UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES – UCAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL
CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL

MARON EL KIK

NÍVEIS SÉRICOS DE TESTOSTERONA NO ENVELHECIMENTO MASCULINO ASSOCIADOS AOS SINTOMAS SEXUAIS COMO FATORES PREDITORES PARA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ
Setembro de 2019

UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES – UCAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL

Maron El Kik

NÍVEIS SÉRICOS DE TESTOSTERONA NO ENVELHECIMENTO MASCULINO ASSOCIADOS AOS SINTOMAS SEXUAIS COMO FATORES PREDITORES PARA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Mestrado Profissional em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional, da Universidade Candido Mendes – Campos/RJ, para obtenção do grau de MESTRE EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL.

Orientador: Prof. Israel Nunes Alecrin, D.Sc.

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ
Setembro de 2019

Catalogação na Fonte

Preparada pela Biblioteca da **UCAM – CAMPOS** **017/2019**

El Kik, Maron.

Níveis séricos de testosterona no envelhecimento masculino associados aos sintomas sexuais como fatores preditores para síndrome coronariana aguda. / Maron El Kik. – 2019.
49 f.

Orientador: Israel Nunes Alecrin.

Dissertação de Mestrado Profissional em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional – Universidade Candido Mendes – Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, 2019.
Referências: f. 45-49

1. Síndrome coronariana aguda 2. Envelhecimento masculino. I. Universidade Candido Mendes – Campos. II. Título.

CDU – 616.1: 616.693

Bibliotecária Responsável: Flávia Mastrogirolamo CRB 7ª-6723

MARON EL KIK

NÍVEIS SÉRICOS DE TESTOSTERONA NO ENVELHECIMENTO MASCULINO ASSOCIADOS AOS SINTOMAS SEXUAIS COMO FATORES PREDITORES PARA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Mestrado Profissional em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional, da Universidade Candido Mendes – Campos/RJ, para obtenção do grau de MESTRE EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL.

Aprovada em 18 de setembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Israel Nunes Alecrin, D.Sc – Orientador
Faculdade de Medicina de Campos

_____

Prof. Eduardo Shimoda, D.Sc.
Universidade Candido Mendes Campos

_____

Profª. Marcia Azevedo Caldas, D.Sc.
Faculdade de Medicina de Campos

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ

2019

AGRADECIMENTOS

Só mesmo agradecendo verdadeiramente a essas pessoas esse trabalho cumpre seu papel de cultivar o estudo científico e de compartilhar conhecimento.
Agradeço primeiramente a oportunidade de realizar esse antigo sonho;
Agradeço a Israel Nunes Alecrin, orientador, pelos ensinamentos, pela paciência e, principalmente, pelo incentivo;
Agradeço a Jamil Silva Soares, Diretor do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do HEAA (Hospital Escola Álvaro Alvim), pela competência, pela ajuda e pela presteza em todos os procedimentos de cateterismo – fundamentais para este estudo;
Agradeço a Sebastião Melo Fonseca por sua completa disponibilidade em tornar esse estudo viável;
Agradeço a Felipe Sampaio Jorge por dividir comigo sua competência técnica;
Agradeço ao colega Selmo Eduardo Pires Ribeiro pela destreza e pela competência nos cálculos deste trabalho;
Agradeço à Mirelle da Silva Cruz Defanti, à Juliana Siqueira, a Bruno D´Avila e aos acadêmicos Letícia Martins Soares, Rebeca Gomes Barreto de Moura e Maria Luiza dos Guaranis Costa Ferreira de Araújo pela valiosa ajuda em toda a coleta de dados para esta pesquisa;
Agradeço à disposição de todos os “pacientes” desse estudo que se mostraram disponíveis e prestativos na criação do banco de dados;
Agradeço aos meus grandes amigos Carlos e Renato Bacelar por embarcarem neste estudo e proporcionarem com gratuidade e com cuidado todos os exames para a elaboração dos resultados;
Agradeço aos colegas Rodney Rodrigues do Amaral e Helen Mara de Souza Santos Menezes pelos dados coletados com profissionalismo e com gentileza;
Agradeço a Ernesto Carlos Pessanha, diretor do HEAA (Hospital Escola Álvaro Alvim), pela pronta autorização para a coleta de dados no Hospital;
Agradeço ao meu ex-aluno e sempre mestre Paulo de Assis Melo que, com seu exemplo, incentiva-me, ensina-me e impulsiona-me;
Agradeço ao professor Eduardo Shimoda pela atenção, pelo incentivo e pelos ensinamentos;
Agradeço às amigas Teresa Cristina de Souza Rodrigues e Rafaela Prates a paciência, o carinho e a disponibilidade de sempre;
Agradeço à minha família, razão da minha constante vontade de crescimento e de atualização. À minha amada esposa Rosemary El Kik pelo seu incentivo de toda a vida e pela eterna paciência; ao meu genro Marcelos Judice pela prontidão no auxílio às traduções e às minhas filhas Camila Ziccardi El Kik, minha inspiração desde a defesa do seu doutorado, e Érika Ziccardi El Kik, ajudante nas questões que exigem subjetividade;
Por fim, dedico esta dissertação e a realização de todos os meus sonhos aos meus filhos Kiko, Érika e Camila e aos meus apaixonantes netos Carolina e Tomás.

“*A razão é o passo, a ciência o caminho, e o benefício da humanidade é o fim*.”
(Thomas Hobbes, matemático e filósofo inglês)

RESUMO

NÍVEIS SÉRICOS DE TESTOSTERONA NO ENVELHECIMENTO MASCULINO ASSOCIADOS AOS SINTOMAS SEXUAIS COMO FATORES PREDITORES PARA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

A prevalência de doenças cardiovasculares (DCV) e a expectativa de vida têm aumentado significativamente em todos os países desenvolvidos e em desenvolvimento. Os fatores de risco, considerados clássicos para as DCV, estão bem estabelecidos, particularmente para síndrome coronariana aguda (SCA). Essa é mais prevalente em homens e aumenta significativamente a partir dos 40 anos de idade. O nível baixo de testosterona leva ao aumento significativo de sintomas cognitivos, físicos, sexuais e sugere contribuir para o aumento da morbimortalidade por DCV. **O objetivo** foi verificar os níveis séricos de esteroides sexuais no homem em envelhecimento, os sintomas sexuais e a síndrome da deficiência de androgênio no envelhecimento masculino (DAEM) como possíveis fatores preditores da síndrome coronariana aguda (SCA). **Métodos:** Fez-se o estudo do tipo caso-controle de 80 pacientes atendidos no setor de cardiologia e de clínica médica do HEAA, sendo 40 homens com SCA (casos) e 40 saudáveis sem SCA (controles). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMC. Foram medidas laboratorialmente as variáveis de interesse do estudo: o perfil dos esteroides sexuais, o perfil lipídico, SHBG, as gonadotrofinas, os sintomas sexuais, as variáveis demográficas e antropométricas. O desfecho foi a síndrome coronariana aguda (SCA) confirmada pela coronariografia. Além disso, aplicou-se o questionário sobre sintomas sexuais. **Resultados**: A relação dos níveis baixos de TT, TL, a presença de sintomas sexuais (SS) e DAEM no desfecho da SCA, a regressão logística binária para a mesma demonstrou que a presença de SS foi significativa (X^2=23,21; p<0,01; $R^2_{Negelkerke}$=0,34), revelando, assim, que os SS são preditores significativos para SCA (OR= 10,33; $IC_{95\%}$: 3,69-28,97). O modelo matemático contendo a presença de DAEM também foi significativo (X^2= 15,201; p<0,01; $R^2_{Negelkerke}$=0,23), apontando a DAEM como um fator preditor significativo para SCA (OR=6,40; $IC_{95\%}$: 2,39-17,15). Os modelos contendo a presença de TT baixa ou TL baixa não se mostraram significativos (X^2=0,453; p>0,05 e X^2=0; p>0,05 respectivamente). **Conclusão:** Os níveis séricos baixos de testosterona isoladamente não têm significância no aparecimento de SCA. Por outro lado, o nível sérico de testosterona baixo, acrescido de sintomas sexuais, isto é, DAEM, mostra-nos extrema significância para o surgimento de SCA. Além disso, os sintomas sexuais isoladamente promovem maior risco de SCA. Pode-se sugerir que sintomas sexuais isolados e/ou DAEM são fatores preditores importantes para SCA.

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda. Envelhecimento masculino. Deficiência androgênica.

ABSTRACT

SERUM LEVELS TESTOSTERONE IN MALE AGING ASSOCIATED WITH SEX SYMPTOMS AS A PREDICTORS FACTORS FOR ACUTE CORONARY SYNDROME

The prevalence of cardiovascular disease (CVD) and life expectancy have increased significantly in all developed and developing countries. Risk factors considered classic for CVD are well established, particularly for acute coronary syndrome (ACS). This is more prevalent in men and increases significantly from the age of 40. Low testosterone level leads to significant increase in cognitive, physical, sexual symptoms and suggests contributing to increased CVD morbidity and mortality. The objective was to analyze the serum levels of sex steroids in aging men, sexual symptoms and androgen deficiency syndrome in male aging (ADSMA) as possible predictors of acute coronary syndrome (ACS). **The objective** was to analyze the serum levels of sex steroids in aging men, sexual symptoms and androgen deficiency syndrome in male aging (ADSMA) as possible predictors of acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** The study was a case-control study of 80 patients treated at the HEAA cardiology and medical clinic, 40 men with ACS (cases) and 40 healthy without ACS (controls). The research project was approved by the FMC Research Ethics Committee. Laboratory variables were the variables of interest of the study: sexual steroid profile, lipid profile, SHBG, gonadotropins, sexual symptoms, demographic and anthropometric variables and the outcome was coronary angiography confirmed by acute coronary syndrome (ACS). In addition, the questionnaire on sexual symptoms was applied. **Results:** The relationship between low levels of TT, TL, presence of sexual symptoms (SS) and AMSD in the ACS outcome and binary logistic regression showed that the presence of SS was significant (X^2 = 23.21; p <0 , 01; R^2Negelkerke = 0.34), thus revealing that SS are significant predictors for ACS (OR = 10.33; 95% CI: 3.69-28.97). The mathematical model containing the presence of MSAD was also significant (X^2 = 15.201; p <0.01; R^2Negelkerke = 0.23), pointing out MSAD as a significant predictor for ACS (OR = 6.40; 95% CI: 2 , 39-17.15). The models containing the presence of low TT or low LT were not significant (X^2 = 0.453; p> 0.05 and X^2 = 0; p> 0.05 respectively**). Conclusion:** Low serum testosterone levels alone are not significant in the onset of ACS. On the other hand, the low serum testosterone level, plus sexual symptoms, ie DAEM, show us extreme significance to the onset of ACS. In addition, sexual symptoms alone promote a higher risk of ACS. We can therefore state that isolated sexual symptoms and / or AADD are important predictors of ACS.

