

EMMANUELA QUENTAL CALLOU DE SÁ

**TESTOSTERONA, ESTRADIOL E DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA EM HOMENS ADULTOS**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências.

Orientadora:

Prof. Dra. Ieda Therezinha do Nascimento Verreschi

São Paulo
2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca de Medicina de Barbalha
da Universidade Federal do Ceará
©reprodução autorizada pelo autor

S111t Sá, Emmanuela Quental Callou de
Testosterona, estradiol e doença arterial coronariana em
homens adultos / Emmanuela Quental Callou de Sá. – São
Paulo: 2010.
82 f.
Orientadora: Profa. Dra. Ieda Therezinha do Nascimento
Verreschi
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo.
Programa de Pós-graduação em Endocrinologia.

1. Testosterona. 2. Estradiol. 3.SHBG. 4. Doença arterial
coronariana. 5. Homens I. Verreschi, Ieda Therezinha do
Nascimento (Orient.). II. Testosterona, estradiol e doença
arterial coronariana e homens adultos.

CDD 612.405

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

DISCIPLINA DE ENDOCRINOLOGIA

CHEFE DO DEPARTAMENTO: Prof.Dr. Ângelo Amato Vincenzo de Paola

COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Sergio Atala Dib

EMMANUELA QUENTAL CALLOU DE SÁ

**TESTOSTERONA, ESTRADIOL E DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA EM HOMENS ADULTOS**

PRESIDENTE DA BANCA: Profa. Dra. Ieda Therezinha do Nascimento Verreschi

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Zuleica Bruno Fortes

Profa. Dra. Paola Emanuela Poggio Smanio

Profa. Dra. Maria Teresa Zanella.

Prof. Dr. Simão Augusto Lottenberg

Aprovada em 26 / 05 / 2010

Dedico essa tese ao meu esposo Francisco, meu grande companheiro, por toda contribuição, suporte, amor e dedicação. Obrigada pelo incentivo em todos os momentos. Sem a sua ajuda eu não teria chegado tão longe !!!

Dedico também aos meus pais, Heraldo e Solange, pelo exemplo, incentivo, amor e dedicação e à minha filha, Ana Carolina, por todos os momentos de alegria proporcionados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pelo dom da vida, por minha saúde, pelas oportunidades que colocou em meu caminho e pelo discernimento de escolher as direções corretas instrumentos esses necessários para a realização dessa obra.

Agradeço à minha orientadora, Ieda Therezinha do Nascimento Verreschi, pela oportunidade fornecida, pela confiança depositada, pelo estímulo, pelos ensinamentos, pelo exemplo de ética e dedicação.

Agradeço à Kelly, por todo o trabalho, toda a ajuda e coleguismo sem os quais eu não teria conseguido chegar ao final desse trabalho.

Agradeço aos meus colegas de pós-graduação, Alexis, Bianca, por todo o incentivo, companheirismo, ajuda e carinho.

Agradeço às funcionárias do laboratório de esteróides Ivonne e Lilian pelas dicas e pelos momentos de alegria compartilhados.

Agradeço ao Dr. Fausto Feres, chefe do serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela sua ajuda e contribuição para idealização desse projeto.

Agradeço aos preceptores, residentes e funcionários do Serviço de Hemodinâmica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pela cooperação e ajuda para desenvolvimento desse trabalho.

Agradeço ao Laboratório de Análises Clínicas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pelas dosagens laboratoriais fornecidas, de grande ajuda para a conclusão dessa tese.

Agradeço à disciplina de Endocrinologia e Metabologia da UNIFESP pela oportunidade e disponibilidade de recursos financeiros e humanos para a viabilidade desta tese.

Agradeço às secretárias da disciplina, representadas pela Ieda e Amaryllis, pela ajuda e disponibilidade.

TESTOSTERONA, ESTRADIOL E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM HOMENS ADULTOS

CALLOU, EQ. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. São Paulo 2010

Introdução: As doenças cardiovasculares (DCVs) representam o principal grupo de causa de morte no Brasil, com destaque para doença arterial coronariana (DAC). O sexo masculino apresenta maior incidência e mortalidade por DAC que o feminino. Uma das explicações para o fato era o possível efeito deletério da Testosterona no sistema cardiovascular masculino e o efeito protetor do Estradiol no sistema cardiovascular feminino. Contudo, evidências recentes da literatura apontam para um efeito protetor ou neutro da Testosterona no aparelho cardiovascular masculino, enquanto níveis elevados de Estradiol nos homens estiveram correlacionados com maior morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares.

