



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Testosterona e acidente vascular cerebral
isquémico: avaliação do papel das hormonas
sexuais masculinas na fisiopatologia da doença e
do seu valor prognóstico**

Sara Isabel Mendes Costa

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

Orientador: Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez

Covilhã, maio de 2013

Dedicatória

Aos meus pais e ao meu irmão.

Ao meu namorado.

Aos meus amigos.

Ao meu orientador.

Agradecimentos

A todos os elementos da Faculdade de Ciências da Saúde pela participação na formação pessoal e profissional que me foi proporcionada ao longo do curso.

Ao meu Orientador, Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez, pela partilha de conhecimento, rigor científico, espírito crítico, dedicação e disponibilidade mostrados ao longo da realização deste trabalho.

A toda a equipa da Unidade de Acidente Vascular Cerebral do Centro Hospitalar Cova da Beira pela simpatia, orientação e disponibilização de recursos técnicos necessários à recolha dos dados para esta Tese de Mestrado;

À Doutora Conceição Faria e restante equipa do Serviço dos Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica do Centro Hospitalar Cova da Beira, pelas informações fornecidas relativamente às técnicas laboratoriais utilizadas e pelos recursos facultados para a recolha dos dados.

À Doutora Rosa Saraiva, da Biblioteca do Centro Hospitalar Cova da Beira, pela instrução e disponibilidade para a pesquisa de artigos científicos.

Aos meus pais, ao meu irmão e ao meu namorado pelo amor, incentivo e apoio incondicionais mostrados ao longo deste percurso formativo.

A todos os que nunca desistiram e me ajudaram a caminhar rumo à concretização de mais um dos meus sonhos.

Prefácio

"Queres ser médico (...)? Essa aspiração é digna de uma alma generosa, de um espírito ávido pela ciência. (...)."
Esculápio

Resumo

Introdução: O risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC) aumenta com a idade e os níveis de Testosterona, por sua vez, diminuem gradualmente a partir da idade adulta. Há evidências que apontam uma possível associação entre os níveis das hormonas sexuais masculinas e o acidente vascular cerebral. É ainda sugerido que baixos níveis de testosterona podem exercer algum efeito nos fatores de risco aterosclerótico. Por fim, ainda pouco se sabe acerca do papel da testosterona no prognóstico funcional do AVC.

Objetivos: Este estudo visa verificar se existe relação entre os valores das hormonas sexuais masculinas e algum subtipo etiológico de AVC isquémico, segundo a Classificação Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), bem como com o prognóstico funcional dos doentes com AVC.

Métodos: Realizou-se um estudo prospetivo, em oitenta e três pacientes internados na Unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira, por AVC isquémico com evolução inferior a uma semana, e aos quais foram doseados os valores de testosterona total, hormona luteinizante, hormona foliculo estimulante e outras variáveis laboratoriais na primeira semana após ocorrência do AVC e num grupo de trinta controlos provenientes das diversas especialidades deste Centro Hospitalar. Os níveis destas hormonas foram comparados entre os indivíduos de cada subtipo de AVC de acordo com a Classificação TOAST, bem como com um grupo controlo. O prognóstico funcional de cada doente foi determinado com base na escala de Rankin, na escala de Barthel, bem como em informações recolhidas no relatório de alta do respetivo doente.

Resultados: Neste estudo não se verificou uma associação independente entre os níveis de testosterona total e indivíduos com AVC, uma vez que diferenças observadas entre os dois grupos são explicadas pelas diferenças de idade (HD=1,140; $p=0,008$; [IC 95%: 1,035 - 1,255]). Apesar dos níveis desta hormona serem tendencialmente inferiores no grupo com AVC Aterotrombótico, não se encontrou uma associação independente com algum subtipo de acidente vascular cerebral. Constata-se ainda uma correlação direta significativa entre valores de testosterona total e valores de lipoproteína de alta densidade ($r=0,271$; $p=0,017$) e uma correlação negativa entre os níveis desta hormona e os níveis de Proteína C Reativa, que se aproxima da significância estatística ($r=-0,204$; $p=0,076$). Não se apurou uma associação independente entre os níveis da testosterona total e o prognóstico funcional.

Discussão: Este estudo sugere que o AVC Aterotrombótico pode estar associado a menores níveis testosterona, apesar de esta hipótese não ter sido confirmada. Por fim, uma associação entre os níveis das hormonas sexuais masculinas e a dependência funcional após acidente vascular cerebral também não foi encontrada. Mais estudos são necessários para confirmar uma possível associação entre baixos níveis de testosterona total e AVC Aterotrombótico, bem como entre esta hormona e a dependência funcional após AVC.

Palavras Chave

Acidente vascular cerebral; Testosterona; LH; FSH; Prognóstico funcional.

Abstract

Introduction: The risk of stroke increases with age. The levels of testosterone decrease gradually in adult lives. There is evidence to suggest a possible association between levels of male sex hormones and stroke. It is further suggested that low levels of testosterone may exert effects on atherosclerotic risk factors. Finally, little is known about the role of testosterone on functional outcomes of stroke.

Objectives: This study aims to verify whether there is a relationship between values of male sex hormones and some etiologic subtypes of ischemic stroke according to Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification, as well as the functional outcome of stroke patients.

Methods: We conducted a prospective study, in eighty three patients admitted to the stroke unit of the Hospital Center Cova da Beira, by evolving ischemic stroke in less than a week, and which were assayed values of total testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and other laboratorial variables in the first week after the occurrence of stroke and a group of thirty controls from the various specialties of this hospital center. The levels of these hormones were compared between subjects in each stroke subtype according to TOAST classification, as well as with a control group. The functional prognosis of each patient was determined based on the Rankin Scale, Barthel Scale, as well as information on the respective discharge report.

Results: In this study there was no independent association between total testosterone levels and individuals with stroke, since differences between two groups are explained by differences in age (HD = 1.140, $p = 0.008$; [IC 95% : 1.035 - 1.255]). Though the levels of this hormone tend to be lower in the group with atherothrombotic stroke, there was no independent association with any subtype of stroke. It was noted also a direct correlation between significant amounts of total testosterone and high-density lipoprotein values ($r = 0.271$, $p = 0.017$) and a negative correlation between the levels of this hormone and levels of C-reactive protein, approaching statistical significance ($r = -0.204$, $p = 0.076$). It was not found any independent association between levels of total testosterone and functional outcome.

Discussion: This study suggests that the atherothrombotic stroke can be associated to lower levels of Testosterone, although this hypothesis has not been confirmed. Finally, an association between levels of male sex hormones and functional dependence after stroke was not found. More studies are needed to confirm a possible association between low levels of Total Testosterone and atherothrombotic stroke, as well as between this hormone and functional dependence after stroke.

Keywords

Stroke; Testosterone; LH; FSH; Functional prognosis.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Prefácio	iv
Resumo	v
Palavras Chave	vi
Acidente vascular cerebral; Testosterona; LH; FSH; Prognóstico funcional.	vi
Abstract.....	vii
Keywords	viii
Lista de Figuras.....	x
Lista de Tabelas	xi
Lista de Acrónimos	xii
1.Introdução.....	1
2.Metodologia.....	3
2.1.Tipo de estudo	3
2.2.População em estudo.....	3
2.3.Avaliação Clínica.....	3
2.4.Colheita das Amostras Sanguíneas.....	4
2.5.Tratamento estatístico dos dados	5
2.6.Consentimento para recolha de dados	6
3.Resultados.....	7
3.1.Comparação das características entre um grupo de indivíduos do sexo masculino que teve AVC e um grupo controlo do sexo masculino.....	7
3.2.Comparação das características entre os subgrupos de indivíduos do sexo masculino que tiveram um subtipo AVC segundo a Classificação TOAST e um grupo controlo	11
3.3.Prognóstico funcional após AVC.....	15
4.Discussão.....	17
5.Conclusões e Perspetivas Futuras	23
6.Referências Bibliográficas	24
Lista de Anexos	28
Anexos.....	29

Lista de Figuras

Figura 1: Comparação dos valores de testosterona total (A), LH (B) e FSH (C) entre o grupo de casos com AVC e o grupo controlo.8

Figura 2: Comparação dos valores de testosterona total (A), LH (B) e FSH (C) entre os diversos subtipos de AVC, de acordo com a Classificação TOAST, bem como entre cada um destes e o grupo controlo. 13

Lista de Tabelas

Tabela 1: Características do grupo de homens vítimas de AVC e do grupo de homens controle.	7
Tabela 2: Correlação entre os níveis hormonais e outras variáveis em estudo em indivíduos com AVC.	10
Tabela 3: Características basais do grupo de indivíduos do sexo masculino com diferentes subtipos de AVC, de acordo com a Classificação TOAST e do grupo controle.	12
Tabela 4: Modelo de Regressão Multinomial no grupo de indivíduos com diferentes subtipos de AVC, de acordo com Classificação TOAST.	14
Tabela 5: Características basais do grupo de indivíduos com e grupo de indivíduos sem dependência funcional após AVC.	16

Lista de Acrónimos

AVC	Acidente vascular cerebral
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CMIA	Imunoensaio de Micropartículas por Quimioluminescência
FNT	Fator de Necrose Tumoral
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
HD	Hazard Ratio
HDL	High density lipoprotein
IC	Intervalo de confiança
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Low density lipoprotein
LH	Luteinizing hormone
Lp(a)	Lipoproteína a
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
P	Nível de significância
PCR	Proteína C reativa
R	Coefficiente de correlação
SPSS®	Statistical Package for the Social Sciences®
SU	Serviço de Urgência
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
U-AVC	Unidade de Acidente Vascular Cerebral
UMA	Unidades Maço Ano

1. Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquémico manifesta-se por um défice neurológico motivado por uma oclusão vascular cerebral provocada por placa de ateroma ou êmbolo, com consequente interrupção do suprimento sanguíneo que afeta os processos metabólicos do território envolvido. Os efeitos do AVC dependem da zona do cérebro afetada bem como da severidade da lesão.

Atualmente, o AVC é responsável por elevadas taxas de mortalidade e incapacidade a nível mundial, sendo a terceira causa de morte nos países industrializados e a primeira causa de morte e invalidez em Portugal (1,2).

Estudos sugerem que os vasos cerebrais são um tecido alvo para as hormonas esteroides sexuais, pelo que os androgénios podem influenciar a função da circulação cerebral (3).

A testosterona é o androgénio que circula em maior quantidade nos indivíduos do sexo masculino. A secreção de testosterona ocorre nos testículos em resposta às gonadotrofinas libertadas pela hipófise, que por sua vez é estimulada pela hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) libertada pelo hipotálamo. A maior parte da testosterona encontra-se ligada à SHBG e à albumina e apenas menos de 2% circula livre no plasma sanguíneo. Os níveis de testosterona atingem um pico no início da idade adulta e, posteriormente, verifica-se um decréscimo gradual nos níveis de hormonas sexuais com o aumento da idade, pelo que homens mais velhos têm maior risco de desenvolver hipogonadismo (4, 5). A causa para este declínio ainda não está bem esclarecida, mas pensa-se que possa estar associada a uma diminuição da atividade das Células de Leydig nos testículos, bem como a uma infra-regulação do *feedback* do eixo Gónada-Hipotálamo-Hipófise com o envelhecimento (6). É possível que os níveis hormonais sejam, ainda, influenciados por determinadas patologias, medicações ou situações agudas de stress.

Sabe-se que o AVC é uma patologia que incide, predominantemente, em homens adultos a partir de meia-idade, e que o risco aumenta com a idade, o que pode sugerir que as hormonas sexuais endógenas possam desempenhar um papel importante na patogenia desta doença.