Keywords: Acute coronary syndrome. Male aging. Androgen deficiency.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Níveis de testosterona livre e total nos pacientes com SCA e no grupo controle. 29
Figura 2: Correlação e Regressão linear entre TL e idade. 30
Figura 3: Correlação e Regressão linear entre TT e idade. 31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características antropométricas e pressóricas. 28
Tabela 2: Associações entre Síndrome Coronária Aguda e Variáveis Independentes..... 32
Tabela 3: Estimativa de risco da Síndrome Coronária Aguda e Variáveis Independentes..... 32
Tabela 4: Associações entre Sintomas Sexuais e Variáveis Independentes. .. 33
Tabela 5: Estimativa de risco de Sintomas Sexuais e Testosterona. 33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACV	Aparelho Cardiovascular
AI	Angina Instável
ATP	Adenosina Trifosfato
AVE	Acidente Vascular Encefálico
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAEM	Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino
DCV	Doença Cardiovascular
DHT	Di-hidrotestosterona
DP	Desvio Padrão
ECG	Eletrocardiograma
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotropina
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IAMCS-ST	Infarto Agudo do Miocárdio sem supra de ST
IAMSS-ST	Infarto Agudo do Miocárdio com supra de ST
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormônio Luteinizante
HAT	Hipogonadismo de aparecimento tardio
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio-1
PCR	Proteína C Reativa
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SHBG	Globulina ligada aos Hormônios Sexuais
SS	Sintomas Sexuais
ST	Segmento st
TG	Triglicerídeo
TL	Testosterona Livre
TRT	Terapia de Reposição com Testosterona
TT	Testosterona Total

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 11

2 REVISÃO DE LITERATURA 13
2.1 AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES (DCV) - SÍNDROME CORONARIANA AGUDA (SCA) 13
2.2 O ENVELHECIMENTO ENDÓCRINO MASCULINO 15
2.2.1 Testosterona - Fisiologia 16
2.2.2 A Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino - DAEM 21

3 OBJETIVO 23

4 MÉTODOS 24
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO 24
4.2 AMOSTRA E OS GRUPOS DE CASOS E CONTROLE 24
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 24
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 25
4.5 MEDIDAS DE SEGUIMENTO E LABORATORIAL 25
4.6 QUESTIONÁRIO – SINTOMAS SEXUAIS 25
4.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO 26
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA 26

5 RESULTADOS 28

6 DISCUSSÃO 35

7 CONCLUSÃO 44

REFERÊNCIAS 45

1 INTRODUÇÃO

A alta prevalência de doenças cardiovasculares em todo mundo, com ênfase à morbimortalidade das Síndromes Coronarianas Agudas (SCA) e com maior expectativa de vida, faz com que o mundo científico procure detectar outros fatores de risco para as doenças cardíacas, além das habituais e já bastante pesquisadas, como hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, hiperlipidemia, diabetes melitus e história familiar.

Estudos relacionando os níveis séricos de hormônios sexuais masculino e SCA são divergentes, mostrando a complexidade da ação da testosterona sobre a microcirculação (WU; ECKARDSTEIN, 2003; HADDAD et al., 2007; LAUGHLIN et al., 2008; SÁ et al., 2009; ARAUJO et al., 2011; RUIGE et al., 2011; MURALEEDHARAN et al, 2013; LOO et al., 2019). O envelhecimento promove o hipogonadismo que diminui a produção de testosterona total e de testosterona livre, interferindo na qualidade de vida e na morbimortalidade por DCV.

A síndrome de deficiência androgênica no homem em envelhecimento (DAEM), com níveis baixos de testosterona, surge como um possível fator de risco para DCV. Na DAEM os níveis de androgênio diminuem gradativamente. A partir dos 30 anos, a cada década, diminuem 1 a 2% (CHMIEL et al., 2015).

Alguns estudos demonstraram que a DAEM aumenta significativamente a mortalidade por doença cardiovascular e por mortalidade geral. Por outro lado os resultados de estudos sobre TRT são paradoxais, pois alguns revelam que a correção da hipotestosteronemia promove efeitos cardioprotetores e outros demonstram que aumentam o risco de mortalidade por DCV e mortalidade geral (HARMAN et al, 2001; SHORES et al, 2006; KHAW et al., 2007; HADDAD et al., 2007; SÁ et al., 2009; COLANGELO et al., 2009; TIVESTEN et al., 2009; HARING et al., 2010; WU et al., 2010; ARAUJO et al., 2011; MURALEEDHARAN et al., 2013; PYE et al., 2014;

DEUTSCHBEIN; MANN; PETERSENN, 2015; BORST; YARROW, 2015; HACKETT et al., 2016; LOO et al., 2019).

Não são encontrados muitos estudos desenvolvidos para avaliar a associação dos níveis séricos de testosterona, os sintomas sexuais e a síndrome da deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM) como fatores de risco para a síndrome coronariana aguda (SCA). A escassez de pesquisa sobre o tema motivou o desenvolvimento desta pesquisa.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES (DCV) - SÍNDROME CORONARIANA AGUDA (SCA)

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de óbito em todo o mundo, independentemente do nível de renda dos países (RASTRELLI et al., 2015). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), são responsáveis por 17 milhões de mortes em 2011, representam 3 em cada 10 óbitos. Destes, 7 milhões de pessoas morreram por doenças isquêmicas do coração e 6,2 milhões por acidente vascular encefálico. A doença cardiovascular, no Brasil, é responsável por cerca de 1/3 de todas as mortes registradas, segundo dados do DATASUS.

Nos Estados Unidos da América, cerca de 4 a 5 milhões de pessoas procuram os serviços de saúde com quadro sugestivo de isquemia miocárdica. Desse total, 2 milhões recebem confirmação do diagnóstico. Cerca de 1,5 milhão apresentam infarto agudo do miocárdio e, aproximadamente, 250 mil morrem antes de chegar ao hospital (MATSUMOTO; BREMNER, 2016).

A Organização das Nações Unidas (ONU) estabelece que um indivíduo seja considerado idoso quando tiver 60 anos ou mais nos países em desenvolvimento e, 65 anos ou mais, nos países desenvolvidos. As doenças cardiovasculares apresentam expressiva morbimortalidade na população idosa.

Até os 70 anos, a DAC é muito mais prevalente nos homens, mas, a partir dessa idade, sua prevalência é equivalente em ambos os sexos. Os idosos com síndromes isquêmicas agudas geralmente apresentam perfil de risco diferente dos não idosos: têm maior prevalência de hipertensão arterial, diabetes melito, infarto do miocárdio prévio, angina, doença vascular periférica, acidente vascular encefálico (AVE), doença multiarterial e insuficiência cardíaca. Por outro lado, apresentam níveis menos

elevados de colesterol e menor prevalência de tabagismo. Geralmente, o idoso se apresenta para o atendimento médico mais tardiamente após o início dos sintomas (FINKELSTEIN et al., 2016).

A SCA envolve um largo espectro de condições clínicas que incluem desde a isquemia silenciosa, a angina aos esforços, a angina instável e o infarto agudo do miocárdio, com ou sem supradesnivelamento do segmento ST (FINKELSTEIN et al., 2013).

A angina instável e o infarto do miocárdio são as síndromes caracterizadas por pior prognóstico, com maior chance de sequelas e de risco aumentado de óbito (BHASIN; BASARIA, 2011; BHASIN et al., 2018). O conceito de síndrome coronária aguda (SCA) compreende diversas apresentações clínicas decorrentes de isquemia miocárdica, abrangendo a angina instável (AI), o infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST (IAMSS-ST) e o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST (IAMCS-ST) (CARR et al., 2008).

A diferenciação ocorre primariamente se a isquemia é suficientemente grave para causar dano miocárdico e liberar marcadores de injúria miocárdica (troponinas) (BHASIN; BASARIA, 2011). No entanto, o advento das troponinas ultrassensíveis reduziu consideravelmente a frequência de AI e elevou consideravelmente a de IAMSS-ST.

A doença coronariana aterosclerótica é hoje entendida como um processo inflamatório endotelial e subendotelial. A placa aterosclerótica é formada por um lago lipídico na camada íntima da artéria - o core lipídico - que é envolta por uma capa fibrosa. A integridade da capa fibrosa é mantida por meio da síntese contínua de colágeno, que a fortalece contra a tensão gerada na luz da artéria coronária pela pressão arterial e o *shear stress* (estresse gerado pelo fluxo sanguíneo sobre o endotélio) (MATSUMOTO; BREMNER, 2016). Os mecanismos anti-inflamatórios intraplaca levam a uma continuada produção de colágeno e de elastina, que procuram fortalecer a capa fibrótica, impedindo sua ruptura (FINKELSTEIN et al., 2016).

Para cada paciente é necessário estratificar corretamente o risco de morte/reinfarto, implementar precocemente o tratamento antitrombótico amplo, com dois ou três antiplaquetários e um agente anticoagulante e definir o método de estratificação funcional/anatômica coronária, de forma invasiva ou não invasiva (FINKELSTEIN et al., 2013).

A primeira etapa é o protocolo de dor torácica com realização do ECG, que identifica os pacientes com IAM com supra-ST e, portanto, candidatos à reperfusão imediata. Para os demais pacientes, há vários métodos propostos para estratificação, de modo a identificar o paciente de alto risco, que deverá ser internado na unidade coronariana e realizar coronariografia precoce (6-72h) (CARR et al., 2008).

Dessa forma, para tomada de decisões clínicas, torna-se essencial uma efetiva estratificação de risco. Está demonstrado que a utilização de modelos multivariados na forma de escores representa o meio mais acurado para predição de risco, superior ao obtido subjetivamente pela impressão clínica. O Escore de Risco TIMI foi o primeiro modelo validado. Este Escore foi rapidamente difundido na prática clínica, tendo a seu favor a simplicidade de aplicação. O Escore GRACE é de validação mais recente e possui aplicação mais complexa, pois considera um maior número de variáveis, algumas delas tratadas de forma semiquantitativa. Por outro lado, algumas características favorecem sua capacidade preditora: o GRACE foi criado a partir de um registro observacional, a idade é computada em vários níveis, a função renal e sinais de disfunção ventricular esquerda compõem parte desse Escore (FINKELSTEIN et al., 2016).

Aqueles com risco elevado são, normalmente, candidatos a uma terapia mais agressiva; indivíduos com menor risco podem receber tratamento conservador. A utilização de escores de risco em unidades de dor torácica podem ser ferramentas custo-efetivas. Com essa estratégia diagnóstica sistematizada, podemos firmar o diagnóstico de IAM sem supra-ST, de AI ou de ausência de SCA com mínima margem de erro, evitando assim a liberação inapropriada de pacientes com doença e reduzindo o tempo para o diagnóstico.

2.2 O ENVELHECIMENTO ENDÓCRINO MASCULINO

Estudos múltiplos, transversais e longitudinais (Baltimore Longitudinal Study of Aging; Massachusetts Male Aging Study; EPIC-Norfolk Study) mostram que a testosterona diminui com a idade. Esse declínio se inicia na terceira década e vai progredindo gradualmente, caindo com taxa de 1 a 2% anuais. Considerando que as concentrações SHBG são mais altas em idosos que em jovens, as concentrações de

T Livre e Biodisponível caem em maior grau com o envelhecimento que a concentração de TT.

A disfunção testicular no idoso constitui a principal causa de queda de nível de androgênio. O envelhecimento masculino com deficiência DAEM é sinônimo de hipogonadismo de aparecimento tardio (HAT).

É sabido que os androgênios desempenham muitos papéis fisiológicos em vários órgãos. Há um intenso debate sobre a influência de testosterona sobre as doenças cardiovasculares (CHMIEL et al, 2015). A deficiência de androgênios é frequentemente associada a fatores importantes na DCV, como níveis de glicose, lipoproteína de baixa densidade e aumento da produção de citocinas pró inflamatórias (FRANCOMANO et al., 2010).

2.2.1 Testosterona - Fisiologia

A testosterona tem, como função primária, a maturação sexual masculina e a manutenção da libido e ereção para atividade sexual, porém sua relevância se estende a atividades metabólicas e cardiovasculares.

