

Este é um arquivo PDF de um artigo que sofreu alterações após sua aceitação, tais como adição de metadados e formatação para melhor legibilidade, mas que ainda não é a versão final. Essa versão ainda irá passar por edições adicionais, composições (paginação, formatação de elementos de texto e gráficos) e revisão antes de ser publicada em sua versão definitiva, entretanto providenciamos esse arquivo para uma prévia do que será o artigo.

Como citar: Camara LC, Góis AFT. Testosterona e acidente vascular encefálico isquêmico. *Acta Fisiatr.* 2018;25(3). DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2317-0190.v25i3a162587>

Article in Press

1 GNP 1031 | Tendências e Reflexões

2

3 **Testosterona e acidente vascular encefálico isquêmico**

4

5 **Testosterone and ischemic stroke**

6

7 Lucas Caseri Camara¹, Aécio Flávio Teixeira de Gois¹

8

9 1 Departamento de Emergências, Saúde Baseada em Evidências, Universidade Federal de
10 São Paulo – UNIFESP

11

12 **Correspondência**

13 Lucas Caseri Camara

14 E-mail: lucascc_med@hotmail.com

15

16 Submetido: 02 Abril 2018.

17 Aceito: 03 Dezembro 2018.

18

19 **RESUMO**

20 Níveis de testosterona sérica já foram relacionados a piora de fatores hematológicos, função e
21 envelhecimento vascular, contribuindo potencialmente para formação de trombos. Com o
22 envelhecimento, dados epidemiológicos mostram declínio dos níveis de testosterona, prejuízo
23 da função vascular e aumento das incidências de doenças vasculares, como o AVE. **Objetivo:**
24 Descrever estudos que abordaram a potencial relação dos níveis de testosterona com a
25 prevenção, apresentação clínica e prognóstico do AVE. **Métodos:** Uma pesquisa e seleção de
26 artigos foi conduzida em três diferentes bases de dados (MEDLINE, SCIELO, LILACS)
27 utilizando termos relacionados a testosterona e AVE (inglês e português), filtrada para estudos
28 em humanos. Apenas estudos que abordaram algum aspecto da relação entre testosterona e
29 AVE foram incluídos para discussão no presente estudo. **Resultados:** A busca resultou em 12
30 estudos relevantes para análise e discussão (7 observacionais, 3 transversais, 2
31 experimentais). Estudos observacionais verificaram um papel protetor da testosterona na
32 incidência de AVE. Estudos transversais verificaram alterações endocrinológicas, como o
33 hipogonadismo, na fase aguda do AVE, bem como melhor apresentação clínica (gravidade,
34 tamanho da lesão). Estudos experimentais controlados verificaram benefícios clínicos e
35 funcionais da suplementação de testosterona em pacientes em reabilitação. **Conclusão:**
36 Apesar dos potenciais diversos benefícios destacados de níveis mais altos de testosterona no
37 AVE, mais estudos que abordem de forma sistematizada o papel da testosterona em aspectos
38 preventivos, de apresentação clínica, e de reabilitação e prognóstico serão bem vindos, para
39 melhor manejo e otimização do tratamento do AVE.

40

41 **Palavras-chave:** Acidente Vascular Cerebral, Androgênios, Testosterona, Reabilitação

42

43 **ABSTRACT**

44 Serum testosterone levels have already been related to endothelial function, vascular aging and
45 hemathological factors, possibly contributing to thrombus formation. As aging progresses,
46 epidemiological data shows declining testosterone levels, impaired vascular function and an
47 increasing incidence of vascular diseases like stroke. **Objective:** The aim of present paper is to

Article in Press

48 describe studies with a possible relation of testosterone levels with stroke prevention, clinical
49 presentation, and prognosis. **Methods:** A research and selection of articles, filtering for humans
50 studies only, was conducted in three different electronic scientific databases, (MEDLINE,
51 SCIELO, LILACS), using related and registered terms (english and portuguese) about "stroke"
52 and "testosterone". Only studies that encompasses the role of testosterone in stroke and its
53 different clinical aspects were included in the present review. **Results:** The search retrieved 12
54 relevant studies for analysis and discussion relating testosterone and stroke (7 observational, 3
55 cross sectional, 2 experimental). Observational studies verified a preventive role of testosterone
56 levels on stroke incidence, cross-sectional studies verified endocrinological alterations like
57 hypogonadism on acute stroke phase and better clinical presentation (severity, brain lesion
58 size). Experimental controlled studies observed clinical benefits of testosterone supplementation
59 in rehabilitation patients. **Conclusion:** Despite the potential benefits of higher levels of
60 testosterone in stroke spectrum, more studies that systematically approach the role of testosterone
61 in stroke prevention, severity, clinical features, prognosis, rehabilitation and mortality will be
62 welcome to better elaborate future medical management and optimization in stroke spectrum.