Os AVCs isquémicos estão associados a vários fatores de risco que podem conduzir a múltiplas etiologias. As hormonas sexuais, por sua vez, podem exercer efeitos diretos na função vascular assim como, nos fatores de risco aterotrombóticos. O estilo de vida adotado por cada indivíduo, nomeadamente o consumo excessivo de álcool, o tabagismo e a inatividade física, pode desempenhar um papel preponderante na diminuição dos níveis de testosterona. Para além disso, tem sido sugerido que níveis diminuídos de testosterona endógena estão relacionados com um perfil de risco cerebrovascular desfavorável, uma vez que alguns estudos mostram uma correlação inversa entre a concentração desta hormona e os valores de colesterol total, LDL, triglicéridos, IMC, perímetro abdominal, resistência à

insulina, diabetes, HTA e atividade fibrinolítica, bem como uma correlação direta com os níveis de HDL (7).

Há cada vez mais evidências acerca do papel da inflamação no aumento de risco aterosclerótico, pelo que valores PCR poderiam ser preditores do risco vascular. Há estudos que sugerem que uma diminuição da testosterona endógena possa ser responsável pelo aumento de citocinas inflamatórias, mecanismos pró-trombóticos e perfil lipídico aterosclerótico, condições necessárias quer para desenvolver estenose vascular, quer para provocar instabilidade e ruptura da placa com consequente AVC (3, 8, 9).

Diferentes trabalhos têm reportado uma possível relação entre níveis das hormonas sexuais e o AVC. Apesar de alguns estudos não terem mostrado uma associação, outros demonstram que níveis reduzidos de testosterona em homens idosos aumentam o risco de AVC (8). No entanto, nas crianças, o risco de AVC isquêmico pode ser superior nos doentes com níveis mais elevados desta hormona (10). De forma semelhante, estudos experimentais também detetaram diferenças no efeito da testosterona sobre o AVC segundo a idade do animal, uma vez que em ratos jovens castrados o tamanho do enfarte cerebral é inferior ao dos animais não castrados, e em ratos de idade média o tamanho do enfarte é superior no animal castrado (11).

Pode ainda levantar-se a questão se a diminuição da testosterona pode ser uma causa ou uma consequência do AVC, na medida em que estudos mostram que os valores diminuídos de testosterona na fase aguda do AVC normalizam posteriormente (8).

O AVC é, em muitos casos, a causa de dependência funcional ou morte no indivíduo, mas ainda pouco se sabe acerca de um possível relação entre as hormonas sexuais masculinas e as consequências do AVC.

Até à data, não se conhece se os níveis de testosterona e outras hormonas sexuais podem estar implicados no desenvolvimento do AVC isquêmico, considerando os mecanismos da doença. Também se desconhece se os seus níveis basais estão relacionados com o prognóstico posterior do AVC.

Para este estudo, coloca-se a hipótese de que baixos níveis de testosterona total, bem como elevados níveis de LH e FSH possam ser um fator de risco para a ocorrência de AVC isquêmico, assim como para um pior prognóstico funcional após o AVC.

Assim, o presente estudo tem como objetivo principal comparar os valores das hormonas sexuais masculinas nos subtipos etiológicos de AVC isquêmico e controlos, segundo a Classificação TOAST, com o intuito de determinar se existe alguma relação com a fisiopatologia do AVC. Como objetivo secundário, pretende-se determinar se os níveis basais de testosterona e outras hormonas sexuais podem estar relacionados com o prognóstico funcional dos doentes com AVC.

2. Metodologia

2.1. Tipo de estudo

Foi realizado um estudo prospetivo em pacientes internados na Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (U-AVC) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) e controlos procedentes das Consultas Externas e Internamento de diversas especialidades deste Centro Hospitalar.

2.2. População em estudo

Para selecionar a população em estudo, foi definida uma amostra de conveniência onde foram incluídos todos os pacientes internados na U-AVC do CHCB, durante o período de 1 de janeiro de 2011 até 22 de novembro de 2012, por AVC isquémico com evolução inferior a uma semana, e aos quais foram doseados os valores de testosterona total, LH e FSH na primeira semana após ocorrência do AVC. Todos os pacientes foram admitidos, independentemente da idade e da gravidade do AVC.

Foram excluídos da amostra os pacientes com história de patologia hepática crónica ativa ou aguda, com história de neoplasia do sistema nervoso central, de neoplasia das glândulas suprarrenais, de neoplasia da próstata em tratamento hormonal, submetidos a orquidectomia bilateral, que receberam terapia hormonal (antiandrogénios) ou quaisquer formas de suplementação de testosterona, bem como com diagnóstico de AVC hemorrágico ou quaisquer tipos de AVC com evolução superior a uma semana.

O grupo de controlos é constituído por doentes internados ou seguidos nas consultas externas das várias especialidades do CHCB por diversas patologias aos quais foram doseados os níveis de testosterona total, LH e FSH. Não podem ser incluídos neste grupo homens com patologia vascular, patologia hepática crónica ativa ou aguda, com neoplasia quer das glândulas suprarrenais, quer da próstata em tratamento hormonal, assim como homens que foram submetidos a orquidectomia bilateral, que receberam terapia hormonal (anti androgénios) ou quaisquer formas de suplementação de testosterona. Foram ainda excluídos homens seguidos nas Consultas de Fertilidade.

2.3. Avaliação Clínica

A informação clínica relativa a cada paciente foi reunida a partir de informações recolhidas no dia de admissão no SU e internamento, pelos Médicos da U-AVC, exames laboratoriais, dados de neuroimagem, bem como exames cardiovasculares.

Para classificar o AVC isquémico com base na etiologia, recorreu-se à Classificação Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) (12). De acordo com esta classificação, os subtipos etiológicos de AVC isquémicos foram definidos como: 1-Cardioembólico; 2-Aterosclerótico; 3-Lacunar; 4-Indeterminado; 5-Indefinido.

O prognóstico funcional de cada doente foi determinado com base na Escala Modificada de Rankin (13), na Escala de Barthel (14), bem como em informações recolhidas no relatório de alta do respetivo doente. O estado funcional dos pacientes foi obtido mediante estas escalas, por Enfermeiros da U-AVC do CHCB, no momento da alta. De acordo com a Escala Modificada de Rankin a dependência do doente pode ser classificada numa escala de 0 (sem sintomatologia) até 6 (óbito) (anexo 1). Considera-se que o paciente é independente com um resultado 0-2 e dependente se o resultado varia 3-5. A Escala de Barthel, por sua vez, considera os pacientes como independentes se a classificação tem resultado igual ou superior a 65 e como dependentes se o resultado for inferior a esse valor (anexo 2).

A gravidade do AVC foi determinada com base na National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (15) à admissão e comparada entre os grupos dependente e independente. Esta escala tem um valor prognóstico e avalia os parâmetros referidos no anexo 3. A pontuação total varia entre 0 (normal) e 42 (gravidade máxima do AVC) pontos.

Informações sobre os fatores de risco foram obtidas através de registos hospitalares, bem como de dados fornecidos pelos pacientes ou familiares quando aqueles não tinham capacidade para responder às questões adequadamente.

Os fatores de risco pesquisados foram: idade, hábitos tabágicos (apenas os fumadores ativos foram considerados, independentemente da data de início e da carga tabágica determinada pelas UMA); hábitos alcoólicos (pacientes com consumo diário de álcool, independentemente da quantidade ingerida); hipertensão arterial (definido através de diagnóstico médico prévio ou toma de terapêutica anti-hipertensora antes do internamento); Diabetes (definido com base num diagnóstico médico prévio ou toma pré ou pós internamento de terapêutica ou um valor de HBA1c superior a 6,5%, (16) obtido pelas análises laboratoriais); dislipidemia (definido através de diagnóstico médico prévio ou toma pré ou pós internamento de terapêutica ou valores de colesterol total superiores a 200mg/dl ou valores de triglicéridos superiores a 150mg/dl (17) nas análises laboratoriais do internamento); fibrilhação auricular (referido nos antecedentes ou presente no eletrocardiograma de admissão); doença isquémica coronária e AVC clínico diagnosticados previamente ou durante o internamento também foram pesquisados.

2.4. Colheita das Amostras Sanguíneas

As amostras de sangue foram obtidas na primeira semana após o AVC. A colheita foi feita por punção venosa, entre as 7 horas e 8 horas, após um mínimo de 8h de jejum.

A determinação dos parâmetros laboratoriais foi realizada no Serviço de Patologia Clínica do CHCB após a colheita do sangue venoso.

Os valores séricos de testosterona total, LH e FSH, presentes no soro, foram determinados por Imunoensaio de Micropartículas por Quimioluminescência (CMIA) recorrendo, respetivamente, aos 7K73 ARCHITECT Testosterona Kit de reagentes, 6C25 ARCHITECT LH Kit de reagentes e 7K75 ARCHITECT FSH Kit de reagentes, comercializados na Irlanda pela *Abbott*.

Com base na informação obtida nos Kits utilizados, os intervalos de referência para valores considerados normais em homens saudáveis são: 1,66 - 8,77ng/ml de testosterona total em homens com idade inferior a 50 anos; 1,56 - 5,63ng/ml de testosterona total em homens com idade igual ou superior a 50 anos; 1,14 - 8,75ng/ml de LH; 0,95 - 11,95ng/ml de FSH.

Para além das hormonas sexuais masculinas referidas anteriormente, a avaliação bioquímica também foi útil para dosear parâmetros como HbA1c, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicérides, PCR, fibrinogénio, D-Dímeros na primeira semana após a ocorrência de AVC, com o intuito de anular quaisquer interferências que estes possam fazer entre a possível relação causal entre níveis de testosterona total, LH e FSH e o AVC.

2.5. Tratamento estatístico dos dados

A análise estatística dos dados foi realizada recorrendo ao Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®), versão 20.0.

Para comparar as características dos diferentes grupos em estudo serão utilizados testes paramétricos como o Teste T de Student ou ANOVA se as variáveis são normais e testes não paramétricos, nomeadamente o Teste Mann-Whitney ou o Teste de Kruskal-Wallis se as variáveis são não normais. O teste de verificação de normalidade utilizado será Teste Kolgomorov Smirnof. Os modelos de Regressão Linear Binário (Método Forward Conditional) e de Regressão Multinomial serão úteis para verificar, respetivamente, quais as variáveis associadas independentemente ao AVC e ao subtipo etiológico de AVC, de acordo com a Classificação TOAST.

Para determinar se os níveis basais de testosterona e outras hormonas sexuais podem estar relacionados com os diferentes fatores de risco recorreu-se à Correlação de Pearson se as variáveis são normais ou à Correlação de Spearman se as variáveis são não normais.

As características basais dos indivíduos, bem como a análise do efeito das variáveis sobre o prognóstico funcional de cada doente também foram estudados, recorrendo aos testes paramétricos e não paramétricos referidos anteriormente, assim como ao Modelo de Regressão Linear, respetivamente. As Correlações de Pearson e Spearman também foram efetuadas, com o intuito de verificar se há correlação entre os níveis das hormonas sexuais masculinas e os fatores de risco em estudo, quer no grupo de homens dependentes, quer no grupo de homens independentes após ocorrência do AVC.

O nível de significância estatística considerado foi de 0,05 para todas as análises.

2.6.Consentimento para recolha de dados

A consulta dos processos clínicos, no programa SAM (Sistema de Apoio ao Médico), com informação relativa à população estudada, foi devidamente autorizada pelo Conselho de Administração do Centro Hospitalar Cova da Beira.

3. Resultados

3.1. Comparação das características entre um grupo de indivíduos do sexo masculino que teve AVC e um grupo controlo do sexo masculino.

As características basais clínicas e bioquímicas de 113 indivíduos do sexo masculino, agrupados de acordo com o fato de ter ocorrido ou não AVC durante o estudo são mostradas na tabela 1.

Tabela 1: Características do grupo de homens vítimas de AVC e do grupo de homens controlo. Nas variáveis contínuas normais foi aplicado o Teste T de Student que foi expresso como [média \pm desvio padrão, (n)], nas variáveis contínuas não normais foi usado o Teste Mann-Whitney que foi expresso como [Q₂[Q₁ - Q₃], (n)] e nas variáveis dicotómicas foi utilizado o Teste Qui² que foi apresentado como [n (%), n total)]; *valor estatisticamente significativo (p <0,05); (LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; PCR: Proteína C Reativa; LH: Hormona Luteinizante; FSH: Hormona Foliculo Estimulante).