A testosterona, sintetizada a partir do colesterol, é produzida pelas Células de Leydig testiculares. Os principais reguladores da sua secreção são os hormônios hipofisários LH (Hormônio Luteinizante) e FSH (Hormônio Foliculoestimulante), cuja secreção na circulação é caracterizada pela pulsatilidade. A produção destes hormônios hipofisários depende da secreção também pulsátil de GnRH (Hormônio liberador de gonadotrofina), produzida no hipotálamo, que atua na adeno-hipófise estimulando a produção e liberação de LH e FSH na circulação porta hipofisária. Dessa forma, estabelece-se um circuito de alça com retroalimentação negativa, visto que o aumento circulante da testosterona resulta em sinalização negativa para hipotálamo e hipófise, resultando em redução da secreção dos seus reguladores hormonais (GnRH, LH e FSH) (MATSUMOTO; BREMNER, 2016).

O LH atua nas células de Leydig promovendo a produção de testosterona. Por sua vez, o FSH atua principalmente nas células de Sertoli dos túbulos seminíferos, sendo responsáveis pela espermatogênese, junto com a testosterona. Essas células também, sob o estímulo do FSH, produzem a Inibina B, hormônio capaz de realizar *feedback* negativo sobre a secreção de FSH. A testosterona também exerce função

de retroalimentação negativa na produção de LH e FSH e, indiretamente, através da conversão periférica a estradiol, inibe a secreção de GnRH (CARR et al., 2008).

A testosterona exerce uma série de importantes funções desde a vida embrionária até a senilidade do indivíduo do sexo masculino. Ela começa a ser produzida desde a sétima semana da vida embrionária pelas saliências genitais e, posteriormente, pelos testículos, promovendo o desenvolvimento dos órgãos responsáveis pela diferenciação genital masculina (pênis, escroto, próstata, vesículas e ductos seminais) e supressão da formação dos órgãos genitais femininos. No último trimestre da gestação, a testosterona, já em concentrações mais elevadas, promove a descida dos testículos para o escroto. Durante toda a infância, a produção de testosterona permanece residual, tornando a se elevar no período da puberdade, mediante estímulo da produção do LH e maturação das células de Leydig, quando será responsável pela determinação dos caracteres sexuais secundários masculinos, determinando a transição da infância para a idade adulta do homem (MATSUMOTO; BREMNER, 2016).

Nessa fase, ocorre aumento do pênis, do testículo, do escroto, da próstata e crescimento e espessamento de pelos em regiões sensíveis à atividade androgênica (face, tórax, abdome, púbis, axilas, membros). Além disso, o alargamento e o espessamento da mucosa da laringe determinam a mudança do timbre de voz, característica da idade adulta. Importantes modificações corporais também ocorrem, tais como aumento da massa muscular, da consistência da pele e da secreção de glândulas sebáceas, aumento da formação de matriz óssea e deposição de cristais de hidroxiapatita, conferindo aumento da resistência óssea e modificações comportamentais e funcionais do cérebro, responsáveis pelo desenvolvimento do comportamento típico da masculinidade frente a estímulos visuais ou sexuais, tais como excitação e ereção (SÁ et al., 2009).

A testosterona também exerce influência na produção de hemácias (aumento), no metabolismo lipídico (possível redução do HDL) e no metabolismo intermediário (aumento da taxa metabólica basal, devido ao anabolismo proteico) (MATSUMOTO; BREMNER, 2016; FINKELSTEIN et al., 2013; FINKELSTEIN et al., 2016).

A ação da testosterona em tecidos sensíveis depende, em grande parte, da sua conversão periférica, a di-hidrotestosterona (DHT) ou estradiol. A formação da DHT a partir da testosterona ocorre por ação da enzima 5α-redutase, presente na pele e no

fígado, enquanto, mediado pela ação da enzima aromatase, presente no tecido adiposo, há transformação da testosterona em estradiol. Dessa forma, as ações sobre a pele, a próstata e os folículos pilosos são determinadas pela DHT; os efeitos sobre o osso, o cérebro, o perfil lipídico e o sistema de retroalimentação hormonal parecem ser determinados pela conversão periférica em estradiol (TRAVISON et al., 2014).

A testosterona circula na corrente sanguínea, em sua maioria ligada a proteínas plasmáticas. Cerca de 60% encontra-se ligada à globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG), em uma ligação de difícil dissociação. 35-40% da testosterona encontra-se ligada à albumina, da qual é facilmente dissociável, permitindo a interação com o receptor androgênico, e somente uma pequena fração (0,5-3%) encontra-se livre na circulação (RASTRELLI et al., 2015).

A soma da testosterona livre e ligada a albumina é denominada testosterona biodisponível, e reflete a fração disponível para atuação imediata da testosterona em tecidos androgênio-sensíveis. A fração ligada à SHBG não possui atividade, devendo a testosterona se dissociar da mesma para que possa atuar nos tecidos periféricos (BHASIN; BASARIA, 2011).

O hipogonadismo masculino é decorrente da incapacidade de produção em concentrações fisiológicas de testosterona, de espermatozoides ou ambas. Pode ser decorrente de doenças hipotalâmico-hipofisárias (tumores, apoplexia, doenças inflamatórias, infecciosas ou infiltrativas, hiperprolactinemiae, distúrbios genéticos), determinando o hipogonadismo hipogonadotrófico ou secundário (LH baixo ou inadequadamente normal associado à testosterona baixa), de condições testiculares (trauma, varicocele, orquite, criptorquidismo, doenças infiltrativas ou neoplásicas, irradiação e distúrbios genéticos), determinando o hipogonadismo hipergonadotrófico ou primário (LH alto e testosterona baixa). Pode também ser de causas funcionais, tais como diabetes, obesidade, etilismo, doenças sistêmicas graves, depressão, falência hepática e medicamentos, com reduzida produção de testosterona, geralmente predominando distúrbios mistos (central e periférico), com LH inadequadamente normal (WU et al., 2008; BHASIN et al., 2018).

Como já descrito, a manifestação clínica dependerá da idade em que o distúrbio ocorre, bem como do grau de gravidade da disfunção (BASARIA, 2014; CHAN et al., 2014).

Uma série de sinalizadores endógenos (hormônios, peptídeos, citocinas) exercem influência na secreção pulsátil de GnRH (inibina B, ativina A, kisspeptinas, leptina, prolactina, neuropeptídeo Y, ácido gama-aminobutírico, dopamina e outros). Isto explica, em parte, a elevada gama de doenças e de condições que podem interferir nos níveis séricos da testosterona, tais como estresse, obesidade, medicamentos e doenças sistêmicas (LAYMAN, 2007). Por outro lado, alguns fatores periféricos também podem interferir no perfil de secreção testicular de testosterona, tais como atividade aumentada da enzima aromatase como na obesidade e aumento ou diminuição de proteínas plasmáticas ligadoras dos hormônios sexuais como nas drogas e hepatopatias, induzindo desequilíbrios do eixo gonadal (MORALES et al., 2015).

Quando ocorre após a puberdade, o hipogonadismo resulta em graus variados de disfunção sexual e de sinais e de sintomas, que podem variar de leves e inespecíficos a graves e característicos. Achados mais específicos e nem sempre presentes incluem ginecomastia, disfunção erétil, redução de libido, da pilificação e da massa óssea, além de queixas de fogachos. Alterações do humor, da concentração e da composição corporal (redução da massa muscular e aumento de massa gorda), além de distúrbios do sono, astenia e anemia crônica são achados inespecíficos, porém mais prevalentes (BASARIA, 2014).

Como já descrito, grande parte da testosterona circula na corrente sanguínea ligada a proteínas plasmáticas. Assim, deve-se atentar para condições que possam afetar as concentrações plasmáticas destes ligantes, sobretudo do SHBG. Os níveis séricos de SHBG podem se elevar (envelhecimento, hiperestrogenismo, deficiência androgênica, hipertiroidismo, hepatopatias) ou reduzir (obesidade, hipotireoidismo, corticoterapia, uso de androgênios e progestógenos), devendo ser sempre considerados em casos de dosagens séricas da testosterona total, devido à possibilidade de interpretações errôneas do seu resultado (GOLDMAN et al., 2017).

Nessas situações é recomendado medir a testosterona livre calculada, através da dosagem de testosterona total, albumina e SHBG (fórmula gratuitamente disponível em www.issam.ch), visto ser esta a fração ativa do hormônio, que não sofre interferência do SHBG circulante (MORALES et al., 2015; ANAWALT et al., 2012). Da mesma forma, em pacientes com níveis intermediários de testosterona total (264-350 ng/dl), o cálculo da testosterona livre também deve ser avaliado (BHASIN et al., 2018).

Porém, o valor da testosterona livre calculada considerada ideal permanece indeterminado, mesmo após a publicação do mais recente consenso, devendo-se considerar baixa quando em valores inferiores aos sugeridos pela maioria dos autores em estudos clínicos (< 64 pg/mL) (CHAN et al., 2014).

As evidências atuais demonstram que a testosterona promove seus efeitos através dos receptores de androgênios existentes nos adipócitos (MARIN; ODÉN; BJÖRNTORP, 1995), ativando os receptores beta adrenérgicos e a lipase hormônio sensível. Inibem a atividade da lipase lipoproteica (principal enzima reguladora da captação de triglicerídeos no tecido adiposo) diminuindo o depósito de gordura no tecido adiposo. No perfil lipídico, os estudos são controversos, pois variam de não alteração, de diminuição ou de sua elevação (HADDAD et al., 2007; SÁ et al., 2009). Atua também aumentando a agregação plaquetária (AJAYI; MARTHUR; HALUSKA, 1995) e fatores trombogênicos, como a PAI-1, fator VII e diminuição do fibrinogênio (PHILIPS; PINKERNELL; JING, 1994). Os receptores de androgênios estão distribuídos na aorta, vasos periféricos, células atriais e ventriculares, no endotélio, nas plaquetas e nos megacariócitos (RUIZEVELD et al., 1991). Pode também apresentar seus efeitos diretos ou indiretos no aparelho cardiovascular (ACV) após a conversão em estradiol, pois as células endoteliais musculares lisas, os macrófagos e as plaquetas expressam a aromatase permitindo a conversão de estradiol em testosterona e DHEA (HARADA et al., 1999).

A testosterona ainda pode atuar no ACV através de modelos genômicos, por meio de receptores de androgênios, e não genômicos, pela sua ligação a esses receptores na membrana plasmática, acarretando bloqueio dos canais L de cálcio e abertura dos canais de potássio ativados pelo cálcio (WEBB et al., 1999). A testosterona tem atividade protetora direta dos miócitos ventriculares, promovendo a abertura de canais de K dependentes de ATP presentes na mitocôndria, resultando em sua estabilidade das mesmas. Com relação à vasodilatação, estudos mostraram que a testosterona exerce efeito vasodilatador sobre as artérias independentemente do endotélio, mostrando que a dilatação não ocorre somente via óxido nítrico. Outro mecanismo de ação para tal efeito arterial pode ser atribuído à inibição dos canais de cálcio (tipo L e tipo T) na túnica média das artérias, promovendo relaxamento do vaso (WEBB et al., 1999; SÁ et al., 2009).

No que se refere à função sexual, à sexualidade e aos sinais e sintomas, a testosterona manifesta seus efeitos através de sua interação com seus receptores nos órgãos sexuais masculinos e no sistema nervoso central que, através de mecanismos complexos ainda não bem elucidados, interagem com os neurotransmissores e neuromoduladores e sofrem influência de condições biopsicossocial (GUYTON; HALL, 2011).