63
64 **Keywords:** Stroke, Androgens, Testosterone, Rehabilitation

65 66 INTRODUÇÃO

67
68 A partir da terceira década de vida, conforme avança o envelhecimento, é estimado um declínio
69 de 1-2% ao ano dos níveis séricos totais de testosterona.¹ Têm sido observado que 7% dos
70 homens de 40-60 anos apresentam baixos níveis de testosterona total sérica, aumentando para
71 21% aos 60-80 anos, e para 35% aos 80 anos ou mais.² Níveis reduzidos de testosterona já
72 foram associados previamente a piora da qualidade do sono,³ hipertensão arterial sistêmica,
73 resistência a insulina, aumento do risco de diabetes mellitus, obesidade, síndrome metabólica,
74 e perfil de risco cardiovascular desfavorável.⁴⁻⁶

75
76 Estudos epidemiológicos^{7,8} e meta-análises⁹ já demonstraram que homens com baixas
77 concentrações de testosterona apresentam maior mortalidade por todas as causas e maior
78 mortalidade cardiovascular.

79
80 A testosterona endógena em homens é negativamente associada com o inibidor do ativador do
81 plasminogênio,¹⁰ fibrinogênio,¹¹ e fator VII,^{12,13} sugerindo risco aumentado de trombose quando
82 em presença de menores concentrações de testosterona.

83
84 Em recente estudo de revisão, Xu X et al.¹⁴ destacaram diversos aspectos do papel protetor da
85 testosterona em diferentes mecanismos fisiopatológicos do envelhecimento vascular. Akishita
86 M et al.¹⁵ avaliando 187 homens, após análise estatística via regressão múltipla com ajuste
87 para diversos confundidores (idade, Índice de massa corporal, hipertensão, dislipidemia,
88 diabetes e tabagismo), observou associação entre níveis baixos de testosterona (total e livre)
89 e disfunção endotelial, sugerindo a importância da testosterona endógena como um fator de
90 proteção ao endotélio.

91
92 Considerando desfechos clínicos, Yeap BB et al.¹⁶ em estudo prospectivo observacional
93 envolvendo 3443 idosos (sem histórico de AVE ou AIT prévio, acima de 70 anos) durante um
94 período de 3,5 anos, observaram que níveis mais baixos de testosterona total e livre foram
95 preditores da maior taxa de incidência (hazard ratio) de AVE e AIT (testosterona total: 1,99 - IC
96 95%: 1,33-2,99; e, testosterona livre: 1,69 - IC 95%: 1,15-2,48).

Article in Press

97 No seguimento por 6,6 anos de 3690 homens entre 70-89 anos, após análise estatística
98 multivariada, níveis mais elevados de testosterona foram associados a menores ocorrências de
99 AVE (Hazard Ratio: 0,56, IC95%: 0,39–0,81).¹⁷ Em um estudo de coorte prospectivo com meta-
100 análise,¹⁸ 4615 homens e 4724 mulheres foram acompanhados por 29 anos para avaliação de
101 mediadores de risco para AVE. Na comparação entre o percentil 10 e o percentil 11-90 dos
102 níveis de testosterona, a taxa de incidência (Hazard Ratio) para acometimento por AVE foi de
103 1,34 (IC95%: 1,05-1,72).

104
105 No estudo de coorte Cardiovascular Health Study, composto por 1032 homens idosos (66 - 99
106 anos) acompanhados por 10 anos, Shores MM. e cols. avaliaram a relação dos níveis de
107 testosterona (livre, total, e diidrotestosterona) e incidência de AVE.¹⁹ Como resultados, embora
108 não encontraram significância da associação entre testosterona livre e total com ocorrência de
109 AVE, observaram uma relação linear inversa da DHT livre calculada e a taxa de incidência de
110 AVE isquêmico (Hazard Ratio: 0,77; IC 95%: 0,61, 0,98).