Objetivos: Realizar uma revisão da literatura da relação existente entre Testosterona sérica e doença cardiovascular em homens adultos; Avaliar a relação existente entre Testosterona Total, Testosterona Biodisponível, Testosterona Livre, Índice de Andrógenos Livres (IAL), Globulina Ligadora de Esteróides Sexuais (SHBG), Estradiol, Índice de Estrógenos Livres (IEL), relação Estradiol / Testosterona e a relação IEL / IAL e doença arterial coronariana em homens adultos; Entender o papel da Globulina Ligadora de Esteróides Sexuais como novo componente as síndrome metabólica.

Material e Métodos: A revisão da relação entre testosterona e doença cardiovascular foi realizada através da base de dados do PubMed com a utilização dos unitermos testosterona e doença cardiovascular; a avaliação da relação existente entre esteróides sexuais e DAC foi realizada através de um estudo de caso controle com homens adultos submetidos ao Cateterismo de Artérias Coronárias no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; o entendimento do papel da SHBG como novo componente as síndrome metabólica através da análise dos dados obtidos do estudo “Estradiol but not Testosterone is Related to Coronary Artery Disease”.

Resultados: Os resultados foram dispostos em 03 artigos, a saber: ARTIGO 1 “Testosterona Sérica e Doença Cardiovascular em Homens”; ARTIGO 2 “Estradiol but not Testosterone is Related to Coronary Artery Disease in Men”; ARTIGO 3 (preparando para a submissão) “Sex hormone binding globulin a novel component of metabolic syndrome”.

Conclusões: Os estudos selecionados da literatura que avaliaram a relação entre testosterona e doença cardiovascular apresentavam pequeno número de participantes e amostras selecionadas, tornando necessário que novos estudos avaliem o papel da testosterona na DCV nos homens. Os achados apresentados sinalizam para uma correlação positiva entre níveis séricos de Estradiol e IEL com DAC. Foram observados efeitos neutros da testosterona total, testosterona biodisponível, testosterona livre, índice de andrógenos livres SHBG, relação Estradiol / Testosterona e relação IEL / IAL na incidência dessa patologia. Baixos níveis de SHBG parecem se correlacionar positivamente com os componentes da síndrome metabólica, sendo necessários novos estudos que avaliem esse parâmetro como novo componente desta Síndrome.

Palavras-chave; homem, testosterona, estradiol, globulina ligadora de esteróides sexuais, doença arterial coronariana, doença cardiovascular.

TESTOSTERONE, ESTRADIOL AND CORONARY ARTERY DISEASE IN MEN

CALLOU, EQ. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina
São Paulo 2010

Introduction: Cardiovascular diseases (CVDs) represent the main cause of death in Brazil, and among them especially the coronary artery diseases (CADs). Men present higher incidence and mortality rates for CAD than women. One of the explanations for this fact may be the possibly deleterious effect of testosterone on the male cardiovascular system and the protective effect of estradiol on the female cardiovascular system. However, recent studies in the literature indicate that testosterone has an either protective or neutral effect on the male cardiovascular system, while high levels of estradiol in men have been correlated to higher rates of morbidity and mortality from cardiovascular diseases. **Objectives:** To carry out a review of the literature regarding the relationship between testosterone and cardiovascular disease in men, to evaluate the existing relationships among total testosterone, bioavailable testosterone, free testosterone, free androgen index (FAI), sex hormone binding globulin, estradiol, free estrogen index (FEI), estradiol/testosterone ratio and FEI/FAI ratio and coronary artery disease in men; to understand the role of the sex hormone binding globulin as a new component of the metabolic syndrome. **Material and Methods:** The review of the literature regarding the relationship between testosterone and cardiovascular disease was performed using the PubMed database and the keywords testosterone and cardiovascular disease. The relationship between sex steroids and CAD was evaluated by a case-control study performed on men submitted to coronary angiography at the Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. The role of the sex hormone binding globulin (SHBG) as a new component of the metabolic syndrome was evaluated using the data obtained by the study “Estradiol but not Testosterone is Related to Coronary Artery Disease”. **Results:** The results were presented in three articles, namely: ARTICLE 1 - “Serum Testosterone and Cardiovascular Disease in Men”; ARTICLE 2 - “Estradiol but not Testosterone is Related to Coronary Artery Disease in Men”; ARTICLE 3 - (being prepared for submission) - “Sex hormone binding globulin, the novel component of metabolic syndrome?”. **Conclusions:** The studies retrieved from the literature which evaluated the relationship between testosterone and cardiovascular disease presented small numbers of participants and selected samples, which indicated the need for further studies to evaluate the role of testosterone in CVD in men. The findings presented suggest a positive correlation between estradiol and FEI levels with CAD. A neutral effect of total testosterone, bioavailable testosterone, free testosterone, free androgen index, SHBG, estradiol/testosterone ratio and FEI/FAI ratio on the incidence of this pathology was observed. Low levels of SHBG seem to correlate positively with the components of the metabolic syndrome, but further studies are necessary to evaluate this parameter as a new component of this syndrome.