2.2.2 A Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino - DAEM

A DAEM é uma entidade clínica que resulta de alterações do eixo hipotálamo – hipófise – testicular, as quais podem acompanhar as diversas adaptações hormonais e metabólicas associadas ao envelhecimento. Trata-se de um estado clínico subdiagnosticado, que pode ter repercussão na qualidade de vida do indivíduo com déficit hormonal. A dimensão do diagnóstico dessa síndrome amplia-se numa época em que a esperança de vida é progressivamente maior (HELLER, MYERS, 1944; LEE et al., 2009).

Embora a DAEM tenha sido citada em 1944, somente há duas décadas estudos foram aprofundados (HELLER, MYERS, 1944). Em 2002, após um consenso na Sociedade Europeia do Envelhecimento, definiu-se DAEM ou HAT como baixos níveis de testosterona total e livre no sangue, acrescidos de três sintomas sexuais, três sintomas psicológicos e três sintomas físicos em pacientes homens acima de 60 anos, sem doença gonadal ou hipofisária prévia (WU et al., 2010).

A terapia hormonal com reposição de testosterona foi incrementada a partir de 2002, após seguir rígidos protocolos. O maior conhecimento dessa síndrome fez mostrar que o baixo nível de testosterona leva ao aumento significativo de sintomatologia psico-físico-sexual e ao aparecimento de eventos ósseos, musculares, metabólicos e cardiovasculares. Assim, a difusão no meio acadêmico de bases clínica e laboratorial para diagnóstico dessa nova entidade mórbida se impõe para prevenção e, se necessário, tratamento com melhoria da qualidade de vida do idoso e do retardo no envelhecimento (WU et al., 2010).

Atualmente, trabalhos recentes citam que a presença de sintomas sexuais contribui para o aumento da morbimortalidade cardiovascular, acrescida de

hipotestosteronemia, o que constitui critérios para o diagnóstico sindrômico (PYE et al., 2014).

Os parâmetros dos sintomas sexuais (LEE et al., 2009) são definidos como:

- Diminuição de frequência de ereção matinal (duas ou menos em relação ao mês anterior);
- Falta de pensamentos sexuais - incluindo o interesse em sexo ou fantasiar sobre sexo ou querer fazer sexo (três ou menos que no mês anterior);
- Disfunção erétil total ou alternada.

O nível de testosterona total (TT) sérica baixo é definido como uma concentração abaixo de 3,2 ng/mL. E o nível de testosterona livre inferior a 64 pg/mL (WU et al., 2010).

3 OBJETIVO

Verificar os níveis séricos de esteroides sexuais no homem em envelhecimento, os sintomas sexuais e a síndrome da deficiência de androgênio no envelhecimento masculino como possíveis fatores preditores da síndrome coronariana aguda.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Fez-se o estudo do tipo caso-controle de pacientes atendidos no setor de cardiologia e clínica médica do Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA) entre os meses de outubro de 2018 e maio de 2019. O projeto de pesquisa foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Faculdade de Medicina de Campos (FMC) e foi aprovado. As variáveis de interesse do estudo foram o perfil dos esteroides sexuais, o perfil lipídico, a SHBG, as gonadotrofinas, os sintomas sexuais, as variáveis demográficas e antropométricas. O desfecho foi a síndrome coronariana aguda (SCA). Os sujeitos de pesquisa com o diagnóstico de SCA foram definidos como os casos, enquanto os sem a SCA constituíram os controles.

4.2 AMOSTRA E OS GRUPOS DE CASOS E CONTROLE

Os sujeitos de pesquisa tinham de 40 a 80 anos, sendo 40 recrutados como caso por ter o diagnóstico de SCA, e 40 pacientes sem a SCA e saudáveis.

- Grupo de casos – 40 pacientes com diagnóstico de SCA.
- Grupo controle – 40 pacientes sem a SCA.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Homens de 40 a 80 anos.
- Com diagnóstico de SCA
- Angiografia coronariana com estenose coronariana em grau variável.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com doença hipofisária, adrenal ou testicular.
- Uso de medicamentos que interfiram nos esteroides sexuais.
- Evidência de doença infecciosa.
- Imunopatias.
- Pacientes revascularizados.
- Portadores de insuficiência cardíaca crônica e choque cardiogênico.
- Cirurgia nos últimos 6 meses.
- Hepatopatias ou insuficiência renal.
- Obesidade mórbida.
- Neoplasias.

4.5 MEDIDAS DE SEGUIMENTO E LABORATORIAL

O nível de TT sérica baixo é definido como uma concentração abaixo de 3,2 ng/mL. E um nível de testosterona livre inferior a 64 pg/mL (WU et al, 2010).

As amostras foram retiradas com os pacientes deitados, às 6 h da manhã, no segundo dia de SCA.

Foram mensurados testosterona livre, triglicerídeo, HDL Colesterol, LDL Colesterol, Colesterol Total, Creatinina, Glicose, PCR, Estradiol, LH e FSH.

Os níveis de TT, Estradiol e LH e FSH foram medidos por imuno ensaio químico luminescente (Kit Acess Testosterone – BeckmanCoulter).

A testosterona livre foi quantificada através da seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Testosterona total (ng/ml)} \times 3{,}47 \times 100}{\text{SHBG (nmol/L)}}$$

4.6 QUESTIONÁRIO – SINTOMAS SEXUAIS

Os sintomas sexuais foram abordados através de um questionário ao paciente (LEE et al., 2009) definidos como:

- Diminuição de frequência de ereção matinal (duas ou menos em relação ao mês anterior);
- Falta de pensamentos sexuais - incluindo o interesse em sexo ou fantasiar sobre sexo ou querer fazer sexo (três ou menos que no mês anterior);
- Disfunção erétil total ou alternada.

  Os SS foram considerados positivos na presença de no mínimo dois itens positivos do questionário.

4.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram obtidas através de uma anamnese abordando a história familiar, medicamentos prévios, tabagismo, alcoolismo e doenças concomitantes e um exame físico com mensuração de pressão artéria, frequência cardíaca, IMC e circunferência de cintura.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada usando o IBM® SPSS® Statistics versão 21. Todos os resultados, sejam em gráficos ou em tabelas, foram descritos na forma de média ± desvio padrão (DP). A distribuição dos dados quantitativos foi testada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. Verificou-se que todos os dados obedeceram à distribuição normal ($p>0,05$) e utilizou-se estatística paramétrica para a inferência, aplicando-se o teste t de Student não pareado para comparação de duas amostras independentes; e para comparações múltiplas, foram utilizados o ANOVA fatorial com teste Post hoc Fisher's Least Significant Difference (LSD).

Correlações entre as variáveis quantitativas foram realizadas através da correlação de Pearson, com respectivas regressões lineares. Analisaram-se as associações entre variáveis categóricas usando-se o teste qui-quadrado e exato de Fisher. Regressões logísticas binárias foram executadas objetivando um modelo que permita a predição de valores tomados por uma variável categórica, binária, a partir de uma série de variáveis explicativas também binárias. Os modelos gerados foram apresentados com os valores de qui-quadrado, valores de $R^2_{Negelkerke}$ e Oddsratio com intervalo de confiança (IC) de 95%. Adotou-se o índice de significância de 5% (α=5%).

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Faculdade de Medicina de Campos para as considerações éticas e foi aprovado (CAAE: 10613519.3.0000.5244 / Nº PARECER: 3.452.572).

5 RESULTADOS

Os dados das características da amostra estão expressos na Tabela 1. Não se verificou diferença entre essas variáveis (p>0,05), indicando que o grupo que sofreu SCA tem características antropométricas e pressóricas similares ao grupo que não sofreu SCA.

Tabela 1: Características antropométricas e pressóricas.

	Síndrome coronária aguda			
	Sim		Não	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Idade (anos)	64,15	10,20	64,45	7,84
Estatura (m)	1,65	0,06	1,67	0,02
Massa (Kg)	79,544	11,529	79,230	7,757
IMC (Kg/m²)	29,35	4,67	28,42	2,81
P. Sistólica (mmHg)	138	9	137	8
P. Diastólica (mmHg)	80	9	70	5

Abreviações: m=metros; Kg=quilograma; IMC=Índice de massa corpórea; P.=pressão; mmHg=milímetros de mercúrio.

Fonte: O próprio autor.

Ao se comparar as concentrações de testosterona livre do grupo de casos com SCA (60,01±23,51pg/mL) com os indivíduos do grupo controle, sem SCA (60,89±17,41ng/mL), não se verificou diferença entre os grupos (p>0,05) (Figura 1A). Ao se comparar as concentrações de testosterona total entre os indivíduos que sofreram SCA (3,17±1,07ng/mL) com os indivíduos do grupo sem SCA (3,68±1,80), também não se verificou diferença entre os grupos (p>0,05) (Figura 1B).

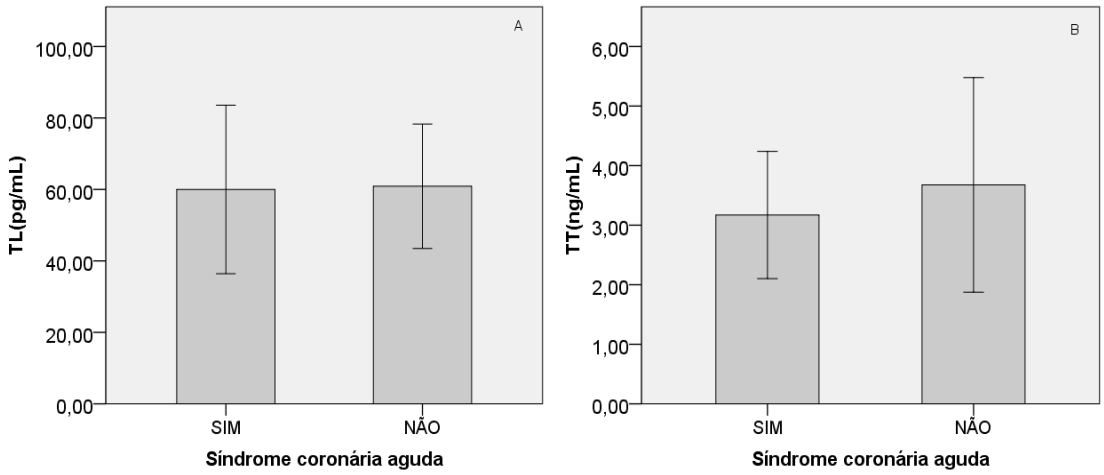

Figura 1: Níveis de testosterona livre e total nos pacientes com SCA e no grupo controle.
A: níveis de TL entre os grupos SCA (SIM) e controle (NÃO) (p>0,05). **B**: níveis de TT entre os grupos SCA (SIM) e controle (NÃO) (p>0,05).
Fonte: O próprio autor.