111
112 Ainda, sugerem uma possível concentração sérica ótima de DHT e risco de AVE, visto que
113 maiores riscos foram encontrados em mais baixas e mais altas concentrações (menor que
114 50ng/dl; e maior que 75ng/dl), com menor risco observado com concentrações de DHT entre
115 50-75ng/dl.¹⁹

116
117 Estudos atuais demonstram que a incidência de AVE isquêmico aumenta conforme a idade,
118 sendo que 17% dos acometidos são pacientes acima de 85 anos.^{20,21} Após episódio agudo de
119 AVE, há descrição de ocorrência de alterações endócrinas, em especial do eixo hipotálamo
120 hipofisário gonadal, com redução das concentrações de testosterona livre e total.^{22,23} Elwan O
121 et al.²³ verificaram em estudo transversal controlado envolvendo 52 pacientes na fase aguda
122 do AVE, que os níveis de testosterona estavam significativamente reduzidos.

123
124 Na avaliação da concentração de testosterona sérica medida até 72h após episódio agudo de
125 AVE em 33 pacientes em ventilação mecânica, Dimopoulou I et al.²⁴ verificaram alteração
126 endócrina em 79% dos pacientes, sendo 39% desta o hipogonadismo.

127
128 Dash RJ et al.²⁵ verificaram níveis reduzidos de testosterona em oito dos nove pacientes com
129 acometimento puramente motor avaliados no estudo, mesmo com níveis de gonadotrofinas
130 (LH, FSH) dentro da variação esperada de normalidade, sugerindo uma possível alteração de
131 funcionamento gonadal (células de Leydig) no AVE.

132
133 Em estudo controlado²² envolvendo pacientes acometidos por AVE isquêmico (n=144), os
134 níveis de testosterona medidos cerca de 3 dias após o evento agudo, foram correlacionados
135 com a severidade e tamanho da lesão cerebral, medidos através da escala de AVE
136 escandinava (Scandinavian Stroke Scale) e tomografia computadorizada (respectivamente),
137 sugerindo possível ação hormonal fibrinolítica em trombos já formados, e assim potencialmente
138 atuando na progressão e prognóstico do AVE.

139
140 Assim, para avaliação dos efeitos dos níveis de testosterona na melhoria de parâmetros
141 funcionais após episódio de AVE (fase aguda), Momosaki R et al.²⁶ realizaram um recente
142 estudo envolvendo 111 homens (74 ± 10 anos), com aferição da testosterona sérica e a medida
143 de independência funcional (Functional Independence Measure - FIM) no momento da
144 admissão e na alta.

145

Article in Press

146 Como resultados, os autores observaram associação significativa (via regressão linear
147 multivariada) entre níveis de testosterona livre e a independência funcional no momento da alta
148 ($\beta = 0.09$; $p < 0,01$).
149

150 Jappensen LL et al.²² sugeriram que os níveis de testosterona podem apresentar efeitos
151 significantes sobre a patogênese do AVE isquêmico, e verificaram relação inversamente
152 proporcional com a mortalidade em seis meses após o evento isquêmico.
153

154 Dois estudos experimentais prévios^{27,28} verificaram o efeito da utilização de esteroides
155 anabólico androgênicos (forma sintética da testosterona) em diferentes parâmetros de
156 pacientes em programa de reabilitação após AVE isquêmico.
157

158 Morgunov Llu et al.²⁷ realizaram um ensaio clínico controlado envolvendo homens diabéticos e
159 com déficit androgênico ($n = 42$; $61,4 \pm 4,1$ anos) em momento pós AVE, utilizando undecanoato
160 de testosterona (1000mg) em intervalo de 3 meses para cada aplicação intramuscular,
161 completando um período de 2 anos de acompanhamento.
162

163 Assim, os autores verificaram a redução do déficit androgênico devido ao aumento dos níveis
164 de testosterona (livre e total), melhora de diversos parâmetros metabólicos (IMC, hemoglobina
165 glicada, triglicerídeos, LDL), e da medida de potência muscular.
166

167 Do grupo intervenção, apenas 7,1% ($n=3$) tiveram novo episódio de AVE no período de
168 acompanhamento, enquanto que no grupo controle este número apresentou-se mais elevado
169 ($n=5$, 16,6%). Doze pacientes (28,6%) do grupo intervenção conseguiram retornar ao trabalho,
170 enquanto que no grupo controle, apenas dois pacientes (6,6%) conseguiram.
171