Keywords; men. testosterone. estradiol. globulin binding sex hormone. coronary artery disease. cardiovascular disease.

LISTA DE SIGLAS

AVC - Acidente Vascular Cerebral

ANOVA - Análise de Variância

BMI - Body Mass Index

CAD - Coronary Artery Disease

CV - Coefficient of Variation

CVD - Cardiovascular Disease

DAC - Doença Arterial Coronariana

DCV - Doença Cardiovascular

DHEA - Deidroepiandrosterona

DM - Diabetes Mellitus

E₂ - Estradiol

FAI - Free Androgens Index

FNT- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

FSH - Hormônio Folículo Estimulante

LH - Hormônio Luteinizante

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL – High Density Lipoprotein

IAL - Índice de Andrógenos Livres

IEL – Índice de Estrógenos Livres

IM - Intramuscular

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

IFMA - Imunoflurimétrico

IMC - Índice de Massa Corporal

LDL – Low Density Lipoprotein

MI - Myocardial Infarction

NE - Nível de Evidência

NO - Óxido Nítrico

OMS - Organização Mundial de Saúde

OR - Odds Ratio

PAI-1- Antígeno Ativador do Plasminogênio 1

PCR - Proteína C Reativa

PGI-2 - Prostaciclina

RA - Receptor Androgênico

RE - Receptor de Estrógeno

RIA - Radioimunoensaio

SCV - Sistema Cardiovascular

SHBG - Globulina Ligadora de Esteróides Sexuais

TB - Testosterona biodisponível

TL - Testosterona Livre

TT - Testosterona Total

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 IMPORTÂNCIA DA DOENÇA CARDIOVASCULAR E FATORES DE RISCO PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	14
1.2 METABOLISMO E MENSURAÇÃO DOS ESTERÓIDES SEXUAIS	15
1.3 ESTERÓIDES SEXUAIS E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA.....	17
2. OBJETIVOS.....	21
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3.1 REVISÃO DA LITERATURA.....	24
3.2 DESENHO EXPERIMENTAL.....	24
3.3 TRATAMENTO DOS DADOS.....	27
4. RESULTADOS.....	28
4.1 ARTIGO 1 “TESTOSTERONA SÉRICA E DOENÇA CARDIOVASCULAR EM HOMENS”	30
4.2 ARTIGO 2 “ESTRADIOL BUT NOT TESTOSTERONE IS RELATED TO CORONARY ARTERY DISEASE IN MEN”.....	38
4.3 ARTIGO 3 “SEX HORMONE BINDING GLOBULIN A NOVEL COMPONENT OF METABOLIC SYNDROME”	59
5. CONCLUSÕES.....	67
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
7. ANEXOS.....	75
7.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	76
7.2 CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA / UNIFESP).....	79

7.3 CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (HOSPITAL DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA).....	81
7.4 PROTOCOLO DO ESTUDO.....	83

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Importância da doença cardiovascular e fatores de risco para doença arterial coronariana

No início do século XX a doença cardiovascular (DCV) era responsável por menos de 10% das mortes em todo o mundo. No começo do século XXI a DCV é a causa isolada de morte mais comum nos países desenvolvidos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) as DCVs são responsáveis por 16,7 milhões de mortes por ano, com projeções para 2020 de sua manutenção como causa principal de mortalidade e incapacitação em todo o planeta (OMS, 2002; MURRAY; LOPEZ, 1996).