Ao se correlacionar a idade dos indivíduos com os níveis de testosterona livre, foi verificado que os níveis de TL do grupo com SCA correlacionou-se negativamente e de forma moderada com a idade (R=-0,4; p<0,05). No grupo sem SCA, não foi constatada correlação entre as mesmas variáveis (R=-0,079; p>0,05) (Figura 2). Com a execução da regressão linear, foi possível descrever a função que melhor caracteriza a relação entre a TL e a idade do grupo SCA SIM, encontrando-se a seguinte equação:

$$y = 119 - 0{,}92x$$

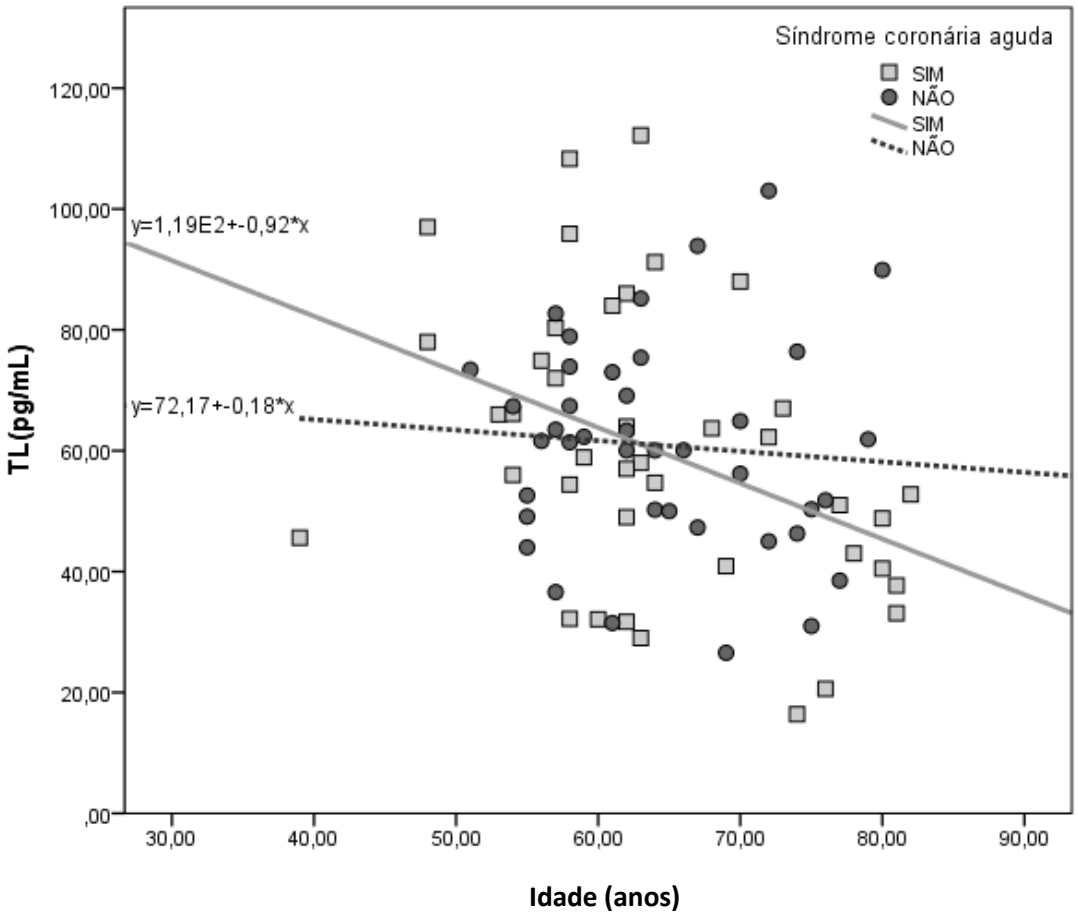

Figura 2: Correlação e Regressão linear entre TL e idade.
Regressão linear (equações expostas no gráfico) entre testosterona livre (TL) e idade (anos). O quadrado representa o grupo com SCA e círculos o grupo controle, sem SCA (p>0,05).
Fonte: O próprio autor.

Entretanto, ao se correlacionar a idade dos indivíduos com os níveis de testosterona total, verificou-se que os níveis de TT do grupo SCA SIM não se correlacionam com a idade (R=-0,068; p>0,05). O mesmo comportamento foi observado no grupo SCA NÃO no qual não foi constatado correlação entre as mesmas variáveis (R=-0,01; p>0,05) (Figura 3).

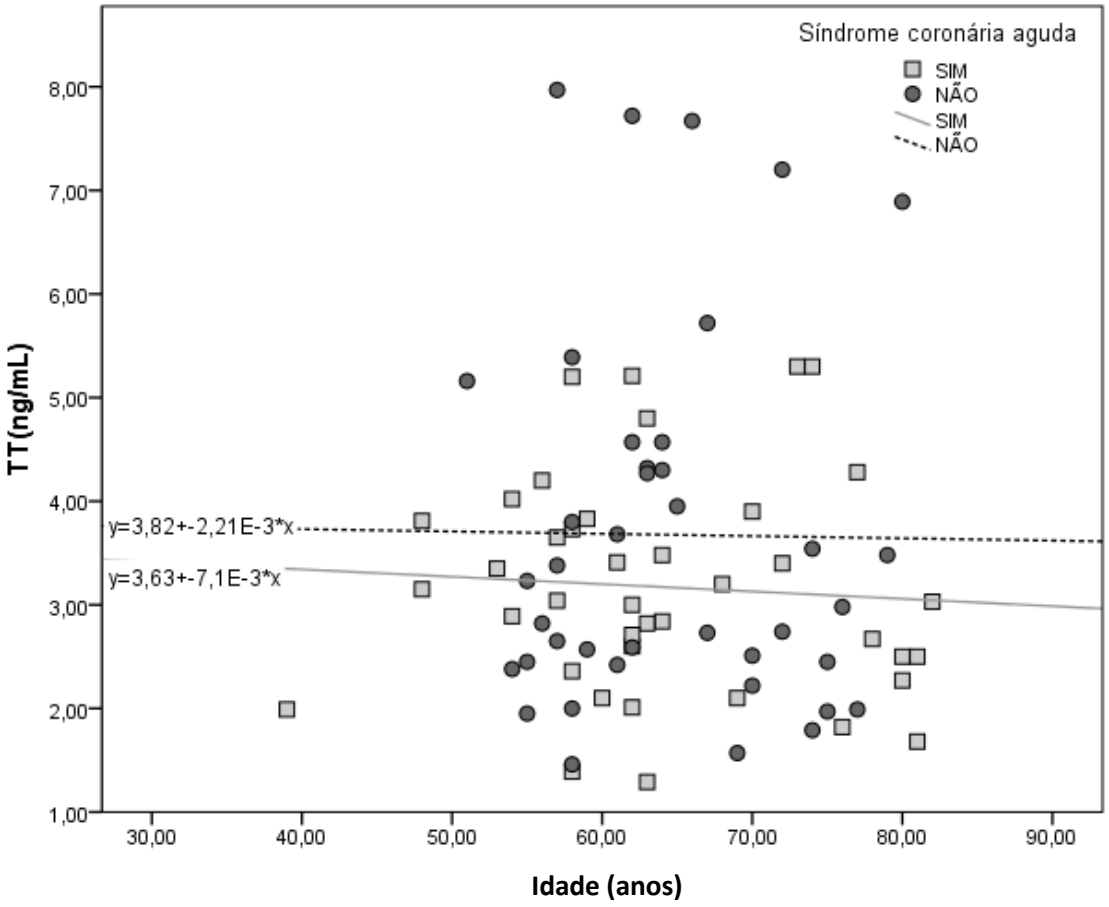

Figura 3: Correlação e Regressão linear entre TT e idade.
Regressão linear (equações expostas no gráfico) entre testosterona total (TT) e idade (anos). O quadrado representa o grupo com SCA e círculos o grupo controle, sem SCA (p>0,05).
Fonte: O próprio autor.

Ao se avaliar as associações entre a variável dependente SCA e as variáveis TL normal ou baixa, TT normal ou baixa, SS sim ou não, e DAEM sim ou não, verificou-se associação entra SCA e SS (X^2=22,06; p<0,05) e SCA e DAEM (X^2=14,68; p<0,05). Não se observou associação entre SCA e as variáveis TL normal ou baixo (X^2=0; p>0,05) e TT normal ou baixo (X^2=0,45; p>0,05) (Tabela 2).

Tabela 2: Associações entre Síndrome coronária aguda e variáveis independentes.

		Síndrome coronária aguda					
		Sim		Não		Qui quadrado	p-valor
		n	%	n	%		
Testosterona Livre	Normal	15	50,0%	15	50,0%	0,00	p>0.05
	Baixo	25	50,0%	25	50,0%		
Testosterona Total	Normal	17	45,9%	20	54,1%	0,45	p>0,05
	Baixo	23	53,5%	20	46,5%		
Sintoma Sexual	Sim	30	76,9%	9	23,1%	22,06	p<0,05
	Não	10	24,4%	31	75,6%		
Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino	Sim	26	74,3%	9	25,7%	14,68	p<0,05
	Não	14	31,1%	31	68,9%		

Valores de testosterona livre normal quando igual ou acima de 64 pg/ml e testosterona livre baixa os valores menores que 64 pg/ml. Valores de testosterona total normal quando igual ou acima de 3,2 ng/ml e testosterona total baixa os valores menores que 3,2 ng/ml.

Fonte: O próprio autor.

Com o conhecimento das associações, calcularam-se as estimativas de risco, verificando-se um risco aumentado de desenvolver SCA nos indivíduos com presença de SS (OR=10,33; $IC_{95\%}$:3,69-28,97) e com presença de DAEM (OR=6,40; $IC_{95\%}$:2,38-17,15). Não se verificou risco aumentado de desenvolver SCA na presença de TL ou TT baixos. (Tabela 3).

Tabela 3: Estimativa de risco da Síndrome Coronária Aguda e variáveis independentes.

	Estimativa de risco		
	OR	IC (95%)	
		menor	maior
Síndrome coronária aguda x Sintoma Sexual	10,33	3,69	28,97
Síndrome coronária aguda x DAEM	6,40	2,38	17,15
Síndrome coronária aguda x Testosterona Livre	1,00	,40	2,47
Síndrome coronária aguda x Testosterona Total	0,73	,30	1,78

Abreviações: OR=Odds ratio; IC=intervalo de confiança; DAEM= Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino.

Fonte: O próprio autor.

Ao se avaliar as associações entre a variável SS e as variáveis TL normal ou baixa, TT normal ou baixa, verificou-se associação entre SS e TL normal ou baixa (X^2=12,41; p<0,05) e SS e TT (X^2=13,01; p<0,05) (Tabela 4).

Tabela 4: Associações entre Sintomas sexuais e variáveis independentes.

		Sintoma Sexual					
		SIM		NÃO		Qui quadrado	p-valor
		n	%	n	%		
Testosterona Livre	Normal	7	23,3%	23	76,7%	12,41	p<0,05
	Baixo	32	64,0%	18	36,0%		
Testosterona Total	Normal	10	27,0%	27	73,0%	13,01	P<0,05
	Baixo	29	67,4%	14	32,6%		

Valores de testosterona livre normal quando igual ou acima de 64 pg/ml e testosterona livre baixa os valores menores que 64 pg/ml. Valores de testosterona total normal quando igual ou acima de 3,2 ng/ml e testosterona total baixa os valores menores que 3,2 ng/ml.

Fonte: O próprio autor.

Com o conhecimento das associações, calcularam-se as estimativas de risco, verificando-se um risco diminuído de desenvolver SS nos indivíduos com níveis de TL normal (OR=0,17; $IC_{95\%}$:0,06-0,47), assim como com TT normal (OR=0,18; $IC_{95\%}$:0,07-0,47), apontando um efeito protetor da testosterona. (Tabela 5).

Tabela 5: Estimativa de risco de Sintomas Sexuais e Testosterona.