172 Em outro estudo experimental, randomizado e controlado, Okamoto S et al.²⁸ verificaram os
173 efeitos da utilização de enantato de metenolona (100mg, aplicação semanal) na hipertrofia
174 muscular (secção transversa da coxa) medida através da tomografia computadorizada, antes
175 e após um período de 6 semanas, em 26 pacientes hemiplégicos em programa de reabilitação
176 (fase sub-aguda).
177

178 Como resultados, foi verificado aumento da secção transversa da coxa (13,4% no lado afetado,
179 e 14,5% no lado não afetado) com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) do grupo
180 controle (3,3% no lado afetado, e 5,2% no lado não afetado).
181

182 Houve ainda uma correlação inversa entre a medida de independência funcional (Functional
183 Independence Measure - FIM) e o incremento da área de secção transversa muscular da coxa,
184 de modo que quanto menor a funcionalidade avaliada inicialmente, maiores foram os ganhos
185 de hipertrofia muscular.
186

187 Apesar do racional exposto e da observação de associações benéficas entre níveis de
188 testosterona total, livre, diidrotestosterona, e melhoras de aspectos clínicos, de mortalidade, e
189 prognóstico reabilitacional, alguns autores não observaram estas associações em desfechos
190 neurológicos, funcionais e de função cognitiva.²⁹
191

192 O Quadro 1 apresenta, de forma resumida, os principais achados dos estudos citados acima,
193 envolvendo a relação da testosterona com o acidente vascular encefálico.
194

Article in Press

195 **Quadro 1.** Resumo dos estudos relacionando testosterona e AVE, e principais achados
 196 relevantes
 197

| Autores | Tipo de estudo | População | Achados relevantes |
|----------------------------------|---|--|---|
| Yeap BB. 2009 ¹⁶ | Observacional (Coorte) Seguimento 3,5 anos | 3443 idosos (> 70 anos), sem histórico prévio de AVE ou AIT | Baixos níveis de TT e TL foram preditores de AVE e AIT (<i>Hazard Ratio</i> - TT: 1,99 - IC95%: 1,33 - 2,99; TL: 1,69 - IC95%: 1,15 - 2,48) |
| Yeap BB. 2014 ¹⁷ | Observacional (Coorte) Seguimento 6,6 anos | 3690 idosos (70-89 anos) | Maiores níveis de TT associados com menor razão de riscos (<i>Hazard Ratio</i> - 0,56; IC95%: 0,39 - 0,81) |
| Holmegard HM. 2016 ¹⁸ | Observacional (Coorte) Seguimento 6,6 anos | 4615 homens (idade média na entrada no estudo 59 anos) 4724 mulheres (idade média na entrada no estudo 59 anos) | Níveis mais baixos de TT (Percentil 10) aumentaram a razão de riscos para AVE 1,34 (IC95%: 1,05 - 1,72), quando comparados a maiores níveis de TT (Percentil 11-90) |
| Shores MM. 2014 ¹⁹ | Observacional (Coorte) Seguimento 29 anos | 1032 homens idoso (66-99 anos) | TT e TL: associação NS DHT-Lc: associação linear inversa para maiores níveis e menor razão de riscos para AVE (<i>Hazard Ratio</i> - 0,77; IC 95%: 0,61 - 0,98) |
| Jeppesen LL. 1996 ²² | Observacional (Coorte) Seguimento 6 meses | 144 pacientes (35-92 anos) Pós AVE (fase aguda e após 6 meses) | Redução de TT (18%) e TL (20%) em comparação a controles saudáveis Associação inversa significativa de TT e TL com severidade do AVE e mortalidade em 6 meses |
| Elwan O. 1990 ²³ | Transversal | 52 pacientes Pós AVE (fase aguda) | Níveis significativamente reduzidos de TT no pós AVE, em comparação a 82 controles sem AVE |
| Dimopoulou I. 2005 ²⁴ | Transversal | 33 pacientes (57 ± 12 anos) Pós AVE (ventilação mecânica) | 39% (n=13) dos pacientes apresentaram achados laboratoriais de hipogonadismo |
| Dash RJ. 1991 ²⁵ | Transversal | 9 pacientes AVE de acometimento motor puro | 8 de 9 pacientes com LH alto e níveis normais ou baixos de TT (não responsivos ao estímulo com HCG devido a potencial resposta reduzida das células de Leydig testiculares) |
| Momosaki R. 2014 ²⁶ | Observacional (Coorte) | 111 homens (74 ± 10 anos) Pós AVE (35.6 ± 14.3 dias) Permanência em reabilitação hospitalar (66.8 ± 37.1 dias) | Correlação positiva significativa entre TL e FIM na admissão, na alta, e nos ganhos de FIM durante a reabilitação |
| Morgunov Liu. 2011 ²⁷ | Ensaio Clínico Controlado | 42 pacientes (61.4 ± 4.1 anos) IM Undecanoato de testosterona (1000mg) 3/3 meses, seguimento 2 anos | Redução da deficiência androgênica, melhora de parâmetros metabólicos (IMG, triglicérides, LDL, hemoglobina glicada), aumento da potência |