As DCVs representam atualmente o principal grupo de causa de morte no Brasil, sendo responsável por 31,46% do total dos óbitos e a doença cardíaca isquêmica é responsável por 29,91% do total dessas mortes por DCV no país (BRASIL, 2005).

O processo patogênico das lesões ateroscleróticas é complexo, com múltiplas possíveis etiologias, sendo influenciado por uma série de fatores ambientais e genéticos (PEARSON; CRIQUE; LUEQUE, 1997). Diversos fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC) são conhecidos e comprovados, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, dislipidemias, obesidade, sedentarismo, diabetes mellitus (DM), resistência insulínica e história familiar de DAC (27th BETHESDA CONFERENCE, 1996; YUSUF et al, 2004). No entanto, cerca de 20% de todos os eventos coronarianos ocorrem na ausência desses fatores de risco clássicos (RIDKER; LIBBY, 2006). Dessa maneira, na última década, muitas pesquisas concentraram-se na identificação e avaliação de novos fatores de risco para DAC, ditos não clássicos, tais como proteína C reativa (PCR), homocisteína, lipoproteína (a), fibrinogênio e antígeno ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) (HACKAM ; ANAND, 2003).

Em virtude de achados recentes na literatura sugerirem uma associação entre hormônios sexuais e DCV, vem crescendo o interesse da relação entre testosterona e estradiol com DAC.

1.2 Metabolismo e quantificação dos esteróides sexuais

Andrógenos e estrógenos são hormônios esteróides sexuais derivados de uma série de reações enzimáticas na molécula do colesterol, sendo que os andrógenos apresentam dezenove átomos de carbono em sua estrutura e os estrógenos dezoito. À semelhança dos outros esteróides possuem quatro anéis designados de A, B, C, D, sendo que o anel A dos estrógenos é fenólico (figura 1).

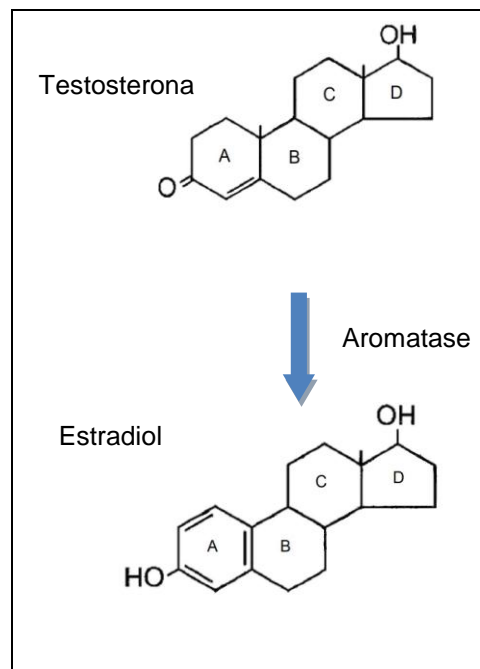


Figura 1. Conversão da Testosterona em Estradiol

Nos homens, o andrógeno plasmático mais importante biologicamente é a testosterona, sendo excretado quase que exclusivamente pelos testículos (KAUFMAN; VERMEULEN, 2005). Esse hormônio é proveniente das células de Leydig testiculares sob estímulo da gonadotrofina luteinizante (LH).

No plasma a testosterona liga-se largamente às proteínas, somente cerca de 2% circula livre, 44% circula ligada a globulina ligadora de esteróides sexuais (SHBG) e 54% liga-se a albumina e outras proteínas (DUNN; NISULA; RODBARD, 1981). As frações livre e ligada à albumina estão prontamente disponíveis para os tecidos, sendo a junção das duas denominada testosterona biodisponível. Uma parcela da testosterona circulante é convertida em metabólitos ativos como

Callou, EQ

diidrotestosterona e estradiol. O restante desse hormônio é metabolizado no fígado e excretado na urina como 17-cetoesteróides e outros metabólitos (BROOKS, 1975).