	Estimativa de risco		
	OR	IC (95%)	
		menor	Maior
Sintoma Sexual x Testosterona Livre	0,17	0,06	0,47
Sintoma Sexual x Testosterona Total	0,18	0,07	0,47

Abreviações: OR=Odds ratio; IC=intervalo de confiança.

Fonte: O próprio autor.

Fez-se uma regressão logística binária para verificar se níveis baixos de TT e TL, presença de SS e DAEM podem ser considerados previsores do desenvolvimento da SCA. O modelo matemático contendo a presença de SS foi significativo (X^2= 23,21; p<0,01; $R^2_{Negelkerke}$=0,34), apontando o SS como um previsor significativo para SCA (OR= 10,33; $IC_{95\%}$: 3,69-28,97). Abaixo, a equação que descreve essa relação:

$$P_{(SCA)} = \frac{e^{(-1{,}204+2{,}335(SS))}}{1 + e^{(-1{,}204+2{,}335(SS))}}$$

O modelo matemático contendo a presença de DAEM também foi significativo (X^2= 15,201; p<0,01; $R^2_{Negelkerke}$=0,23), apontando a DAEM como um previsor significativo para SCA (OR=6,40; $IC_{95\%}$: 2,39-17,15). Abaixo, a equação que descreve essa relação:

$$P_{(SCA)} = \frac{e^{(-1{,}061+1{,}856(DAEM))}}{1 + e^{(-1{,}061+1{,}856(DAEM))}}$$

Os modelos contendo a presença de TT baixa ou TL baixa não se mostraram significativos (X^2=0,453; p>0,05 e X^2=0; p>0,05 respectivamente).

6 DISCUSSÃO

Esforços exponenciais têm sido implementados por inúmeros pesquisadores em busca da correlação dos níveis séricos de testosterona endógena e da terapia de reposição hormonal com testosterona (TRT) sobre o sistema cardiovascular e mortalidade geral. Porém, as conclusões divergem ou são inconclusivas devido à heterogeneidade e às falhas metodológicas nos diversos tipos de estudos realizados, que vão desde estudos observacionais, estudos randomizados duplo cego controlados com placebo, estudo de intervenção e mesmo após as revisões sistemáticas e metanálises. (WU; ECKARDSTEIN, 2003; HADDAD et al., 2007; LAUGHLIN et al., 2008; SÁ et al., 2009; ARAUJO et al.,2011; RUIGE et al., 2011; MURALEEDHARAN et al., 2013; LOO et al., 2019).

Em tese, acreditamos que essas divergências possam acontecer devido à falha de controle de vieses no momento da seleção dos sujeitos de pesquisa e à tentativa de análise de múltiplos desfechos clínicos no grupo geral e nos subgrupos. De fato, até mesmo a análise dos níveis séricos definidos como insuficientes, deficientes, normais ou aumentados com o envelhecimento, concomitantes com as comorbidades crônicos degenerativas do envelhecimento tem, até o momento, desafiado muitos pesquisadores (HARMAN et al., 2001; COLANGELO et al., 2009; TIVESTEN et al., 2009; MURALEEDHARAN et al., 2013; DEUTSCHBEIN; MANN; PETERSENN, 2015; BORST; YARROW, 2015; HACKETT et al., 2016; LOO et al., 2019).

O presente estudo sugere que os delineamentos de estudos realizados, no que tangem aos níveis séricos de testosterona e não em relação a TRT, possam não ter sido os mais adequados para inferir causa e múltiplos desfechos fatais (mortalidade por DCV e mortalidade geral).

De fato, esta pesquisa traz consigo um possível ineditismo no que tange a seu delineamento de estudo sendo do tipo caso-controle, com grupo de casos (40

pacientes do sexo masculino com SCA) e os controles com 40 pacientes sem a SCA; com critérios rígidos quanto aos casos e seus controles. Foram determinados como variáveis preditoras os níveis séricos de testosterona e a DAEM no momento do desfecho não fatal (SCA), com destaque para os sintomas sexuais e sua correlação com a SCA. Os fatores de risco considerados clássicos, como a diabetes mellitus, a dislipidemia, o sedentarismo, a história familiar não apresentaram diferença estatística significante entre os grupos, e a ocorrência dos mesmos, de forma associada ou isoladamente, não foram insignificantes. Não havia nenhum tabagista, dislipidêmico ou diabético nos dois grupos do estudo (resultados levantados, mas não apresentados).

Os resultados dos estudos prévios (HARMAN et al., 2001; SHORES et al., 2006; KHAW et al., 2007; HADDAD et al., 2007; COLANGELO et al., 2009; TIVESTEN et al., 2009; HARING et al., 2010; WU et al., 2010; ARAUJO et al.,2011; MURALEEDHARAN et al., 2013; PYE et al., 2014; DEUTSCHBEIN; MANN; PETERSENN, 2015; BORST; YARROW, 2015; HACKETT et al., 2016; LOO et al., 2019) podem ter ocorrido ao acaso tanto quanto os relacionados aos níveis séricos de testosterona quanto aos desfechos múltiplos. Os níveis de testosterona foram quantificados no início das pesquisas e eles podem ter sofrido alterações ao longo do seguimento dos pacientes, assim como outras variáveis. Além disso, o fato de os desfechos serem fatais podem ter resultado em outro viés, pois os casos não fatais não entram no resultado final (pacientes que foram submetidos a tratamentos cardiovasculares e a tratamento de câncer e ficaram curados). As medidas das variáveis preditoras em um único momento, no início dos estudos (no caso de estudo de coorte), e o tempo de acompanhamento para ocorrência de desfechos múltiplos fatais podem ter sofrido alterações, assim como outras variáveis demográficas e antropométricas. Alguns desses estudos utilizaram questionários enviados pelos correios para serem preenchidos com informações quanto a sintomas sexuais, seu estado de saúde (vivo ou morto) e devolvidos. Porém, alguns deles não foram devolvidos, outros preenchidos por terceiros, e sem informação sobre uso de medicamentos que pudessem interferir na função sexual, como os antidepressivos e os medicamentos para tratamento de disfunção erétil. Este é outro ponto forte que torna nossos resultados consistentes, pois os dados foram obtidos através de entrevista e as medidas das variáveis de interesse no momento do desfecho – SCA.

Quando analisadas as variáveis demográficas e antropométricas, o grupo com SCA apresentou uma média de idade de 64,15 (DP ± 10,20), peso 79,54 (DP ± 11,52), estatura 1,65 (DP ± 0,06), IMC de 29,35 (DP ± 4,67), PA de 138 x 80 (DP ± 9). O grupo controle, sem a SCA, apresentou resultados semelhantes: média de idade de 64,45 (DP ± 7,84), peso 79,23 (DP ± 7,75) estatura 1,67 (DP ± 0,02), IMC de 28,42 (DP ± 2,81), PA de 137 x 70 (DP ± 9 x 5), (Tabela 1). Portanto, a distribuição foi homogênica nos dois grupos e não houve diferenças estatisticamente significativas.

A correlação entre a idade dos indivíduos com os níveis de testosterona total e testosterona livre nos casos e nos controles não demonstrou diferença estatisticamente significante (TT: R=-0,068; p>0,05) e (TL: R=-0,01; p>0,05) (Figura 3).

Inexoravelmente o envelhecimento promove diminuição dos níveis de testosterona e consequente comprometimento das funções cognitivas, da força muscular e da qualidade de vida, que podem contribuir para o aumento da morbimortalidade por DCV e mortalidade geral **(**HADDAD et al., 2007; SÁ et al., 2009; HACKETT et al., 2016; LOO et al., 2019). Alguns estudos demonstram que a taxa de mortalidade geral, por DCV e cânceres em homens é inversamente proporcional aos níveis séricos de testosterona total, particularmente quando os níveis séricos e TT estão abaixo de 8,7 nmol/L e a TL abaixo de 0,03 nmol/L (SHORES et al., 2006; KHAW et al., 2007; HARING et al., 2010; WU et al., 2010).

Este trabalho não avaliou desfechos como mortalidade por DCV ou de causa geral, nem tão pouco a função cognitiva ou a qualidade de vida. Analisou-se um único desfecho (SCA) e sua correlação com os níveis séricos de testosterona, com os SS e se a presença da DAEM são fatores preditores para SCA.

Os resultados da pesquisa, no que se refere aos níveis séricos de TL e TT, nos grupos de caso e controle, demonstraram que as concentrações de TL do grupo SCA foi de (60,01±23,51pg/mL) e no grupo controle foi igual a (60,89±17,41ng/mL). Portanto, não se verificou diferença estatística entre os dois grupos (p>0,05) (Figura 1A).

Ao se comparar as concentrações de TT entre os indivíduos que sofreram SCA (3,17±1,07ng/mL) com os indivíduos do grupo sem a SCA (3,68±1,80), da mesma forma não se verificou diferença estatística significante entre os grupos (p>0,05) (Figura 1B). Esses dados são relevantes posto que sugerem que se não existe

diferença estatisticamente significante nos níveis séricos da TT e TL nos dois grupos, logo há de existir outro fator promotor da SCA ou outras DCV. Esses resultados são semelhantes também aos encontrados por Srinath et al. (2015), pois não encontraram relação entre os níveis endógenos de testosterona com o desenvolvimento de DAC. Pesquisa realizada por Shores et al. (2014) também não conseguiu estabelecer a relação clara entre níveis séricos de testosterona e o desfecho acidente vascular encefálico, que é também uma DCV. Menke et al. (2010), em pesquisa realizada com amostra de 1114 paciente, dos quais foi dosada a testosterona, ocorreram 103 óbitos por todas as causas: 42 desses foram por DCV e seus níveis séricos de testosterona estavam diminuídos.

As evidências atuais demonstram que o envelhecimento promove um hipogonadismo que diminui a produção de testosterona total e testosterona livre, e revelam que comprometem a qualidade de vida e a morbimortalidade por DCV e mortalidade geral. Essa constatação motivou muitos pesquisadores a considerar a hipótese de que então a TRT pudesse melhorar a qualidade de vida e a diminuição da morbimortalidade por DCV e mortalidade geral (LOO et al., 2019).

Haddad et al (2007) realizaram uma revisão sistemática e uma metanálise cujo objetivo foi demonstrar a eficácia e os riscos de DCV na vigência da TRT. Porém, tiveram muita dificuldade na realização da mesma devido à heterogeneidade dos estudos. Concluíram que as evidências atuais sugerem, ainda que fracamente, que a TRT não está associada a efeitos cardiovasculares protetores ou deletérios importantes.

Diante dessa constatação, algumas pesquisas foram desenvolvidas na tentativa de solucionar tal controvérsia, pois se a taxa de mortalidade de causa geral e por doença cardiovascular está aumentada na deficiência androgênica (ARAUJO et al., 2011; PYE et al., 2014) porque então a TRT não teve efeito cardioprotetor nem aumentou o risco de mortalidade geral (HADDAD et al., 2007; ARAUJO et al.,2011; TIVESTEN et al., 2009).

Pye (2014) foi um dos primeiros pesquisadores a sugerir, através de um estudo de coorte, que os níveis séricos de testosteronas abaixo do normal associados a sintomas sexuais podem estar associados a maior risco de mortes. Esses riscos podem ser duas vezes maiores de mortalidade por DCV, particularmente quando os níveis de testosterona e de estradiol total estiverem baixos. Seus resultados

demonstraram que além da hipotestosteronemia faz-se necessária a presença de sintomas sexuais para a ocorrência de DCV.