	Grupo AVC (n=83)	Grupo Controlos (n=30)	p value
Idade, anos	72,5 \pm 9,7 (n=83)	56,8 \pm 10,2 (n=30)	\leq 0,0001*
Colesterol Total, mg/dL	184,2 \pm 39,2 (n=77)	211,7 \pm 34,998 (n=26)	0,002*
Colesterol LDL, mg/dL	112,2 \pm 36 (n=77)	130,89 \pm 26,973 (n=19)	0,037*
Colesterol HDL, mg/dL	45,49 \pm 10,771 (n=77)	51,38 \pm 13,321 (n=24)	0,030*
Triglicérideos, mg/dL	113 [86 - 161] (n=77)	110 [102 - 149] (n=25)	0,148
PCR, mg/dL	0,47 [0,18 - 1,11] (n=77)	0,205 [0,08 - 0,55] (n=13)	0,096
Testosterona Total, nmol/L	14,43 [9,79 - 17,75] (n=83)	17,53 [14,72 - 19,91] (n=30)	0,039*
LH, UI/L	4,49 [3,31 - 7,06] (n=78)	6,09 [2,93 - 7,04] (n=12)	0,840
FSH, UI/L	6,44 [3,48 - 10,08] (n=79)	6,73 [4,58 - 10,87] (n=13)	0,911
Tabaco, n(%)	11 (55%, n=20)	7 (54%, n=13)	0,948
Hipertensão Arterial, n(%)	72 (87%, n=83)	14 (54%, n=26)	\leq 0,0001*
Álcool, n(%)	23 (85%, n=27)	5 (71%, n=7)	0,395
Diabetes, n(%)	37 (45%, n=82)	8 (32%, n=25)	0,245
Dislipidemia, n(%)	61 (74%, n=82)	21 (75%, n=28)	0,949
Fibrilhação Auricular, n(%)	23 (35%, n=66)	0 (0%, n=14)	0,009*
Cardiopatia isquémica, n(%)	10 (12%, n=83)	2 (8%, n=24)	0,611

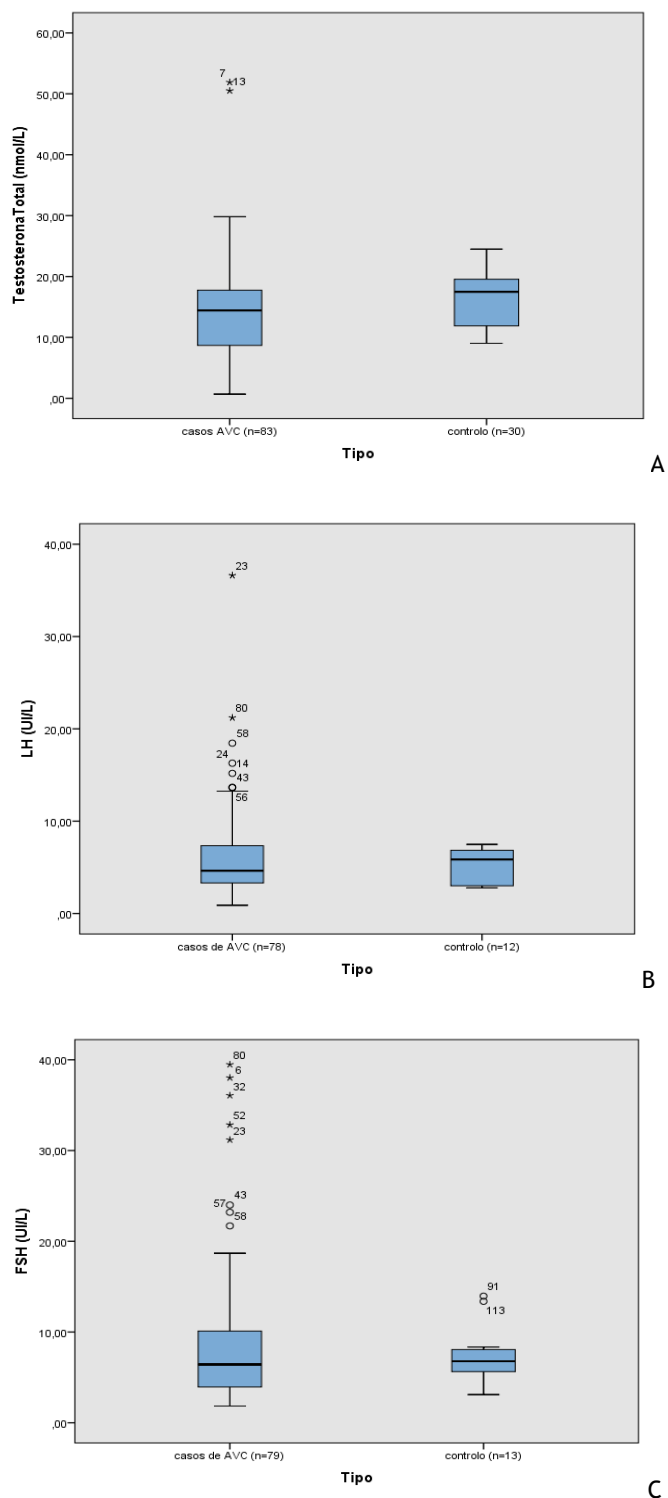


Figura 1: Comparação dos valores de testosterona total (A), LH (B) e FSH (C) entre o grupo de casos com AVC e o grupo controle. (A) O primeiro diagrama mostra que os níveis de testosterona total variam entre valores muito semelhantes nos casos com AVC e nos controles. A mediana da testosterona total no grupo dos casos é mais baixa que no grupo controle. (B) No segundo diagrama os valores de LH são muito similares nos dois grupos, sendo a mediana dos casos inferior à dos controles. Para além disso, pode observar-se maior dispersão que nos controles. (C) No terceiro diagrama, verifica-se que os níveis de FSH variam entre valores semelhantes nos dois grupos em estudo. As medianas dos dois grupos estão muito próximas. A Caixa de Bigodes apresenta uma caixa central cuja linha central representa o valor da mediana da variável em estudo, e cujos limites inferior e superior correspondem aos percentil 25 (P25) e percentil 75 (P75), respetivamente. As linhas inferior e superior observadas correspondem a $-1,5 \times P25$ e $1,5 \times P75$ das variáveis desta amostra, respetivamente. Os pontos dispersos representam os *outliers*.

De acordo com a análise dos dados, constata-se que o grupo de homens que teve AVC era mais velho que o grupo de homens que não teve ($p \leq 0,0001$). Os níveis de testosterona total foram inferiores no grupo de indivíduos que sofreram AVC e os níveis de LH e FSH foram superiores neste grupo quando comparados com o grupo controlo. Contudo, apenas os valores de testosterona total foram significativos ($p = 0,039$). A comparação dos níveis das hormonas referidas entre os dois grupos em questão está representada na figura 1.

Relativamente a outros fatores de risco para o AVC, verificam-se alterações significativas quando comparados os níveis de colesterol total, LDL, HDL entre os dois grupos, sendo que o valor destas variáveis mostrou-se inferior no grupo de indivíduos que sofreu AVC. Observa-se também que o grupo de hipertensos é significativamente superior no grupo com AVC ($p \leq 0,0001$). Para além disso, pode verificar-se que valores da PCR são superiores no grupo de indivíduos que foi vítima de AVC, embora não de forma significativa ($p = 0,096$).

Deve realçar-se que não foram detetados casos com fibrilhação auricular no grupo controlo.

Para analisar se as características basais estão associadas de forma independente a doentes com AVC recorreu-se ao Modelo de Regressão Logística Binária: Método Forward Conditional.

Menores níveis de testosterona total foram associados a indivíduos com AVC. Contudo, após ajuste para idade, colesterol total, PCR, HTA, fibrilhação auricular e antecedente clínico de AVC (Modelo 1) esta associação não se mantém. Não se verificaram alterações nos resultados quando os valores de LH, FSH (Modelo 2) e HDL (Modelo 3) foram ajustados em conjunto com as variáveis referidas anteriormente.

Com base nestes resultados, pode apurar-se que a idade é o único fator independente associado ao AVC (Modelos 1 e 3: HD=1,140; $p=0,007$; [IC 95%: 1,036 - 1,257]; Modelo 2: HD=1,140; $p=0,008$; [IC 95%: 1,035 - 1,255]). Assim, constata-se que por cada ano que a idade aumenta, a probabilidade de ter um AVC comparado com não ter aumenta 14%. Desta forma, verifica-se que a variação dos níveis de testosterona total, colesterol total, colesterol HDL e HTA entre os dois grupos são em grande parte dependentes da idade, ou seja, pode afirmar-se que as diferenças observadas entre os dois grupos podem ser explicadas pelas diferenças de idade.

A correlação entre os níveis das hormonas sexuais masculinas e os diferentes fatores de risco cerebrovasculares é apresentada na tabela 2. Com base nestes resultados, verifica-se que a idade não está correlacionada linearmente com testosterona total ($r: 0,023$, $p=0,836$). Contudo, observa-se uma correlação linear forte entre a idade e os níveis de LH ($r: 0,412$; $p \leq 0,0001$) e FSH ($r: 0,388$; $p \leq 0,0001$). Para além disso, não se confirma correlação significativa entre níveis testosterona total com os níveis LH e FSH. Constata-se ainda uma correlação positiva significativa entre valores de testosterona total e valores de HDL ($r=0,271$; $p=0,017$), bem como entre níveis de FSH e HDL ($r=0,332$; $p=0,006$). Os triglicédeos correlacionam-se significativamente apenas com LH e FSH de forma inversa ($r=-0,265$; $p=0,025$) e ($r=-0,273$; $p=0,019$), respetivamente. Relativamente aos níveis de PCR, verifica-se

uma correlação negativa fraca com os níveis de testosterona total, que apesar de não ser significativa aproxima-se da significância estatística ($r=-0,204$; $p=0,076$). Neste estudo, não é possível mostrar correlação entre níveis de fibrinogénio ou D-Dímeros e os níveis de testosterona total. Também não se mostrou correlação entre ter hipertensão, dislipidemia, diabetes, fibrilhação auricular, cardiopatia isquémica, antecedentes clínicos de AVC, ser fumador, hábitos etílicos ou tabágicos e os níveis de testosterona total (valores não mostrados).

Tabela 2: Correlação entre os níveis hormonais e outras variáveis em estudo em indivíduos com AVC. A Correlação Spearman[#] foi utilizada para correlacionar variáveis não normais no grupo de indivíduos com AVC; As restantes variáveis foram correlacionadas com a testosterona total, LH e FSH através da Correlação Pearson; p: nível significância; R: Coeficiente correlação; * correlação significativa para níveis 0,05; ** correlação significativa para níveis 0,01; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; PCR: Proteína C Reativa; T_T: Testosterona total; LH: Hormona Luteinizante; FSH: Hormona Folículo Estimulante;

Grupo de Indivíduos com AVC											
		Idade	Colesterol total	LDL	HDL	Triglice rídeos	PCR [#]	Fibrino génio	D-Dímero	LH [#]	FSH [#]
T _T	R	0,023	0,193	0,128	0,271	-0,008	-0,204	-0,126	0,075	0,155	0,181
	P	0,836	0,092	0,267	0,017*	0,945	0,076	0,361	0,621	0,176	0,111
LH	R	0,412	-0,094	-0,078	0,171	-0,273	-0,068	0,087	0,155	-	0,752**
	P	≤0,0001*	0,433	0,516	0,152	0,019*	0,563	0,536	0,303	-	≤0,0001*
FSH	R	0,388	-0,030	-0,032	0,322	-0,265	-0,224	0,058	0,039	-	-
	P	≤0,0001*	0,800	0,785	0,006*	0,025*	0,053	0,674	0,798	-	-

No grupo de controlos não existem correlações significativas entre os níveis das hormonas sexuais e os diferentes fatores de risco vasculares (informação não mostrada).