Article in Press

| | | | |
|-------------------------------|---------------------------------------|--|---|
| | | | muscular |
| | | | Novo AVE em 7,1% do grupo T em comparação a 16,6% no grupo controle |
| | | | 28.6% retornaram ao trabalho no grupo T, em comparação a 6,6% no grupo controle |
| Okamoto S. 2011 ²⁸ | Ensaio Clínico Randomizado Controlado | 26 pacientes hemiplégicos Pós AVE (fase aguda) Pré e pós 6 semanas de IM Enantato de Metenolona (100mg/semana) | Aumento significativo na TC da medida da área de secção transversa da coxa (13,4% e 14,5, lado afetado e lado não afetado, respectivamente), em comparação a 3,3% e 5,2% em controles |
| | | | Correlação inversa da FIM e ganhos de área de secção transversa da coxa) |
| Casas S. 2017 ²⁹ | Observacional (Coorte) | 30 pacientes (60-90 anos) Pós AVE (medidas realizadas na admissão e na alta) | Associação NS entre T e desfechos cognitivos, neurológicos e funcionais (NIHSS, Escore de status mental de Pfeiffer, Teste de foto, Escala de Rankin) |

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

198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223

Por fim, mais estudos que possam averiguar de forma sistematizada o papel da testosterona como fator de risco para AVE, como manifestação de aspectos clínicos, como prognóstico, envolvendo a reabilitação e mortalidade, seriam adequados para a melhor elaboração de possíveis futuras condutas que visem a otimização da prevenção e tratamento do AVE.

REFERÊNCIAS

1. Veldhuis JD. Changes in pituitary function with ageing and implications for patient care. Nat Rev Endocrinol. 2013;9(4):205-15. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.38>
2. Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. Horm Res. 1995;43(1-3):25-8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000184233>
3. Wittert G. The relationship between sleep disorders and testosterone in men. Asian J Androl. 2014;16(2):262-5. DOI: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122586>
4. Wang C, Jackson G, Jones TH, Matsumoto AM, Nehra A, Perelman MA, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1669-75. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc10-2339>

Article in Press

- 224 5. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and
225 the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart*
226 *Assoc.* 2013;2(6):e000272. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000272>
227
- 228 6. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and
229 controversies. *J Endocrinol.* 2014;220(3):R37-55. DOI: [https://doi.org/10.1530/JOE-13-](https://doi.org/10.1530/JOE-13-0393)
230 [0393](https://doi.org/10.1530/JOE-13-0393)
231
- 232 7. Hak AE, Witteman JC, Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of
233 endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam
234 study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3632-9. DOI:
235 <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8762>
236
- 237 8. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous
238 testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men:
239 European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective
240 Population Study. *Circulation.* 2007;116(23):2694-701. DOI:
241 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719005>
242
- 243 9. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review:
244 endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J*
245 *Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3007-19. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1137>
246
- 247 10. Caron P, Bennet A, Camare R, Louvet JP, Boneu B, Sié P. Plasminogen activator inhibitor
248 in plasma is related to testosterone in men. *Metabolism.* 1989;38(10):1010-5. DOI:
249 [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(89\)90014-0](https://doi.org/10.1016/0026-0495(89)90014-0)
250
- 251 11. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary
252 artery disease in men. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(5):701-6. DOI:
253 <https://doi.org/10.1161/01.ATV.16.11.1383>
254
- 255 12. Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Bara L, Castanier M, Jacqueson A, Roger M. Relationship
256 between sex hormones and haemostatic factors in healthy middle-aged men.
257 *Atherosclerosis.* 1988;71(1):71-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(88\)90303-6](https://doi.org/10.1016/0021-9150(88)90303-6)
258
- 259 13. Heller RF, Meade TW, Haines AP, Stirling Y, Miller NE, Lewis B. Inter-relationships
260 between factor VII, serum testosterone and plasma lipoproteins. *Thromb Res.*
261 1982;28(3):423-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(82\)90123-2](https://doi.org/10.1016/0049-3848(82)90123-2)
262
- 263 14. Xu X, Wang B, Ren C, Hu J, Greenberg DA, Chen T, et al. Recent progress in vascular
264 aging: mechanisms and its role in age-related diseases. *Aging Dis.* 2017;8(4):486-505.
265 DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0507>
266
- 267 15. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, et al. Low testosterone level
268 is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res.*
269 2007;30(11):1029-34. DOI: <https://doi.org/10.1291/hyres.30.1029>
270
- 271 16. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SA, Jamrozik K, et al. Lower
272 testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J*
273 *Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2353-9. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2416>