O presente estudo, através de estudo de caso-controle com 40 pacientes com SCA, quando comparados com o grupo controle de 40 pacientes sem SCA, demonstrou que existe associação entre os níveis séricos de TL normal ou diminuída para desenvolver os SS (X^2=12,41; p<0,05) assim como para a TT normal ou diminuída e os SS (X^2=13,01; p<0,05) (Tabela 4). Tal associação permitiu estimar um risco diminuído de desenvolver SS nos indivíduos com níveis de TL normal (OR=0,17; $IC_{95\%}$:0,06-0,47), assim como com TT normal (OR=0,18; $IC_{95\%}$:0,07-0,47), apontando um efeito protetor da testosterona contra os SS. (Tabela 5). Esses resultados são semelhantes aos encontrados por Pye et al. (2014).

A diminuição de testosterona total e de testosterona livre durante o envelhecimento, associada a três sintomas sexuais, em homens com mais de 60 anos, sem doença gonadal ou hipofisária prévia, caracteriza a DAEM. Esses sintomas são a diminuição de frequência de ereção matinal, a falta de pensamentos sexuais e a disfunção erétil total ou alternada. (WU et al., 2008; LEE et al., 2009; ARAUJO et al., 2011; FINKELSTEIN et al., 2013; PYE et al., 2014; CHMIEL et al., 2015; LOO et al., 2019)**.**

Na presente pesquisa, ao se avaliar as associações entre a variável dependente SCA e as variáveis TL, TT, SS e DAEM, verificou-se associação entre SCA e SS (X^2=22,06; p<0,05) e SCA e DAEM (X^2=14,68; p<0,05). Por outro lado, não se observou associação entre SCA e as variáveis TL normal ou baixo (X^2=0; p>0,05) e TT normal ou baixo (X^2=0,45; p>0,05) (Tabela 2). Calculando-se as estimativas de risco, constatou-se um risco aumentado de desenvolver SCA nos indivíduos com presença de SS (OR=10,33; $IC_{95\%}$:3,69-28,97) e com presença de DAEM (OR=6,40; $IC_{95\%}$:2,38-17,15). Não se verificou risco aumentado de desenvolver SCA na presença de TL ou TT baixos. Esses resultados, relação de níveis séricos de testosterona com DCV, diferem dos resultados encontrados por Pye et al. (2014). Através de um estudo de coorte, concluíram que a diminuição dos níveis séricos de TT e TL isoladamente ou em associação com a DAEM aumentam as taxas de mortalidade por DCV e mortalidade geral (PYE et al., 2014). Um estudo, também de coorte, realizado por Tivesten et al. (2009) encontrou resultados que corroboraram os encontrados por Pye

et al. (2014), concluindo que níveis baixos de testosterona aumentam o risco de mortalidade e, quando associado ao hipoestrogenismo, esse risco é ainda maior.

No que refere ao risco de DAC e de níveis séricos de testosterona, vários pesquisadores avaliaram sua correlação. Phillips; Pinkernell e Jing (1994) realizaram um estudo de prevalência dos níveis séricos de testosterona no momento da coronariografia de 55 pacientes, sem IAM prévio, e os seus resultados demonstraram que os níveis baixos de testosterona e o grau de DAC e entre testosterona e outros fatores de risco para IAM sugerem que a hipotestosteronemia pode ser um fator de risco para aterosclerose coronariana.

Os resultados do presente estudo, de que a hipotestosteronemia isolada não aumenta o risco de SCA, foi idêntico ao encontrado por Harman et al. (2001), que realizaram um estudo de coorte com 890 homens, com média de idade 53,8 ± 16 anos, com 31 anos de seguimento. Não verificaram correlação entre os níveis basais de testosterona com aumento do risco para DAC.

Ainda em relação aos níveis baixos de TT, TL, presença de SS e DAEM no desfecho da SCA, a regressão logística binária para a mesma demonstrou que a presença de SS foi significativo (X^2=23,21; p<0,01; $R^2_{Negelkerke}$=0,34), revelando, assim, que os SS são preditores significativos para SCA (OR= 10,33; $IC_{95\%}$: 3,69-28,97). O modelo matemático contendo a presença de DAEM também foi significativo (X^2= 15,201; p<0,01; $R^2_{Negelkerke}$=0,23), apontando a DAEM como um fator preditor significativo para SCA (OR=6,40; $IC_{95\%}$: 2,39-17,15). Os modelos contendo a presença de TT baixa ou TL baixa não se mostraram significativos (X^2=0,453; p>0,05 e X^2=0; p>0,05 respectivamente).

Ao procurarmos confrontar esses resultados com os de outros autores, identificamos apenas dois artigos, realizados por English et al. (2000) e Pye et al. (2014), porém nenhum deles com delineamento idêntico ao desenvolvido nesta pesquisa. Isso reforça a importância do nosso trabalho e seu ineditismo. Assim como nesta pesquisa, English et al. (2000) também desenvolveram um estudo de caso controle somente para correlacionar os níveis de testosterona com a DAC. Nesse estudo, sua casuística consistiu-se de 60 homens que foram submetidos a coronariografia e dosaram a testosterona (casos) e os controles foram constituídos de 30 homens que dosaram os níveis séricos de testosterona e não realizaram a coronariografia, pois eram normais. Não foi objetivo do estudo verificar a existência

dos sintomas sexuais ou DAEM. Portanto, aqui estão mais duas grandes diferenças entre os dois estudos, pois no presente estudo os níveis séricos de testosterona isoladamente não aumentaram o risco de SCA. Seus resultados permitiram concluir que homens com DAC apresentam níveis mais baixos de andrógenos do que os controles normais, desafiando a comprovação do preconceito que, fisiologicamente, altos níveis de andrógenos em homens são responsáveis pelo aumento de risco relativo de doença arterial coronariana.

A pesquisa realizada por Pye et al. (2014) foi um estudo de coorte cujo objetivo erai determinar as associações entre DAEM, níveis baixos de testosterona e sintomas sexuais com mortalidade em homens. Trata-se de um estudo de coorte multicêntrico (oito países Europeus), com uma coorte de 2599 homens com idade entre 40 e 79 anos, com tempo médio de seguimento igual a 4,3 anos. As medidas dos desfechos foram a mortalidade por todas as causas, por doença cardiovascular e por câncer. As dosagens séricas de testosterona, de SHBG, do perfil lipídico e as variáveis demográficas e antropométricas foram medidas no início do estudo. Todas os dados relacionados ao estado de saúde, à causa da morte, assim como os sintomas sexuais foram obtidos através de questionários enviados pelos correios e devolvidos já preenchidos no início do recrutamento. No final, os outros questionários eram enviados e recebidos de volta após preenchimento pelo próprio paciente ou parente ou terceiros. Do total de 2599 pacientes acompanhados, 147 homens morreram durante um acompanhamento médio de 4,3 anos. A DEAM foi confirmada em 55 homens (2,1%) sendo 31 homens com DAEM moderada e 24 grave. Depois de ajustar por idade, centro,IMC, tabagismo atual e nível de saúde em comparação com homens sem DAEM, aqueles com DAEM grave tinham 5 vezes [razão de risco (HR) 5,5; Intervalo de confiança de 95% (IC) 2.7,11.4] maior risco de mortalidade por todas as causas. Comparado com homens eugonadais, o ajuste multivariado de risco de mortalidade foi 2 vezes maior naqueles com testosterona menor que 8 nmol/L (independente dos sintomas; 2,3; IC95% 1,2, 4,2) e 3 vezes maior naqueles com três sintomas sexuais independentemente dos níveis de testosterona, em comparação com homens assintomáticos (HR 3,2; IC 95% 1,8, 5,8). Riscos semelhantes foram observados para a mortalidade cardiovascular. Os autores concluíram que a DAEM grave está associada a riscos substancialmente maiores de causas cardiovasculares

e de mortalidade, para a qual tanto o nível de testosterona como a presença de sintomas sexuais contribuem independentemente.

Os resultados obtidos no presente estudo foram semelhantes no que se refere ao aumento de risco para SCA quando os sintomas sexuais estão presentes, e para a DAEM independentemente dos níveis séricos de testosterona. Porém, apresentou uma diferença significativa ao revelar que os níveis séricos de testosterona isoladamente, estejam normais ou baixos, não aumentam o risco de SCA. Por fim, é considerável e significante a valoração da DAEM e do SS no presente estudo, como fatores de risco para SCA, sobretudo DAEM (OR:6,40 e $IC_{95\%}$: 2,39-17,15) e SS (OR:10,33 e $IC_{95\%}$: 3,69-28,97).

A grande contribuição desta pesquisa, quando comparada com os estudos de English et al. (2000) e Pye et al (2014), é o seu delineamento de estudo do tipo caso-controle, com desfecho único (SCA) em relação aos níveis séricos de testosterona, sintomas sexuais e a DAEM que foram obtidos por meio de entrevista e de aplicação do questionário sobre os sintomas sexuais. Apesar do estudo de English et al. (2000) ter sido do tipo caso controle, analisaram-se apenas os níveis séricos de testosterona e de DAC. Por outro lado, nos resultados do estudo de Pye et al. (2014), apesar de ter sido um estudo de coorte, existe a possibilidade de vieses importantes, pois as medidas séricas de testosterona, de perfil lipídico e de outros marcadores sanguíneos para DCV foram medidos uma única vez, no início do estudo, e eles podem ter variado durante o seguimento. Além disso, o fato de os dados relacionados a sintomas sexuais, ao estado de saúde e às informações sobre as causas das mortes terem sido obtidos pelo envio de questionários preenchidos pelo paciente ou terceiros e depois devolvidos aos centros de estudo, podem ter interferido nas medidas relacionadas a sintomas sexuais (muitos podem ter omitido, por vergonha, ou estarem usando medicamentos para o tratamento de disfunção erétil) e nos desfechos. Outro ponto importante, particularmente em relação às DCV e aos cânceres, pode ter ocorrido caso de muitos desses pacientes tenham sido submetidos a tratamentos e estarem em bom estado de saúde devido aos tratamentos clínicos ou cirúrgicos e uso de medicamentos não informados.

A ocorrência de 147 óbitos (16% informados como mortes por DCV e 7% relacionados aos cânceres – informações essas dadas pelo paciente ou familiares ou terceiros), apenas 55 casos tinham a DAEM e níveis baixos de testosterona. Isso pode

suscitar dúvida quanto ao pequeno número de desfechos fatais e não fatais e sua correlação com os sintomas sexuais.

Suscita uma dúvida se existe ou não limitações do presente estudo em correlacionar níveis de testosterona e DAEM, ou se sua definição não é a mais adequada. Na definição da síndrome DAEM necessariamente deve existir deficiência androgênica associada a três sintomas sexuais. Esta pesquisa demonstrou que podem existir os sintomas sexuais mesmo na presença de testosterona normal. Isso faz com que os critérios de DAEM não sejam preenchidos. No entanto, o nosso estudo assim como o de Pye et al. (2014) demonstrou existir uma relação direta entre DAEM e sintomas sexuais e DAC. Além disso, confirma que os sintomas sexuais, independentes de DAEM ou não, isoladamente, podem ser fatores preditores para SCA.

Creditamos essa controvérsia a uma possível alteração quanto a sensibilidade da concentração de receptores em tecidos alvo e à função sexual no envelhecimento. De fato, a sexualidade e a função sexual são regidas por mecanismos complexos difíceis de serem mensuráveis, pois a mesma depende de interações com seus receptores nos órgãos sexuais masculino e no sistema nervoso central, que através de mecanismos complexos ainda não bem elucidados, interagem com os neurotransmissores e neuromoduladores e sofrem influência de condições biopsicossocial (GUYTON; HALL, 2011; HOHL, 2018).