3.2. Comparação das características entre os subgrupos de indivíduos do sexo masculino que tiveram um subtipo AVC segundo a Classificação TOAST e um grupo controlo

As características basais clínicas e bioquímicas de doentes agrupados em diferentes subtipos de AVC, segundo a Classificação TOAST, bem como de um grupo controlo estão apresentadas na tabela 3.

De acordo com os resultados obtidos, verifica-se que há uma diferença significativa entre o grupo de cada subtipo de AVC e o grupo controlo ($p \leq 0,0001$), sendo os primeiros mais velhos que o segundo. Contudo, não é notória uma diferença de idade significativa entre os grupos dos diferentes subtipos de AVC.

Neste estudo, não se apuraram diferenças significativas nos níveis de testosterona total, LH ou FSH entre os grupos dos diferentes subtipos de AVC, bem como entre estes e o grupo controlo. A comparação dos níveis das hormonas referidas previamente entre cada subtipo de AVC, bem como entre estes e o grupo controlo está representado na figura 2.

Contata-se que o grupo de indivíduos vítimas de AVC Cardioembólico mostra valores de colesterol total significativamente inferiores ao grupo controlo ($p=0,024$). Observa-se ainda que os grupos com AVC Aterotrombótico e AVC Lacunar têm valores superiores de colesterol total comparando com os restantes grupos incluídos na Classificação TOAST, apesar de a diferença não ser significativa. Relativamente aos níveis de HDL, verificam-se apenas diferenças significativas entre o grupo com diversos subtipos de AVC e o grupo controlo ($p=0,018$). Contudo, deve realçar-se que valores mais baixos de HDL, em média, são observados no grupo de homens com AVC Aterotrombótico e AVC Lacunar.

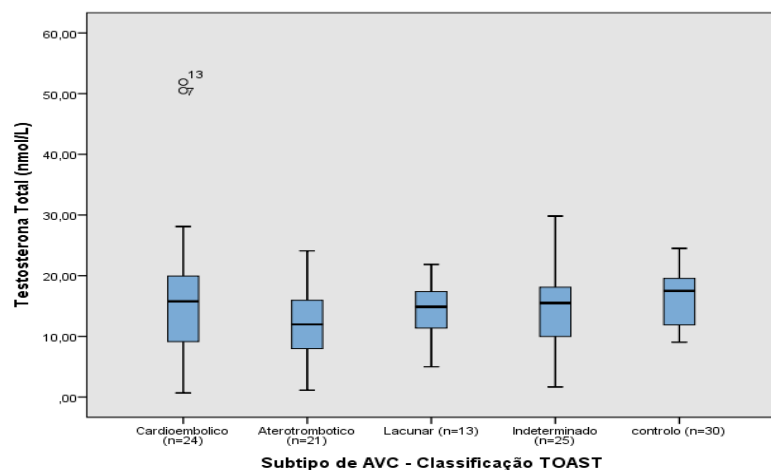
O número de indivíduos com HTA é superior nos grupos do AVC Aterotrombótico (95,2%) e do AVC Cardioembólico (91,7%), no entanto, aponta-se apenas uma diferença significativa ($p=0,002$) entre homens hipertensos com AVC Aterotrombótico e homens hipertensos do grupo controlo (valores não mostrados).

O grupo com maior número de indivíduos com antecedentes clínicos de AVC pertence ao subtipo Lacunar (46,2%) e as diferenças são apenas significativas entre este grupo e o grupo controlo.

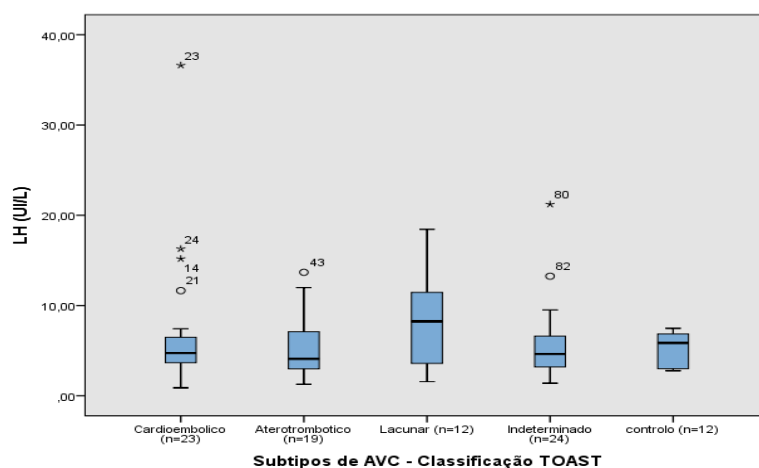
A fibrilhação auricular é a única variável onde se apuram diferenças significativas entre os grupos dos diversos subtipos de AVC, para além das diferenças significativas entre estes e o grupo controlo.

Tabela 3: Características basais do grupo de indivíduos do sexo masculino com diferentes subtipos de AVC, de acordo com a Classificação TOAST e do grupo controle. Nas variáveis contínuas normais foi aplicado o Teste ANOVA que foi expresso como [média±desvio padrão, (n)], nas variáveis contínuas não normais foi usado o Teste Kruskal Wallis que foi expresso como [Q₂[Q₁ - Q₃], (n)] e nas variáveis dicotômias foi utilizado o Teste Qui² que foi apresentado como [n (%; n_{total})]; *valor estatisticamente significativo (p <0,05); (FA: Fibrilhação Auricular; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; PCR: Proteína C Reativa; LH: Hormona Luteinizante; FSH: Hormona Foliculo Estimulante;).

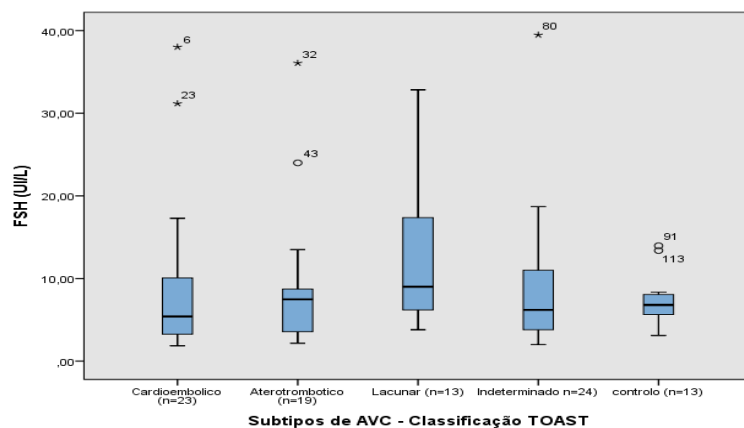
	Cardioembólico (n=24)	Aterotrombótico (n=21)	Lacunar (n=13)	Indeterminado (n=25)	Controlo (n=30)	p value
Tabaco, n(%)	1 (25%, n=4)	2 (67%, n=3)	3 (60%, n=5)	5 (63%, n=8)	7 (54%, n=13)	0,763
Hipertensão Arterial, n(%)	22 (92%, n=24)	20 (95%, n=21)	9 (69%, n=13)	21 (84%, n=25)	14 (54%, n=26)	0,002*
Álcool, n(%)	10 (91%, n=11)	4 (100%, n=4)	5 (83%, n=6)	4 (67%, n=6)	5 (71%, n=7)	0,557
Diabetes, n(%)	7 (30%, n=23)	12 (57%, n=21)	7 (54%, n=13)	11 (44%, n=25)	8 (32%, n=25)	0,282
Dislipidemia, n(%)	15 (65%, n=23)	18 (86%, n=21)	8 (62%, n=13)	20 (80%, n=25)	21 (75%, n=28)	0,407
FA, n(%)	20 (91%, n=22)	0 (0%, n=18)	0 (0%, n=11)	3 (20%, n=15)	0 (0%, n=14)	≤0,0001*
Cardiopatia Isquêmica, n(%)	5 (21%, n= 24)	2 (10%, n=21)	0 (0%, n=13)	3 (12%, n=25)	2 (8%, n=24)	0,386
Antecedentes Clínico AVC, n(%)	7 (29%, n=24)	6 (29%, n=21)	6 (46%, n=13)	5 (20%, n=25)	0 (0%, n=30)	0,006*
Idade, anos	73,7 ± 9 (n=24)	73 ± 8 (n=21)	74,9 ± 11 (n=13)	69,6 ± 10,9 (n=25)	56,8 ± 10,2 (n=30)	≤ 0,0001*
Colesterol Total, mg/dL	178 ± 38,5 (n=23)	193,3 ± 42,3 (n=20)	185,3 ± 36,2 (n=12)	181,7 ± 40 (n=22)	211,7 ± 35 (n=26)	0,024*
Colesterol LDL, mg/dL	106,7 ± 36,1 (n=23)	121,6 ± 39,5 (n=20)	110,7 ± 37,4 (n=12)	110,2 ± 32,3 (n=22)	130,9 ± 27 (n=19)	0,168
Colesterol HDL, mg/dL	50,6 ± 9,6 (n=23)	42,3 ± 9,6 (n=20)	42,6 ± 12,5 (n=12)	44,7 ± 10,7 (n=22)	51,4 ± 13,3 (n=24)	0,018**
Triglicerídeos mg/dL	103,2 ± 49 (n=23)	147 ± 51,9 (n=20)	163,1 ± 99,1 (n=12)	136,1 ± 63,9 (n=22)	148,8 ± 65,2 (n=25)	0,053
PCR, mg/dL	0,48 [0,25 - 1,05] (n=23)	0,42 [0,15-0,62] (n=19)	0,21 [0,14 - 0,77] (n=11)	0,55 [0,18 - 1,51] (n=24)	0,21 [0,08 - 0,55] (n=13)	0,262
Fibrinogénio, mg/dL	308,5 ± 64,8 (n=19)	300,2 ± 58,3 (n=11)	304,11 ± 66,275 (n=9)	311,5 ± 73,3 (n=16)	275 ± - (n=1)	0,978
D- Dímero, ng/mL	1119,2 ± 967,7 (n=14)	609,1 ± 481,6 (n=9)	1157,4 ± 1338,2 (n=7)	659,7 ± 371 (n=16)	238 ± 151 (n=3)	0,195
Testosterona Total, nmol/L	16,9 ± 12,6 (n=24)	12,6 ± 5,9 (n=21)	14,3 ± 4,3 (n=13)	15,2 ± 6,8 (n=25)	17,1 ± 6 (n=30)	0,271
LH, UI/L	4,62 [3,65 - 6,27] (n=23)	3,85 [2,82 - 7,06] (n=19)	7,34 [3,59 - 11,17] (n=12)	4,64 [3,2 - 6,62] (n=24)	6,09 [2,93 - 7,04] (n=12)	0,547
FSH, UI/L	5,12 [3,04 - 8,1] (n=23)	7,5 [2,87 - 8,85] (n=19)	8,81 [6,2 - 11,15] (n=13)	6,2 [3,8 - 11] (n=24)	6,73 [4,58 - 10,87] (n=13)	0,606



A



B



C

Figura 2: Comparação dos valores de testosterona total (A), LH (B) e FSH (C) entre os diversos subtipos de AVC, de acordo com a Classificação TOAST, bem como entre cada um destes e o grupo controlo. (A) No primeiro diagrama não se observam diferenças consideráveis nos valores de testosterona total entre os diferentes subgrupos em estudo. A mediana dos níveis de testosterona é inferior nos subgrupos com AVC Aterotrombótico e AVC Lacunar. (B) e (C) Nestes diagramas não se verificam diferenças significativas entre os vários subgrupos nos níveis de LH e FSH respetivamente. Consta-se que a mediana de LH e FSH é superior no AVC tipo Lacunar. De salientar que não é evidente uma simetria no gráfico de cada subtipo de AVC. A Caixa de Bigodes apresenta uma caixa central cuja linha central representa o valor da mediana da variável em estudo, e cujos limites inferior e superior correspondem aos percentil 25 (P25) e percentil 75 (P75), respetivamente. As linhas inferior e superior observadas correspondem a $-1,5 \times P25$ e $1,5 \times P75$ das variáveis desta amostra, respetivamente. Os pontos dispersos representam os *outliers*.