Article in Press

- 274 17. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Hankey GJ, Handelsman DJ, Golledge J, et al. In older
275 men, higher plasma testosterone or dihydrotestosterone is an independent predictor for
276 reduced incidence of stroke but not myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab.*
277 2014;99(12):4565-73. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2664>
278
- 279 18. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Sex
280 hormones and ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analyses. *J Clin*
281 *Endocrinol Metab.* 2016;101(1):69-78. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2687>
282
- 283 19. Shores MM, Arnold AM, Biggs ML, Longstreth WT Jr, Smith NL, Kizer JR, et al.
284 Testosterone and dihydrotestosterone and incident ischaemic stroke in men in the
285 Cardiovascular Health Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(5):746-53. DOI:
286 <https://doi.org/10.1111/cen.12452>
287
- 288 20. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Sex disparities in stroke: women have more
289 severe strokes but better survival than men. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(7):pii: e001967.
290 DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001967>
291
- 292 21. Russo T, Felzani G, Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on
293 incidence, outcome, and resource use. *J Aging Res.* 2011;2011:108785. DOI:
294 <https://doi.org/10.4061/2011/108785>
295
- 296 22. Jeppesen LL, Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS, Winther K.
297 Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb*
298 *Vasc Biol.* 1996;16(6):749-54. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.6.749>
299
- 300 23. Elwan O, Abdallah M, Issa I, Taher Y, el-Tamawy M. Hormonal changes in cerebral
301 infarction in the young and elderly. *J Neurol Sci.* 1990;98(2-3):235-43. DOI:
302 [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(90\)90264-n](https://doi.org/10.1016/0022-510x(90)90264-n)
303
- 304 24. Dimopoulou I, Kouyialis AT, Orfanos S, Armaganidis A, Tzanela M, Thalassinou N, et al.
305 Endocrine alterations in critically ill patients with stroke during the early recovery period.
306 *Neurocrit Care.* 2005;3(3):224-9. DOI: <https://doi.org/10.1385/NCC:3:3:224>
307
- 308 25. Dash RJ, Sethi BK, Nalini K, Singh S. Circulating testosterone in pure motor stroke. *Funct*
309 *Neurol.* 1991;6(1):29-34.
310
- 311 26. Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Mochio K. Effects of
312 testosterone levels on functional recovery with rehabilitation in stroke patients. *Neurol Med*
313 *Chir (Tokyo).* 2014;54(10):794-8. DOI: <https://doi.org/10.2176/nmc.0a.2014-0078>
314
- 315 27. Morgunov Llu, Denisova IA, Rozhkova TI, Stakhovskaia LV, Skvortsova VI. Androgenic
316 deficit and its treatment in stroke male patients with diabetes mellitus type II. *Zh Nevrol*
317 *Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2011;111(8 Pt 2):21-4.
318
- 319 28. Okamoto S, Sonoda S, Tanino G, Tomida K, Okazaki H, Kondo I. Change in thigh muscle
320 cross-sectional area through administration of an anabolic steroid during routine stroke
321 rehabilitation in hemiplegic patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90(2):106-11. DOI:
322 <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31820172bf>
323

Article in Press

- 324 29. Casas S, Gonzalez Deniselle MC, Gargiulo-Monachelli GM, Perez AF, Tourreilles M,
325 Mattiazzi M, et al. Neuroactive steroids in acute ischemic stroke: association with cognitive,
326 functional, and neurological outcomes. *Horm Metab Res.* 2017;49(1):16-22. DOI:
327 <https://doi.org/10.1055/s-0042-119201>

MANUSCRITO ACETTO
Acta Fisiatr. 2018;25(3)