lenzi A. Efficacy and safety of two different testosterone undecanoate formulations in hypogonadal men with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(11):776-83.
59. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. 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(5):602-12.
60. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer.* 2006;106(3):581-8.
61. Rubinow KB, Snyder CN, Amory JK, Hoofnagle AN, Page ST. Acute testosterone deprivation reduces insulin sensitivity in men. *Clin Endocrinol.* 2012;76(2):281-8.
62. Etzioni R, Cha R, Feuer EJ, Davidov O. Asymptomatic incidence and duration of prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 1998;148(8):775-85.
63. Epstein MM, Edgren G, Rider JR, Mucci LA, Adami HO. Temporal trends in cause of death among Swedish and US men with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(17):1335-42.
64. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010;363(2):109-22.
65. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2560-75.
66. Tudiver F, Talbot Y. Why don't men seek help? Family physicians' perspectives on help-seeking behavior in men. *J Fam Pract.* 1999;48(1):47-52.
67. Rosengren A, Wilhelmsen L, Orth-Gomer K. Coronary disease in relation to social support and social class in Swedish men. A 15 year follow-up in the study of men born in 1933. *Eur Heart J.* 2004;25(1):56-63.

Anexo 1: autorização para reprodução da figura 2

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Apr 18, 2014

This is a License Agreement between Manuel Monteiro ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

Supplier	Elsevier Limited The Boulevard, Langford Lane Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Manuel Monteiro
Customer address	Rua Conde da Ericeira nº7 2º Frente Covilhã, 6200-086
License number	3372081063469
License date	Apr 18, 2014
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Trends in Endocrinology & Metabolism
Licensed content title	Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease?
Licensed content author	T.H. Jones
Licensed content date	August 2010
Licensed content volume number	21
Licensed content issue number	8
Number of pages	8
Start Page	496
End Page	503
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	print

Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title of your thesis/dissertation	Testosterona: possível efeito protetor contra eventos cardiovasculares
Expected completion date	May 2014
Estimated size (number of pages)	34
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 EUR
VAT/Local Sales Tax	0.00 EUR / 0.00 GBP
Total	0.00 EUR