Com o intuito de analisar se as variáveis em estudo podem estar associadas de forma independente a doentes com cada subtipo de AVC aplicou-se o Modelo de Regressão Multinomial (tabela 4), tendo como referência o subtipo de AVC Cardioembólico e excluindo o grupo controlo desta análise. Com base nos resultados apresentados, pode constatar-se que apenas a fibrilhação auricular está associada de forma significativa a indivíduos que tiveram AVC Cardioembólico comparando com indivíduos com AVC Indeterminado. Quer a idade, quer os níveis das hormonas sexuais masculinas não estão associados de forma independente a cada subtipo de AVC da Classificação TOAST.

Tabela 4: Modelo de Regressão Multinomial no grupo de indivíduos com diferentes subtipos de AVC, de acordo com Classificação TOAST. O AVC tipo Cardioembólico foi usado como referência para verificar se existe uma associação independente entre idade, testosterona total, colesterol total, hipertensão arterial ou fibrilhação auricular com algum subtipo de AVC. T_T: testosterona total; C_T: colesterol total; HTA: hipertensão arterial; FA: fibrilhação auricular. ^a Valor não calculável ocorreu no cálculo estatístico.

	Cardioembólico vs Aterotrombótico				Cardioembólico vs Lacunar				Cardioembólico vs Indeterminado			
	p value	HD	IC 95% para HR Menor	IC 95% para HR Maior	p value	HD	IC 95% para HR Menor	IC 95% para HR Maior	p value	HD	IC 95% para HR Menor	IC 95% para HR Maior
Idade	0,452	1,040	0,938	1,154	0,420	1,050	0,936	1,179	0,699	0,982	0,897	1,075
T _T	0,132	0,897	0,780	1,033	0,775	0,978	0,841	1,137	0,855	0,991	0,904	1,087
C _T	0,135	1,022	0,993	1,051	0,281	1,017	0,987	1,047	0,558	1,008	0,982	1,034
HTA	0,791	1,625	0,045	59,156	0,276	0,171	0,007	4,087	0,617	0,470	0,025	9,020
FA	0,998	1,34E-010	0,000	- ^a	-	1,76E-010	1,76E-010	1,76E-010	≤0,0001	0,033	0,006	0,182

Em cada subtipo de AVC bem como nos controlos não se observam correlações significativas entre os níveis das hormonas sexuais masculinas e os diferentes fatores de risco em análise. De realçar apenas, que no grupo de homens com AVC Aterotrombótico, verifica-se uma correlação direta entre os níveis de testosterona total e os níveis de HDL ($r=0,587$; $p=0,007$), bem como entre os níveis de testosterona total e os níveis de colesterol total ($r=0,472$; $p=0,035$).

3.3. Prognóstico funcional após AVC

A comparação das características basais entre o grupo de doentes que ficou dependente e o grupo que se manteve independente nas atividades da vida diária após AVC é mostrada na tabela 5.

Comparando estes dois grupos, não se verificam alterações significativas na idade.

Neste estudo, observa-se que os valores de testosterona total são significativamente superiores no grupo de doentes dependentes ($p=0,037$). Relativamente às restantes hormonas sexuais, não se registam diferenças significativas entre os grupos em questão.

Para além disso, observando os resultados obtidos em NIHSS após AVC, são notórios valores significativamente superiores no grupo de doentes dependentes ($N=8$) comparando com o grupo de doentes independentes ($N=9$), ($p=0,005$).

Comparando os dois grupos, quer os valores de PCR, quer os valores de fibrinogénio são superiores no grupo de doentes dependentes e apesar destes resultados não serem significativos, ($p=0,056$) e ($p=0,052$), respetivamente, são valores que se aproximam da significância estatística. Os restantes fatores de risco não diferem significativamente entre os grupos em estudo.

Após aplicação do Modelo de Regressão Logística: Método Forward Conditional, apura-se que nenhuma das variáveis em estudo explica o modelo, ou seja, pode constatar-se que, neste estudo, nem os níveis de cada hormona sexual masculina, nem os resultados obtidos através de NIHSS ou algum dos fatores de risco vasculares em estudo estão associados de forma independente a indivíduos que ficarão dependentes após ocorrência do AVC. Deve salientar-se que os resultados obtidos em NIHSS estão muito próximos da significância estatística ao mostrar uma associação independente ao grupo de indivíduos referido previamente ($HD=1,290$; $p=0,060$; $[IC\ 95\%: 0,989 - 1,683]$).

Por fim, não se observam correlações significativas entre os níveis das hormonas sexuais e os diferentes fatores de risco vascular, quer no grupo de homens que se tornou dependente, quer no grupo de homens que se manteve independente nas atividades da vida diária (valores não mostrados).

Tabela 5: Características basais do grupo de indivíduos com e grupo de indivíduos sem dependência funcional após AVC. Nas variáveis contínuas normais foi aplicado o Teste T de Student que foi expresso como [média±desvio padrão, (n)], nas variáveis contínuas não normais foi usado o Teste Mann-Whitney que foi expresso como [Q₂[Q₁ - Q₃], (n)] e nas variáveis dicotômicas foi utilizado o Teste Qui² que foi apresentado como [n (%), n_{total}]; *valor estatisticamente significativo (p <0,05); (LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; PCR: Proteína C Reativa; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; LH: Hormona Luteinizante; FSH: Hormona Folículo Estimulante;).

	Independente (n=48)	Dependente (n=35)	p value
Idade, anos	71,1 ± 9,8 (n=48)	74,3 ± 9,4 (n=35)	0,148
Colesterol Total, mg/dL	184,8 ± 33,5 (n=45)	183,2 ± 46,9 (n=32)	0,859
Colesterol LDL, mg/dL	110,2 ± 30,7 (n=45)	115 ± 42,6 (n=32)	0,573
Colesterol HDL, mg/dL	46,6 ± 10,8 (n=45)	43,9 ± 10,8 (n=32)	0,269
Fibrinogênio, mg/dL	293,7 ± 62 (n=35)	328,5 ± 64,8 (n=21)	0,052
Triglicerídeos, mg/dL	115 [92,5 - 192] (n=45)	70 [64 - 76] (n=32)	0,226
D-dímero, ng/mL	531 [411 - 628,5] (n=28)	722 [178 - 1266] (n=18)	0,260
PCR, mg/dL	0,55 [0,35 - 0,83] (n=45)	0,89 [0,17 - 1,61] (n=32)	0,056
NIHSS, pontos	2 [1,5 - 2,5] (n=9)	17,5 [14 - 21] (n=8)	0,005*
Testosterona Total, nmol/L	11,56 [6,12 - 12,25] (n=48)	13,98 [12,18 - 15,78] (n=35)	0,037*
LH, UI/L	4,09 [3,84 - 5,06] (n=44)	5,72 [4,74 - 6,69] (n=34)	0,104
FSH, UI/L	8,57 (7,51 - 23,3) (n=45)	9,95 [7,61 - 12,28] (n=34)	0,074
Tabaco, n(%)	9 (60%, n=15)	2 (40%, n=5)	0,436
Hipertensão Arterial, n(%)	42 (88%, n=48)	30 (86%, n=35)	0,813
Álcool, n(%)	14 (78%, n=18)	9 (100%, n=9)	0,125
Diabetes, n(%)	20 (42%, n=48)	17 (50%, n=34)	0,455
Dislipidemia, n(%)	36 (75%, n=48)	25 (74%, n=34)	0,881
Fibrilhação Auricular, n(%)	12 (32%, n=37)	11 (38%, n=29)	0,642
Cardiopatia Isquêmica, n(%)	4 (8%, n= 48)	6 (17%, n=35)	0,223
Antecedentes Clínico AVC, n(%)	14 (29%, n=48)	10 (29%, n=35)	0,953

4. Discussão

Neste estudo não se constatou uma associação entre níveis de testosterona total e indivíduos com AVC ou especificamente com algum subtipo de AVC, de acordo com a Classificação TOAST. Para além disso, verifica-se que as diferenças observadas entre casos e controlos são explicadas pela diferença de idade. Constatou-se ainda que os valores de testosterona são inferiores nos doentes com AVC Aterotrombótico, mas não de forma significativa. Os resultados obtidos também não permitiram mostrar uma associação entre os níveis das gonadotrofinas e algum subtipo de AVC de acordo com a classificação referida anteriormente. Por fim, não foi possível apurar uma associação entre os níveis das hormonas sexuais masculinas e a dependência funcional após AVC.

Com base nos resultados obtidos, verifica-se que baixos níveis de testosterona total foram associados ao grupo de indivíduos com AVC, quando comparado com o grupo controlo. Contudo, após realização do Modelo de Regressão Logística Binária constatou-se que este resultado é influenciado pela diferença de idade entre estes dois grupos, uma vez que o grupo de indivíduos que teve AVC é significativamente mais velho que o grupo controlo. Apesar de neste estudo os níveis de testosterona não estarem linearmente correlacionados com a idade, observa-se que estes são inferiores no grupo de indivíduos mais velhos, o que corrobora estudos que mostram um declínio gradual da concentração de testosterona com o aumento da idade (4, 6). Contudo, não há consenso sobre o que constitui um estado de testosterona insuficiente em homens mais velhos.

Há evidências que afirmam que a diminuição progressiva dos níveis plasmáticos de testosterona parece resultar de alterações primárias no testículo ou alterações da regulação neuroendócrina da função das células de Leydig (4, 6, 18, 19). Os resultados obtidos mostram que a testosterona não está linearmente relacionada com a idade nem correlacionada com as gonadotrofinas. Para além disso, verificou-se que os níveis de LH e FSH estão direta e significativamente correlacionados entre si e com a idade. Estes dados são concordantes com estudos que afirmam que o aumento das gonadotrofinas com o envelhecimento pode ocorrer em resposta a uma disfunção testicular primária (4, 6). Foi ainda sugerido que em homens idosos, a reserva secretora das células de Leydig, embora reduzida, possa ser suficiente para a obtenção de níveis de testosterona não muito baixos se os níveis plasmáticos de LH libertada pela hipófise forem adequados, apoiando a falta de correlação entre os níveis de testosterona e de gonadotrofinas evidenciada neste estudo. Assim, a capacidade de secreção de LH pode estar normal ou aumentada em homens idosos.

Neste estudo, não foi possível mostrar que a diminuição dos níveis de testosterona com o aumento da idade está associada de forma independente ao grupo de doentes com AVC, bem como a quaisquer subtipos de AVC em particular. Estes resultados são concordantes com estudos que mostram que a testosterona não foi associada de forma significativa com a incidência de doença cardiovascular isquémica (20, 21). Por outro lado, há evidências

discordantes que revelaram que níveis diminuídos de testosterona livre e total foram preditores independentes da incidência de AVC em homens com idades superiores a 70 anos (22) e que mostraram que elevados níveis de Testosterona total predizem de forma independente uma diminuição da incidência de eventos cardiovasculares (23). Modelos experimentais em ratos sugerem que a testosterona pode desempenhar um papel deletério na fase aguda do AVC, mas pode ser benéfica durante a fase de recuperação (24). Assim, apesar de a informação ainda não ser consistente, há evidências disponíveis a partir de grandes estudos epidemiológicos que relacionam menores níveis de testosterona com a incidência de eventos cardiovasculares em homens mais velhos.

Para além disto, menores níveis de testosterona podem estar relacionados com diferentes fatores de risco cerebrovasculares, o que pode sugerir que baixos níveis de testosterona total possam estar associados indiretamente com AVC.