A relevância clínica desta pesquisa sugere que fazer o diagnóstico precocemente de sintomas sexuais isolados e do DAEM pode possibilitar a implementação de estratégias para se fazer intervenções medicamentosas para melhorar a qualidade de vida e diminuir o risco da síndrome coronariana aguda e desfechos fatais resultantes de IAM ou AVC.

Diante dessa constatação de que os sintomas sexuais, considerados parte da disfunção sexual masculina, podem ser um fator preditor independente para SCA, e de que a TRT tem resultados controversos sobre mortalidade por DCV, faz-se necessária a realização de novas pesquisas que possam analisar os mecanismos pelos quais esses sintomas estão associados ao aumento de risco para mortalidade geral e por DCV.

7 CONCLUSÃO

Os níveis séricos baixos de testosterona isoladamente não mostraram ter influência significativa no aparecimento de SCA. Por outro lado, o nível sérico de testosterona baixo, acrescido de sintomas sexuais, isto é, DAEM, mostra-nos extrema significância para o surgimento de SCA. Além disso, os sintomas sexuais isoladamente promovem maior risco de SCA. Pode-se sugerir que sintomas sexuais isolados e/ou DAEM são fatores preditores importantes para SCA.

REFERÊNCIAS

AJAYI, A. A.; MARTHUR, R.; HALUSKA, P.V. Testosterone increase human platelet tromboxane A_2 receptor density and aggregation re-sponses. **Circulation**, Dallas, v. 91, n. 11, p. 2742-2747, jun. 1995.

ANAWALT, B. D. et al. Performance of total testosterone measurement to predict free testosterone for the biochemical evaluation of male hypogonadism. **The Journal of Urology**, Linthicum Heights, v. 187, n. 4, p. 1369-1373, apr. 2012.

ARAUJO, A. B. et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 96, n. 10, p. 3007–3019, oct. 2011.

ARAUJO, A. B. et al. Sex steroids an all-cause and cause-specific mortal- ity in men. **Archives of Internal Medicine,** Chicago, v. 167, n. 12, p. 1252-1260, jun. 2007.

BASARIA, S. Male Hypogonadism. **The Lancet**, Oxford, v. 383, n. 9924, p. 1250-1263, oct. 2014.

BHASIN, S.; BASARIA, S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. **Best Practice & Research:** Clinical Endocrinology Metabolism, Oxford, v. 25, n. 2, p. 251-270, apr. 2011.

BHASIN, S. et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 103, n. 5, p. 1715-1744, may 2018.

BONACCORSI, A. C. Andropausa: insuficiência androgênica parcial do homem idoso: uma revisão. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia,** São Paulo, v. 45, n. 2, p. 123-133, abr. 2001.

BORST, S. E.; YARROW, J. F. Injection of testosterone may be safer and more effective than transdermal administration for combating loss of muscle and bone in older men. **American Journal Physiology. Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 308, n. 12, p. 1035-1042, jun. 2015.

CARR, R. B. et al. Regulation of human fetal testicular secretion of testosterona: low-density lipoprotein-cholesterol and cholesterol synthetized de novo as steroid precursor. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 146, p. 2417-2419, 2008.

CHAN, I. et al. Assessment and management of man androgen disorders: na update. **Australian Family Physician**, East Melbourne, Australia, v. 43, n. 5, p. 277-282, may 2014.

CHMIEL, A. et al. Low testosterone and sexual symptoms in men with acute coronary syndrome can be used to predict major adverse cardiovascular events during long-term follow-up. **American Society of Andrology and European Academy of Andrology**, Schaumburg, v. 3, n. 6, p. 1113–1118, nov. 2015.

COLANGELO, L. A. et al. Association of endogenous sex hormones with diabetes and impaired fasting glucose in men: multi-ethnic study of atherosclerosis. **Diabetes care,** Arlington, v. 32, n. 6, p. 1049–1051, jun. 2009.

CORONA, G. et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. **International Journal of Andrology**, Münster, v. 34, p. 528–540, dec. 2011.

DEUTSCHBEIN, T.; MANN, K.; PETERSENN, S. Total Testosterone and Calculated Estimates for Free and Bioavailable Testosterone: Influence of Age and Body Mass Index and Establishment of Sex-Specific Reference Ranges. **Hormone Metabolic Research**, Stuttgart, v. 47, n. 11, p. 846–854, oct. 2015.

DOBS, A.S. et al. Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 86, n. 3, p. 1026-1033, mar. 2001.

ENGLISH, K. M. et al. Men with coronary artery disease have lower level of androgens than men with normal coronary angiograms. **European Heart Journal**, Oxford, v. 21, n. 11, p. 890-894, jun. 2000.

FINKELSTEIN, J. S. et al. Gonadal steroid-dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men. **The Journal Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 126, n. 3, p. 1114-1125, mar. 2016.

FINKELSTEIN, J. S. et al. Gonadal steroids and body composition, strenght, and sexual function in men. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 369, n. 11, p. 1011-1022, sep. 2013.

FRANCOMANO, D. et al. Cardiovascular effect of testosterone replacement therapy in aging male. **Acta Biomed**, Parma, v. 81, supl 1, p. 101-106, 2010.

GOLDMAN, A.L. et al. A Reappraisal of testosterone`s binding in circulation: physiological and clinical implications. **Endocrine Reviews**, Oxford, v. 38, n. 4, p. 302-324, aug. 2017.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HACKETT, G. et al. Serum testosterone, testosterone replacement therapy and all-cause mortality in men with type 2 diabetes: retrospective consideration of the impact of PDE5 inhibitors and statins. **International Journal of Clinical Practice**, New York, v. 70, n. 3, p. 244–253, mar. 2016.

HADDAD, R. M. et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Mayo Clinic Proceedings,** United States, v. 82, n. 1, p. 29-39, jan. 2007.

HARADA, N. et al. Localized expression of aromatase in human vascular tissue. **Circulation Research**, Dallas, v. 84, n. 11, p. 1285-1291, jun. 1999.

HARING, R. et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. **European Hearth Journal,** Oxford, v. 31, n. 12, p. 1494-501, jun. 2010.

HARMAN, S.M. et al. Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 86, n. 2, p. 724-731, feb. 2001.

HELLER, C.G.; MYERS, G.B. The male climacteric, its symptomatology, diagnosis and treatment. **JAMA Network**, Chicago, v. 126, n. 8, p. 472-477, oct, 1944.

HOHL, Alexandre. **Testosterona:** dos aspectos básicos aos clínicos. Rio de Janeiro: Di Livros, 2019.

HOWELL, S. J. et al. Randomized placebo-controlled trial of testosterone replacement in men with mild Leydig cell insufficiency following cytotoxic chemotherapy. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 86, p. 4078-4088, 2001.

KHAW, K. T. et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. **Circulation**, Dallas, v. 116, n. 23, p. 2694-2701, dec. 2007.

LAUGHLIN, G. A.; BARRET-CONNOR, E.; BERGSTROM, J. Low serum testosterone and mortality in older men. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 93, n. 1, p. 68-75, jan. 2008.

LAYMAN, L. C. Hypogonadotropic hypogonadism. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, New York, v. 36, n. 2, p. 283-296, jun. 2007.

LEE, D. M. et al. The European Male Ageing Study (EMAS): design, methods and recruitment. **International Journal of Andrology**, Münster, v. 32, n. 1, p. 11-24, feb. 2009.

LOO, S. Y. et al. Cardiovascular and cerebrovascular safety of testosterone replacement among aging men with low testosterone levels: a Cohort Study. **The American Journal of Medicine**, Tucson, v. 19, p. 30281-30285, abr. 2019.

MARIN, P.; ODÉN, B.; BJÖRNTORP, P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tis- sue in vivo in men: effects of androgens. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 80, n. 1, p. 239-243, jan. 1995.

MATSUMOTO, A. M.; BREMNER, W. J. Testicular disorders. In: MELMED, S.; POLANSKY, K.S.; KRONENBERG, H. M. **Willians Textbook of Endocrinology**. 13. ed. New York: Elsevier, 2016. p. 688-777.

MENKE, A. et al. Sex steroid concentrations and risk of death in US men. **American Journal of Epidemiology**, Oxford, v. 171, n. 5, p. 583-592, mar. 2010.

MORALES, A. et al. Diagnosis and management os testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. **CMAJ – Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 187, n. 18, p. 1369-1377, dec. 2015.

MURALEEDHARAN, V. et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. **European Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 169, n. 6, p. 725-733, oct. 2013.

PHILIPS, G. B.; PINKERNELL, B. H.; JING, T. Y. The association of hypotes- tosteronemia with coronary artery disease in men. **Arteriosclerosis and Thrombosis:** a Journal of Vascular Biology, Dallas, v. 14, n. 5, p. 701-706, may, 1994.

PYE, S. R. et al. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 99, n. 4, p. 1357-1366, apr. 2014.

RASTRELLI, G. et al. Development of and recovery from secondary hypogonadism in aging men: prospective results from the EMAS. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 100, n. 8, p. 3172-3182, aug. 2015.

RUIGE, J. B. et al. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. **Heart**, London, v. 97, n. 11, p. 870–875, jun. 2011.

RUIZEVELD DE WINTER, J. A. et al. Androgen receptor expression in human tissues: an immunohistochemical study. **The Journal of Histochemistry Cytochemistry**, Bethesda, v. 39, n. 7, p. 927-936, jul. 1991.

SÁ, E. Q. C. Testosterona sérica e doença cardiovascular em homens. **Arquivos Brasileiros Endocrinolologia Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 8, p. 915-922, nov. 2009.

SHORES, M. M. et al. Testosterone, dihydrotestosterone, and incident cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 99, p. 2061-2068, jun. 2014.

SHORES, M. M. et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. **Archives Internal Medicine**, Chicago, v. 166, n. 15, p. 1660-1665, aug. 2006.

SNYDER, P.J. et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 85, n. 8, p. 2670-2677, aug. 2000.

SRINATH, R. et al. Endogenous testosterone and its relationship to preclinical and clinical measures of cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 100, n. 4, p. 1602-8, apr. 2015.

TIVESTEN, A. et al. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 94, n. 7, p. 2482-8, jul. 2009.

TIVESTEN, A. et al. Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men: The MrOS Study in Sweden. **Journal of the American College Cardiology**, Washington, v. 50, n. 11, p. 1077-1079, sep. 2007.

TIVESTEN, A. et al. Circulation estradiol is an independent predictor of progression of carotid artery intima-media thickness in middle- aged men. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 91, n. 11, p. 4433-4437, nov. 2006.

TRAVISON, T.G. et al. The heritability of circulating testosterone, oestradiol, oestrone and sex hormone binding globulin concentrations in men: The Framingham Heart Study. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 80, n. 2, p. 277-282, feb. 2014.

WEBB, C. M. et al. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. **Circulation**, Dallas, v. 100, n. 16, p. 1690-1696, oct. 1999.

WHITSEL, E. A. et al. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. **The American Journal of Medicine**, United States, v. 111, n. 4, p. 261-269, sep. 2001.

WU, F. C. W. et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 363, n. 2, p. 123-135, jul. 2010.

WU, F. C. W. et al. European Male Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 93, n. 7, p. 2737-2745, jul. 2008.

WU, F. C.; VON ECKARDSTEIN, A. Androgens and coronary artery disease. **Endocrine Reviews**, Oxford, v. 24, n. 2, p. 183-217, apr. 2003.