A biossíntese dos estrógenos é catalizada por uma enzima microsomal, membro da superfamília do citocromo P450, denominada aromatase, a partir dos precursores testosterona e androstenediona. Essa enzima tem sua atividade aumentada com a elevação do peso corporal e idade (CORBIN et al, 1988). Nos homens numerosos tecidos tem a capacidade de expressar a aromatase e sintetizar estrógenos tais como testículos, tecido adiposo, condrócitos, osteoblastos e numerosas áreas do cérebro incluindo hipotálamo, sistema límbico e córtex cerebral (O'DONNELL et al, 2001). A atividade da aromatase é elevada nos testículos adultos, estando presente principalmente nas células de Leydig (CARREAU et al, 1999).

No plasma, somente 2 a 3% do estradiol (E_2) circula livre e o restante circula ligado reversivelmente à SHBG e à albumina (GRUBER et al, 2002). Sabe-se que a ligação do estradiol à SHBG é de menor afinidade que a ligação da testosterona a essa globulina. Dessa forma, elevação na SHBG promove redução na depuração hepática de testosterona, mas tem pouco efeito na depuração hepática de E_2 (PARDRIDGE, 1981). Os estrógenos são metabolizados através de ligação aos ácidos orgânicos glicurônico e sulfúrico pela glicuronidação e sulfatação, sendo os conjugados excretados na bile e na urina (GRUBER et al, 2002).

Os ensaios de testosterona estão presentes na rotina clínica há mais de 30 anos. Quando comparado aos ensaios originais, os ensaios modernos são mais sensíveis, específicos, necessitam de menor quantidade de soro e são mais baratos (MATSUMOTO; BREMMER, 2004). Apesar de esses avanços terem ocorrido rapidamente, rigorosa atenção para a acurácia em inúmeros ensaios de testosterona tem sido negligenciada (MATSUMOTO; BREMMER, 2004).

De forma importante falta acurácia nos ensaios para medir a testosterona sérica em inúmeros laboratórios (ROSNER et al, 2007). O “padrão ouro” para a mensuração da testosterona total (TT) circulante é a espectrometria de massas após a extração por cromatografia, o mesmo padrão ouro para a testosterona biodisponível (TB) é a precipitação com sulfato de amônio e para a testosterona livre (TL), a diálise de equilíbrio (ROSNER et al, 2007). Esses métodos, porém, são trabalhosos e caros e podem ser substituídos na prática clínica por técnicas de

radioimunoensaio (RIA) com validação própria para dosagem da testosterona total e fórmulas matemáticas (VERMEULEN; VERDONCK; KAUFMAN, 1999) para cálculo da testosterona biodisponível e livre.

Por outro lado, o padrão ouro para dosagem do Estradiol total é a espectrometria de massas após a extração por cromatografia (TAI; WELCH, 2005), porém, também, por ser esse método trabalhoso e oneroso, costuma ser substituído na prática clínica por imunoenaios que são suficientemente sensíveis, menos trabalhosos, necessitando de pequenas quantidades soro para detecção de níveis hormonais fisiológicos, além de apresentarem menor custo (ERKKI; HANNUI, 1984).

1.3 Esteróides sexuais e doença arterial coronariana

Existe uma disparidade universal das taxas de morbidade e mortalidade por DCV entre homens e mulheres que se estreita no período pós-menopausa (LERNER; KANNEL, 1986). Essa preponderância masculina ocorre mesmo em países com estilo de vida e taxas de mortalidade por DAC divergentes (KALIN; ZUMOFF, 1990). Os homens morrem mais de DAC, possuem maior incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) e níveis mais elevados de testosterona que as mulheres (LERNER; KANNEL, 1986; LOALDI et al, 1993). Além disso, a distribuição andróide de gordura está associada a uma maior prevalência de DAC que a ginecóide. Esse dimorfismo sexual em relação às DCV pode envolver fatores genéticos, hormonais e de estilo de vida. Uma das explicações mais utilizadas para a preponderância masculina das DCV seriam os elevados níveis de testosterona sugeridos como pró-aterogênicos e/ou a perda do efeito protetor dos estrógenos. Dessa forma, foi sugerido que os elevados níveis de andrógenos encontrados nos homens seriam deletérios ao sistema cardiovascular (ROSANO et al, 1999).