O presente estudo sugere que a diminuição dos níveis de testosterona que acompanha o envelhecimento masculino pode influenciar indiretamente o risco aterosclerótico sistémico, uma vez que se constatou uma correlação direta significativa entre os níveis de testosterona total e colesterol HDL, bem como uma correlação negativa entre os níveis desta hormona sexual masculina e PCR que apesar de não ser significativa, aproxima-se da significância estatística. Não foi possível mostrar correlação entre esta hormona e níveis de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos ou fibrinogénio.

Estes dados são corroborados por estudos que mostram que baixos níveis de testosterona total influenciam o perfil lipídico, o aparecimento de uma resposta inflamatória e conseqüentemente uma ação trombótica (7). Alguns estudos comprovam uma associação positiva entre os níveis de testosterona total e colesterol HDL e sugerem que a testosterona pode influenciar diretamente os níveis de colesterol HDL, através do aumento da produção hepática de apolipoproteína A-I, a maior proteína que constitui as partículas da lipoproteína de alta densidade remanescente (7, 18). Por outro lado, tal como neste estudo, há trabalhos que não conseguem relacionar alterações nos níveis de testosterona e os níveis de colesterol total e LDL (18), ao contrário de outros que mostram uma associação negativa significativa entre estas variáveis (8, 25). Estudos relativos a associações entre os níveis desta hormona e o perfil lipídico são ainda controversos.

Outros estudos suportam a hipótese que a testosterona desempenha um papel fundamental na diminuição da inflamação, bem como da produção de citocinas inflamatórias, que apresentam um papel ativo no desenvolvimento de aterosclerose. Há ainda evidências que mostram que a testosterona está associada de forma inversa com níveis de PCR e fibrinogénio, marcadores que refletem a sobrecarga inflamatória global (9). Contudo, esta associação é controversa, uma vez que alguns estudos não mostram associação consistente entre as hormonas sexuais endógenas e marcadores inflamatórios (26).

A associação mostrada noutros estudos entre baixos níveis de testosterona e uma baixa atividade fibrinolítica que pode influenciar os processos aterotrombóticos, não foi comprovada no nosso trabalho (7).

Estudos epidemiológicos mostram relação entre HTA e o risco aterotrombótico. O presente estudo não conseguiu associar de forma independente este fator de risco com indivíduos com AVC, uma vez que a diferença significativa encontrada era justificada pela diferença de idade entre os dois grupos, nem foi possível estabelecer uma correlação com baixos níveis de testosterona, em oposição a outros estudos (8).

Há estudos que fornecem evidências de que o declínio da testosterona com o aumento da idade também é influenciado pelo estilo de vida e fatores comportamentais, tais como o consumo excessivo de álcool ou tabagismo (8, 18). No nosso estudo, não se observaram diferenças significativas acerca dos hábitos referidos previamente entre indivíduos com AVC e indivíduos controle, bem como uma correlação entre os baixos níveis de testosterona e estes hábitos, uma vez que estes dados foram colhidos apenas numa pequena percentagem da amostra, pelo que podem não traduzir os valores reais. Para além disso, a informação foi fornecida pelo paciente, tornando a precisão dos dados inferior. Por fim, apenas se teve em consideração se os indivíduos eram fumadores e consumiam álcool, não foram averiguadas a carga tabágica, o número de anos que são fumadores, se são ex-fumadores nem a quantidade de álcool consumida. Muitos estudos mostram a influência do consumo de álcool em doses elevadas, mas não moderadas nos níveis de testosterona (18). No que diz respeito aos fumadores, há evidências que mostram que indivíduos com elevada carga tabágica apresentam níveis de testosterona diminuídos (18, 25), contudo há estudos com resultados contraditórios (6, 8), que podem de certa forma ser explicados pela dificuldade de quantificar este fator de risco.

No presente estudo, com exceção da FA, não se observam diferenças significativas quando se comparam os diversos fatores de risco ou níveis das hormonas sexuais masculinas entre cada um dos subgrupos de AVC assinalados pela Classificação TOAST. Contudo, observa-se que apesar dos resultados não serem significativos, valores de testosterona são inferiores no grupo de indivíduos com AVC Aterotrombótico. Constata-se ainda que a percentagem de indivíduos com dislipidemia, bem como os valores de colesterol total são superiores e os valores de HDL são inferiores neste subgrupo de AVC comparando com os restantes subgrupos, apesar destes resultados não serem significativos. Estes resultados podem ser justificados pelo reduzido número da amostra em cada subgrupo, uma vez que vários estudos apontam que um perfil lipídico desfavorável pode estar associado à ocorrência de AVC Aterotrombótico (1).

Para além disso, verifica-se uma correlação positiva significativa entre valores de colesterol HDL e níveis de Testosterona total no grupo com AVC Aterotrombótico. Observa-se ainda uma correlação positiva entre níveis de colesterol total e testosterona total neste grupo. Este resultado pode ser influenciado pelo fato de não terem sido distinguidos os doentes medicados com estatinas e os doentes não medicados.

Apesar de não se conseguir apurar uma associação entre os níveis diminuídos de testosterona e algum subtipo de AVC estes resultados mostram que a testosterona pode influenciar o perfil lipídico dos indivíduos e, conseqüentemente estar relacionado com

processos ateromatosos sistêmicos, reforçando a hipótese que níveis diminuídos de testosterona possam estar associados a AVC do tipo Aterotrombótico.

Estes resultados mostraram valores aumentados de PCR e fibrinogênio em todos os subtipos de AVC, o que pode ser justificado parcialmente por estes marcadores serem reagentes de fase aguda. Contudo, este fato não explica o aumento em diferentes proporções destes marcadores em cada subtipo de AVC, pelo que se pode suspeitar de um perfil inflamatório prévio em algum subtipo de AVC. Na verdade, o aumento dos níveis destes marcadores pode depender quer dos níveis prévios ao AVC, quer da patofisiologia do AVC, quer do tamanho do AVC. Por outro lado, em nenhum subtipo de AVC, nomeadamente no AVC do tipo Aterotrombótico, se constatou uma correlação entre níveis de PCR ou fibrinogênio e os níveis de testosterona, pelo que não foi possível comprovar uma associação entre baixos níveis de testosterona e um perfil inflamatório que poderia influenciar a ocorrência de AVC Aterotrombótico.

Neste estudo, os resultados do Modelo de Regressão Logística revelaram que apenas a FA mostrou diferenças significativas entre os subtipos de AVC, sendo associada de forma independente ao AVC Cardioembólico comparando com indivíduos com AVC Indeterminado. Estes resultados são concordantes com evidências que sugerem que a FA é um fator de risco relevante para o AVC Cardioembólico (1). Contudo, no nosso estudo não foi possível comprovar uma associação entre este subtipo de AVC e os níveis de testosterona.

Também não foi possível mostrar neste estudo que níveis elevados de gonadotrofinas possam estar associados a indivíduos com AVC ou correlacionados quer com níveis de testosterona total diminuídos, quer com fatores de risco cardiovascular. Estes dados são apoiados por alguns estudos (22), contudo, são discordantes com outros (27) que sugerem que indivíduos com hipogonadismo hipergonadotrófico têm maior probabilidade de ter um evento cardiovascular do que indivíduos com hipogonadismo hipogonadotrófico.

No que diz respeito ao segundo objetivo deste estudo, quer os níveis das hormonas sexuais masculinas, quer os resultados obtidos com NIHSS, quer algum dos fatores de risco vascular em estudo não foram associados de forma independente a indivíduos que se tornaram dependentes após ocorrência de AVC. Estes resultados podem ser influenciados pelo número reduzido de indivíduos em estudo.

Os resultados do presente estudo não permitiram mostrar uma associação independente entre baixos níveis de testosterona e o desenvolvimento de dependência funcional após o AVC, apesar de constatarem que valores de testosterona são superiores no grupo de indivíduos dependentes. Este resultado é coerente com o fato dos valores de testosterona serem superiores no grupo de indivíduos com AVC Cardioembólico, ou seja, pode presumir-se que os indivíduos se tornam dependentes pelo fato de ocorrer AVC Cardioembólico e não pela influência dos níveis de Testosterona. Os resultados podem ser influenciados pelo fato de não ter sido averiguado quais os indivíduos que já eram dependentes antes o AVC. Assim, estes resultados são discordantes com o estudo que apurou que um elevado número de indivíduos com AVC grave demonstrou a presença de

hipogonadismo entre outras anomalias endócrinas (28). Não se conseguiu ainda apurar se as alterações endócrinas são adaptativas ou prejudiciais ao evento agudo. Por um lado uma supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas pode ser apropriada para diminuir a produção de androgénios para conservar a utilização de substratos metabólicos pelos órgãos vitais. Contudo, a testosterona também desempenha um papel ativo no processo de reparação após o evento agudo, o que sugere que baixos níveis de testosterona diminuem a recuperação da lesão (28). Neste estudo, a Escala Modificada de Rankin e a Escala de Barthel foram apenas aplicadas no momento de alta, pelo que a evolução do doente após o evento não foi acompanhada. A aplicação destas escalas, bem como a medição em simultâneo dos níveis de testosterona total em diferentes períodos após a alta teriam sido benéficas para apurar conclusões mais fidedignas acerca da dependência funcional após AVC e da influência dos níveis de testosterona.

Alguns estudos demonstraram que a testosterona total foi inversa e significativamente associada ao tamanho e severidade do AVC, bem como à mortalidade até seis meses após o evento agudo, o que pode sugerir que baixos níveis de testosterona possa ser um marcador de dependência funcional (8). Contudo, estudos experimentais em ratos sugerem que a testosterona aumenta o dano cerebral numa fase aguda, sugerindo que esta hormona possa ser um fator de risco negativo para o resultado após isquemia cerebrovascular, apesar de poder ter uma ação benéfica na fase de recuperação (24). Deve referir-se que é controverso se a diminuição nos valores de testosterona podem ser uma causa ou consequência do AVC isquémico agudo, uma vez que há evidências que, por um lado sugerem que os níveis de testosterona diminuem com a idade e estão associados a diversos fatores de risco cerebrovasculares, mas que por outro mostram que a os níveis desta hormona diminuem entre o primeiro e quarto dias em resposta ao evento agudo e tendem a normalizar seis meses após o AVC (8, 29, 30).

Apesar dos valores obtidos na NIHSS na admissão do doente serem significativamente superiores no grupo de indivíduos que se tornou dependente após o AVC, não foi contactada uma associação independente. Contudo, os resultados estão muito próximos de atingir uma significância estatística. Deve referir-se que o número de indivíduos estudados nesta variável é bastante reduzido, pelo que os resultados podem não corresponder ao esperado. Assim, pode sugerir-se que ao aumentar o número da amostra, os resultados possam tender para corroborar estudos que demonstram que a NIHSS permanece um forte preditor de dependência funcional ou morte após o AVC isquémico (31).

Há ainda evidências que sugerem que a idade é um fator de prognóstico independente para os resultados após AVC, contudo, os resultados deste estudo não conseguiram comprovar esta ideia (31).

Como pontos fortes deste estudo, pode destacar-se o fato de este ser prospetivo. Para além disso, toda a informação foi colhida em doentes que estavam internados, pelo que todos tiveram um AVC grave. Outro fator positivo foi a colheita das amostras ter sido realizada pela manhã a todos os indivíduos. Dada a variação diurna dos níveis de testosterona, a colheita de

sangue em diferentes períodos do dia poderia contribuir para variabilidade e subestimativa dos níveis desta hormona, apesar da variação diurna da testosterona ser menor em homens mais velhos relativamente a jovens. Deve ainda referir-se que o pico dos níveis de testosterona ocorre ao início da manhã, enquanto valores mais baixos são observados ao final da tarde (32, 33).

Como limitações do estudo, deve realçar-se o número reduzido da amostra em estudo, o que pode de certa forma explicar a falta de significância em alguns resultados. Para além disso, a idade do grupo de indivíduos com AVC é significativamente superior ao grupo controlo, o que influencia as diferenças nos níveis hormonais e fatores de risco comparados entre os dois grupos. Deve referir-se que a seleção do grupo controlo foi bastante limitada, pelo que não foi selecionado um grupo de indivíduos saudáveis, mas indivíduos com fatores de risco a quem tinha sido pedido os níveis das hormonas sexuais em contexto de internamento ou consultas hospitalares. Contudo, foram excluídos indivíduos com patologias que alteravam diretamente os níveis destas hormonas. Os doentes com fatores de risco não foram agrupados de acordo com o fato de tomarem medicação ou não. Isto pode influenciar os resultados na medida em que terapêutica anti-hipertensora, antidiabéticos e estatinas podem alterar o risco cardiovascular, bem como a correlação entre os fatores de risco e a testosterona total. Outra limitação resulta do fato da testosterona livre, albumina e SHBG não terem sido doseadas e estudadas. Há evidências que constataam que a diminuição da testosterona livre com o aumento da idade é superior à diminuição observada nos níveis de testosterona total. Sugerem, ainda, que a testosterona livre e testosterona biodisponível são biologicamente mais ativas que a testosterona total. Observaram-se outros estudos que também constataam que variações na concentração de SHBG e de albumina influenciam os níveis das frações biologicamente ativas (7, 33). Por fim, deve apontar-se como limitação o fato dos doentes não terem sido seguidos através da aplicação da Escala Modificada de Rankin e da Escala de Barthel, bem como do doseamento dos níveis de testosterona algum tempo após o evento agudo, já que há estudos que demonstram que os níveis desta hormona diminuem como consequência do AVC e normalizam posteriormente (8).

5. Conclusões e Perspetivas Futuras

No presente estudo não foi possível apurar uma associação entre os níveis de testosterona total e indivíduos com AVC, uma vez que a média de idades entre o grupo com AVC é muito superior à do grupo controlo. Para além disso, não se encontrou uma associação independente desta hormona com algum subtipo de AVC, definidos de acordo com a Classificação TOAST. Contudo, constatou-se que apesar dos resultados não serem significativos, os níveis de testosterona total são tendencialmente inferiores no grupo de indivíduos com AVC Aterotrombótico. Os resultados também apontam que esta hormona possa ter um efeito no perfil lipídico e inflamatório. Assim, sugere-se que o AVC Aterotrombótico pode estar associado a menores níveis de testosterona, apesar de neste estudo esta hipótese não ter sido confirmada. Uma relação entre os níveis de gonadotrofinas e os subtipos de AVC também não foi mostrada. Por fim, também não foi possível comprovar uma associação independente entre os níveis das hormonas sexuais masculinas e a dependência funcional do doente após o AVC.

Mais estudos são necessários para esclarecer se baixos níveis de testosterona podem ser associados a algum subtipo de AVC, bem como a um perfil lipídico ou inflamatório alterados que favoreçam o desencadear de um AVC do tipo Aterosclerótico de perfil inflamatório. Assim, a pesquisa de outros marcadores de risco aterosclerótico, como Lp(a), IGF-1, IL-1, IL-6, FNT, e outros marcadores como testosterona livre e SHBG são sugeridos para estudos posteriores. A determinação seriada dos níveis de testosterona durante a fase aguda do AVC, bem como o seguimento dos doentes a longo prazo são também sugeridos em estudos futuros. Por fim, sugere-se a elaboração de um estudo com características semelhantes ao atual com correção de algumas limitações, com o intuito de confirmar os dados preliminares e consequentemente projetar um ensaio clínico.

6. Referências Bibliográficas

1. Bogousslavsky J, Liu M, Moncayo J, Norrving B, Tsiskaridze A, Yamaguchi T, et al. Neurological disorders: a public health approach. Stroke. In: Aarli JA, Dua T, Janca A, Muscetta A, editors. Neurological disorders: public health challenges. Geneva. World Health Organization; 2006.
2. Atualização do programa nacional de prevenção e controlo das doenças cardiovasculares. Direção Geral de Saúde [Internet]. 2006 [update 2012 Oct 10; cited 2013 Apr 20]. Available from: <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/9B01E25D-D16C-422C-B3E0-140D1B591198/0/circularnormativadgs03dspsc060206.pdf>.
3. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. J Appl Physiol. 2006;101:1252-61.
4. Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1997;11(2):289-309.
5. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(2):724-31.
6. Svartberg J, Midtby M, Bønaa KH, Sundsfjord J, Joakimsen RM, Jorde R. The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromsø Study. Eur J Endocrinol. 2003;149(2):145-52.
7. Muller M, Schouw YT, Thijssen JHH, Grobbee DE. Endogenous Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88(11):5078-86.
8. Jeppesen LL, Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS, Winther K. Decreased Serum Testosterone in Men With Acute Ischemic Stroke. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996;16(6):749-54.
9. Soisson V, Brailly-Tabard S, Empana JP, Féart C, Ryan J, Bertrand M, Guiochon-Mantel A, Scarabin PY. Low plasma testosterone and elevated carotid intima-media thickness: importance of low-grade inflammation in elderly men. Atherosclerosis. 2012;223(1):244-9.

10. Vannucci SJ, Hurn PD. Gender differences in pediatric stroke: is elevated testosterone a risk factor for boys? *Ann Neurol*. 2009;66(6):713-4.
11. Cheng J, Hu W, Toung TJ, Zhang Z, Parker SM, Roselli CE, Hurn PD. Age-dependent effects of testosterone in experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(3):486-94.
12. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
13. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.
14. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal*. 1965;14:56-61.
15. National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and stroke. Stroke Scale [Internet]. [update 2013 Jan 15; cited 2013 Apr 20]. Available from: http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf
16. Diagnóstico e classificação da Diabetes Mellitus. Direção Geral de Saúde [Internet]. 2011 [update 2012 Oct 10; cited 2013 Apr 20]. Available from: <http://www.dgs.pt/ms/7/default.aspx?pl=&id=5519&access=0>
17. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
18. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LH. Longitudinal Relation between Endogenous Testosterone and Cardiovascular Disease Risk Factors in Middle-aged Men: A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemiol*. 1997;146(8):609-17.
19. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, Garry PJ. Longitudinal Changes in Testosterone, Luteinizing Hormone, and Follicle-Stimulating Hormone in Healthy Older Men. *Metabolism*. 1997;46(4):410-3.

20. Smith GD, Ben-Shlomo Y, Beswick A, Yarnell J, Lightman S, Elwood P. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study. *Circulation*. 2005;112(3):332-40.
21. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromso Study. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(3):435-42.
22. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SAP, Jamrozik K, Flicker L, Hankey GJ. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2353-59.
23. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson MK, Ljunggren O, Vandenput L, Mellstrom D, Tivesten A. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. *J American College Cardiology*. 2011;58:1674-81.
24. Pan Y, Zhang H, Acharya AB, Patrick PH, Oliver D, Morley JE. Effect of testosterone on functional recovery in a castrate male rat stroke model. *Brain Res*. 2005;1043(1-2):195-204.
25. Mäkinen JI, Perheentupa A, Irjala K, Pöllänen P, Mäkinen J, Huhtaniemi I, Raitakari OT. Endogenous testosterone and serum lipids in middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2008;197:688-93.
26. Jones TH, Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and mediators of, the atherosclerotic process. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):318-27.
27. Hyde Z, Norman PE, Flicker L, Hankey GJ, McCaul KA, Almeida OP, Chubb SAP, Yeap BB. Elevated LH predicts ischaemic heart disease events in older men: the Health in Men Study. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:569-77.
28. Dimopoulou I, Kouyialis AT, Orfanos S, Armaganidis A, Tzanela M, Thalassinos N, Tsagarakis S. Endocrine alterations in critically ill patients with stroke during the early recovery period. *Neurocrit Care*. 2005;3(3):224-9.
29. 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.
30. Wang C, Chan V, Tse TF, Yeung RT. Effect of acute myocardial infarction on pituitary-testicular function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1978;9(3):249-53.

31. Soares I, Abecasis P, Ferro JM. Outcome of first-ever acute ischemic stroke in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(2):e81-7.
32. Brambilla DJ, Matsumoto AM, Araujo AB, McKinlay JB. The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):907-13.
33. Dai WS, Kuller LH, LaPorte RE, Gutai JP, Falvo-Gerard L, Caggiula A. The epidemiology of plasma testosterone levels in middle-aged men. *Am J Epidemiol.* 1981;114(6):804-16.
34. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and Cardiovascular Disease. *Endocrine Reviews.* 2003;24:313-40.
35. Tsuneda T, Yamashita T, Kato T, Sekiguchi A, Sagara K, Sawada H, Aizawa T, Fujiki A, Inoue H. Deficiency of Testosterone Associates with the Substrate of Atrial Fibrillation in the Rat Model. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(9):1055-60.

Lista de Anexos

Anexo 1: Escala Modificada de Rankin	29
Anexo 2: Escala de Barthel	30
Anexo 3: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	31

Anexos

Anexo 1

Anexo 1: Escala Modificada de Rankin (13)

Grau	Descrição
0	Sem sintomas
1	Nenhuma incapacidade significativa, a despeito dos sintomas; capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais
2	Leve incapacidade; incapaz de realizar todas as atividades prévias, porém é independente para os cuidados pessoais
3	Incapacidade moderada; requer alguma ajuda mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andarilho)
4	Incapacidade moderadamente severa; incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência
5	Deficiência grave; confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem
6	Óbito

Anexo 2

Anexo 2: Escala de Barthel (14)

	Atividade	Pontuação
Alimentação	Totalmente dependente	0
	Necessita de ajuda para cortar, passar manteiga, etc	5
	Independente	10
Banho	Dependente	0
	Independente	5
Atividades Rotineiras	Necessita de ajuda	0
	Lava o rosto, penteia o cabelo, e escova os dentes	5
Vestuário	Dependente	0
	Precisa de ajuda, mas faz uma parte sozinho	5
	Independente (incluindo botões, laços...)	10
Trânsito intestinal	Incontinente	0
	Acidentes ocasionais	5
	Continente	10
Trânsito urinário	Incontinente ou algaliado	0
	Acidentes ocasionais	5
	Continente	10
Uso da casa de banho	Dependente	0
	Precisa de ajuda parcial	5
	Independente (pentear-se, limpar-se)	10
Transferência da cama para a cadeira e vice-versa	Incapacitado, sem equilíbrio para ficar sentado	0
	Necessita de muita ajuda (uma ou duas pessoas, física), pode sentar	5
	Necessita pouca ajuda (verbal ou física)	10
	Independente	15
Mobilidade	Imóvel ou < 50 metros	0
	Cadeira de rodas independente, incluindo esquinas, > 50 metros	5
	Caminha com a ajuda de uma pessoa (verbal ou física) > 50 metros	10
	Independente (mas pode precisar de alguma ajuda; como exemplo, bengala) > 50 metros	15
Escadas	Incapacitado	0
	Precisa de ajuda (verbal, física, ou ser carregado)	5
	Independente	10

Anexo 3

Anexo 3: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (15). Instruções: Execute os itens da escala de AVC pela ordem correta. Registre a sua avaliação em cada categoria após cada exame da subescala. Não volte atrás para alterar pontuações. Siga as instruções fornecidas para cada uma das técnicas de exame. As pontuações devem refletir o que o doente consegue fazer e não aquilo que o clínico pensa que ele seja capaz de fazer. Deve registrar as respostas enquanto administra a escala e fazê-lo de forma célere. Exceto quando indicado, o doente não deve ser encorajado (i.e., várias tentativas para que o doente faça um esforço especial)

Instruções	Definição da Escala	Pontuação
1a. Nível de Consciência: O examinador deve escolher uma resposta, mesmo que a avaliação completa seja prejudicada por obstáculos como curativo ou tubo orotraqueal, barreiras de linguagem ou traumatismo. Um 3 é dado apenas se o paciente não fizer nenhum movimento em resposta à estimulação dolorosa, para além de respostas reflexas.	0 = Acordado; responde correctamente. 1 = Sonolento, mas acorda com um pequeno estímulo, obedece, responde ou reage. 2 = Estuporoso; acorda com estímulo forte, requer estimulação repetida ou dolorosa para realizar movimentos (não estereotipados). 3 = Comatoso; apenas respostas reflexas motoras ou autonómicas, ou sem qualquer tipo de resposta.	_____
1b. NDC Questões: O paciente é questionado sobre o mês e idade. A resposta deve ser correta - não se valorizam respostas aproximadas. Pacientes com afasia ou estupor que não compreendam as perguntas têm 2. Pacientes incapazes de falar por tubo ou traumatismo orotraqueal, disartria grave de qualquer causa, barreiras de linguagem ou qualquer outro problema não secundário a afasia receberão 1. É importante considerar apenas a resposta inicial e que o examinador não “ajude” o paciente com dicas verbais ou não verbais.	0 = Responde a ambas as questões corretamente. 1 = Responde a uma questão corretamente. 2 = Não responde a nenhuma questão corretamente.	_____
1c. NDC Ordens: O paciente é solicitado a abrir e fechar os olhos e depois abrir e fechar a mão não parética. Substitua por outro comando de um único passo se as mãos não puderem ser utilizadas. Devemos valorizar uma tentativa inequívoca, ainda que não completada devido à fraqueza muscular. Se o paciente não responde à ordem, a tarefa deve ser demonstrada usando gestos e o resultado registado. Aos pacientes com trauma, amputação ou outro impedimento físico devem ser dadas ordens simples adequadas. Pontue só a primeira tentativa.	0 = Realiza ambas as tarefas corretamente. 1 = Realiza uma tarefa corretamente. 2 = Não realiza nenhuma tarefa corretamente	_____
2. Melhor Olhar Conjugado: Teste apenas os movimentos oculares horizontais. Os movimentos oculares voluntários ou reflexos (oculocefálico) são pontuados, mas a prova calórica não é avaliada. Se o paciente tem um desvio conjugado do olhar, que é revertido pela atividade voluntária ou reflexa, a pontuação será 1. Se o paciente tem uma parésia de nervo periférico isolada (NC III, IV ou VI),	0 = Normal. 1 = Paralisia parcial do olhar conjugado. Esta pontuação é dada quando o olhar é anormal em um ou ambos os olhos, mas não há desvio forçado ou paresia total do olhar conjugado. 2 = Desvio forçado ou parésia total do olhar conjugado não revertidos pela manobra oculocefálica.	_____

<p>pontue 1. O olhar é testado em todos os pacientes afásicos. Os pacientes com trauma ou curativo ocular, cegueira pré-existente ou outro distúrbio de acuidade ou campo visual devem ser testados com movimentos reflexos e a escolha feita pelo examinador. Estabelecer contacto visual e mover-se perto do paciente de um lado para outro pode esclarecer a presença de paralisia do olhar conjugado.</p>		
<p>3. Campos visuais: Os campos visuais (quadrantes superiores e inferiores) são testados por confrontação, utilizando contagem de dedos ou ameaça visual, conforme apropriado. O paciente pode ser encorajado, mas basta identificar olhando para o lado em que mexem os dedos para ser considerado como normal. Se houver cegueira unilateral ou enucleação, os campos visuais no olho restante são avaliados. Pontue 1 apenas se houver uma assimetria clara, incluindo quadrantanópsia. Se o paciente é cego por qualquer causa, pontue 3. A estimulação dupla simultânea é realizada neste momento. Se houver extinção, o paciente recebe 1 e os resultados são usados para responder a questão 11.</p>	<p>0 = Sem défices campimétricos. 1 = Hemianopsia parcial. 2 = Hemianopsia completa. 3 = Hemianopsia bilateral (cego, incluindo cegueira cortical).</p>	<p>_____</p>
<p>4. Parésia Facial: Pergunte ou use gestos para encorajar o paciente a mostrar os dentes ou levantar as sobrancelhas e fechar com força os olhos. Pontue a simetria da contracção facial em resposta ao estímulo doloroso nos pacientes pouco responsivos ou que não compreendam. Na presença de traumatismo, tubo orotraqueal, adesivos ou outra barreira física que possam esconder a face, estes devem ser removidos, tanto quanto possível.</p>	<p>0 = Movimentos normais simétricos. 1 = Paralisia facial minor (apagamento de prega nasolabial, assimetria no sorriso). 2 = Paralisia facial central evidente (paralisia facial inferior total ou quase total). 3 = Paralisia facial completa (ausência de movimentos faciais das regiões superior e inferior de um lado da face).</p>	<p>_____</p>
<p>5. Membros Superiores: O braço é colocado na posição apropriada: extensão dos braços, palmas para baixo, a 90° se sentado ou a 45° se posição supina. Pontue-se a queda do braço quando esta ocorre antes de 10 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz ou gestos, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, começando no braço não-parético. Apenas no caso de amputação ou anquilose do ombro o item poderá ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha.</p>	<p>0 = Sem queda; mantém o braço a 90° (ou 45°) por um período de 10 segundos. 1 = Queda parcial antes de completar o período de 10 segundos; não chega a tocar na cama ou noutro suporte. 2 = Algum esforço contra a gravidade; o braço acaba por cair na cama ou noutro suporte antes dos 10 segundos, mas não de forma imediata. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade; o braço cai logo; pousado, o membro faz algum movimento. 4 = Nenhum movimento.</p> <p>NT = Amputação ou anquilose, explique: _____</p> <p>5a. Membro Superior esquerdo 5b. Membro Superior direito</p>	<p>_____</p>
<p>6. Membros Inferiores: A perna é colocada na posição apropriada: extensão a 30°. Teste sempre na posição supina. Pontue-se a queda da perna</p>	<p>0 = Sem queda; mantém a perna a 30° por um período de 5 segundos. 1 = Queda parcial antes de completar o período de 5 segundos; não chega a tocar na cama ou</p>	<p>_____</p>

<p>quando esta ocorre antes de 5 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz ou gestos, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, começando na perna não-parética. Apenas no caso de amputação ou anquilose da anca o item poderá ser considerado como não testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha.</p>	<p>noutro suporte. 2 = Algum esforço contra a gravidade; a perna acaba por cair na cama ou noutro suporte antes dos 5 segundos, mas não de forma imediata. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade; a perna cai logo; pousado, o membro faz algum movimento. 4 = Nenhum movimento.</p> <p>NT = Amputação ou anquilose, explique: _____</p> <p>5a. Membro Inferior Esquerdo 5b. Membro Inferior Direito</p>	
<p>7. Ataxia de membros: Este item procura evidência de lesão cerebelosa unilateral. Teste com os olhos abertos. No caso de déficit de campo visual, assegure-se que o teste é feito no campo visual intacto. Os testes dedonariz e calcanhar-joelho são realizados em ambos os lados e a ataxia é valorizada, apenas, se for desproporcional em relação à fraqueza muscular. A ataxia é considerada ausente no doente com perturbação da compreensão ou plégico. Apenas no caso de amputação ou anquilose o item pode ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha. No caso de cegueira, peça para tocar com o dedo no nariz a partir da posição de braço estendido.</p>	<p>0 = Ausente. 1 = Presente em 1 membro. 2 = Presente em 2 membros.</p> <p>NT = Amputação ou anquilose, explique: _____</p>	<p>_____</p>
<p>8. Sensibilidade: Avalie a sensibilidade ou mímica facial à picada de alfinete ou a resposta de retirada ao estímulo doloroso em paciente obnubilado ou afásico. Só a perda de sensibilidade atribuída ao AVC é pontuada. Teste tantas as partes do corpo - membros superiores (excepto mãos), inferiores (excepto pés), tronco e face - quantas as necessárias para avaliar com precisão uma perda hemissensitiva. Pontue com 2 só se uma perda grave ou total da sensibilidade puder ser claramente demonstrada. Deste modo, doentes estuporosos ou afásicos irão ser pontuados possivelmente com 1 ou 0. O doente com AVC do tronco cerebral com perda de sensibilidade bilateral é pontuado com 2. Se o paciente não responde e está quadriplégico, pontue 2. Pacientes em coma (item 1a=3) são pontuados arbitrariamente com 2 neste item.</p>	<p>0 = Normal; sem perda de sensibilidade. 1 = Perda de sensibilidade leve a moderada; o doente sente menos a picada, ou há uma perda da sensibilidade dolorosa à picada, mas o paciente sente a tocar. 2 = Perda da sensibilidade grave ou total; o paciente não sente que está sendo tocado.</p>	<p>_____</p>
<p>9. Melhor linguagem: Durante a pontuação dos itens precedentes obterá muita informação acerca da capacidade de compreensão. Pede-se ao doente para descrever o que está a acontecer na imagem em anexo, para nomear objectos num cartão de nomeação anexo e para ler uma lista de</p>	<p>0 = Sem afasia; normal. 1 = Afasia leve a moderada; perda óbvia de alguma fluência ou dificuldade de compreensão, sem limitação significativa das ideias expressas ou formas de expressão. Contudo, o discurso e/ou compreensão reduzidos dificultam ou impossibilitam a conversação sobre o material fornecido. Por</p>	<p>_____</p>

<p>frases em anexo. A compreensão é julgada a partir destas respostas, assim como as referentes às ordens dadas no exame neurológico geral precedente. Se a perda visual interferir com os testes, peça ao doente para identificar objetos colocados na mão, repetir frases e produzir discurso.</p> <p>O paciente entubado deve escrever as respostas. O doente em coma (1a=3) será pontuado arbitrariamente com 3. O examinador deve escolher a pontuação no doente com estupor ou pouco colaborante, mas a pontuação de 3 está reservada a doentes em mutismo e que não cumpram nenhuma ordem simples.</p>	<p>exemplo, na conversa sobre o material fornecido, o examinador consegue identificar figuras ou itens da lista de nomeação a partir da resposta do paciente.</p> <p>2 = Afasia grave; toda a comunicação é feita através de expressões fragmentadas; necessidade de interferência, questionamento e adivinhação por parte do examinador. A quantidade de informação que pode ser trocada é limitada; o examinador assume a maior parte da comunicação; o examinador não consegue identificar itens do material fornecido a partir da resposta do paciente.</p> <p>3 = Mutismo, afasia global; sem discurso ou compreensão verbal minimamente úteis.</p>	
<p>10. Disartria: Se acredita que o doente consegue, pede-se para ler ou repetir as palavras da lista anexa. Se o paciente tem afasia grave, a clareza da articulação da fala espontânea pode ser pontuada. Este item é considerado não testável (NT) apenas se o doente estiver entubado ou tiver outras barreiras físicas que impeçam o discurso. Não diga ao paciente a razão pela qual está a ser testado.</p>	<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Disartria leve a moderada; doente com voz arrastada pelo menos nalgumas palavras, e na pior das hipóteses pode ser entendido com alguma dificuldade.</p> <p>2 = Disartria grave; voz do doente é tão arrastada que chega a ser ininteligível, na ausência ou desproporcionalmente a disfasia, ou tem mutismo ou anartria.</p> <p>NT = Entubado ou outra barreira física; explique_____</p>	<p>_____</p>
<p>11. Extinção e Desatenção, antiga negligência. A informação suficiente para a identificação de negligência pode ter sido obtida durante os testes anteriores. Se o doente tem perda visual grave, que impede o teste da estimulação visual dupla simultânea, e os estímulos cutâneos são normais, a pontuação é normal. Se o doente tem afasia, mas parece identificar ambos os lados, é pontuado como normal. A presença de negligência visuoespacial ou anosagnosia contribuem também para a evidência de anormalidade. Como a anormalidade só é pontuada se presente, o item nunca é considerado não testável.</p>	<p>0 = Nenhuma anormalidade.</p> <p>1 = Desatenção visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal, ou extinção à estimulação simultânea em uma das modalidades sensoriais.</p> <p>2 = Profunda hemidesatenção ou hemidesatenção para mais de uma modalidade; não reconhece a própria mão e se orienta apenas para um lado do espaço.</p>	<p>_____</p>