Excetuando-se essas evidências indiretas, estudos recentes na literatura encontraram uma correlação negativa (ENGLISH et al, 2000; PHILLIPS; PINKERNELL; JING, 1994) e/ou neutra entre testosterona e DAC nos homens (BARRETT-CONNOR; KHAW, 1988; YARNELL et al, 1993). No entanto, a maioria desses estudos envolveu populações específicas, bem como apresentou falhas metodológicas, como uma seleção inapropriada para DAC no grupo controle (o

grupo de casos foi avaliado através da alteração no cateterismo de artérias coronárias e o grupo controle com teste ergométrico normal e ausência de sintomas clínicos de DAC como dor torácica) e somente em poucos deles foi realizada ajuste para fatores de risco das DCV como idade, índice de massa corporal (IMC), prevalência de DM, dislipidemia e HAS.

Poucos estudos têm investigado o papel do E₂ endógeno no sistema cardiovascular (SCV) masculino, sendo o resultado dos mesmos em algumas ocasiões contraditórios. Níveis mais elevados de E₂ endógeno nos homens estiveram relacionados à doença aterosclerótica de carótidas (TIVESTEN et al, 2006), de extremidades inferiores (TIVESTEN et al, 2007), risco de acidente vascular cerebral (AVC) em homens idosos (ABBOTT et al, 2007), prevalência de DAC (PHILLIPS et al, 1983) e oclusão trombótica de artérias coronárias no IAM (PHILLIPS; PINKERNELL; JING, 1996). No entanto, outros estudos encontraram uma relação neutra e/ou negativa do E₂ com DCV (ÄRNLOV et al, 2006; TURHAN et al, 2007).

O mecanismo pelo qual o E₂ endógeno pode influenciar a saúde do SCV masculino é complexo e de natureza multifatorial. Sabe-se, no entanto, que esse hormônio apresenta efeitos tanto benéficos quanto deletérios no SCV dos homens.

Os estrógenos interagem com o endotélio vascular promovendo a síntese e liberação de óxido nítrico (NO) e prostaciclina (PGI-2), ação considerada benéfica no SCV (COLLINS, 2001). O NO promove a vasodilatação e inibe a agregação plaquetária, a adesão leucocitária ao endotélio, a migração e o crescimento das células musculares lisas e a oxidação do colesterol LDL. A PGI-2 acelera a recuperação endotelial, promovendo a cicatrização vascular (ARNAL et al, 2006). Os estrógenos podem ainda limitar o acúmulo de lipídeos na parede arterial na presença de um endotélio intacto, que sintetiza e libera NO (NEW et al, 1997). Além disso, esses hormônios promovem o aumento do colesterol HDL, diminuição da lipoproteína A (SACKS; WALSH, 1994) e controlam a proteína P-selectina, que promove a adesão dos leucócitos ao endotélio e ativa plaquetas. (JILMA et al, 1996). Por esses mecanismos os estrógenos previnem ou reduzem o processo aterosclerótico.

Por outro lado, em um estudo recente, foi verificado que o estradiol aumenta a agregação plaquetária em indivíduos com fenótipo P1(A1/A1) do receptor da

glicoproteína plaquetária IIb/IIIa (BOUDOLAS et al, 2006) . Tal receptor é um dos mediadores chaves da agregação plaquetária e da trombose intracoronária. Foi ainda demonstrado que o E₂ aumenta a atividade angiogênica do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) o que potencialmente pode piorar a estabilidade da placa aterosclerótica e aumentar eventos trombóticos (FLORIAN et al, 2008). Além disso, foi recentemente demonstrado que E₂ aumenta a apoptose de células endoteliais de artérias coronárias humanas por aumento da expressão do Fas e do Fas-ligante (SELI et al, 2006).

Nos últimos anos, a inflamação crônica têm emergido como um preditor importante e independente de DAC. O sistema inflamatório parece ter um papel chave no desenvolvimento da estria gordurosa, precursora da placa aterosclerótica, e na ruptura dessa placa. Enquanto E₂ favorece atividades anti-inflamatórias in vitro, provoca resposta pró-inflamatória in vivo (ARNAL et al, 2009) o que pode contribuir para a desestabilização da placa e eventos trombóticos. Um estudo recentemente descreveu uma correlação positiva entre níveis séricos de E₂ e PCR em homens idosos saudáveis (POUR, et al, 2007). A PCR é o biomarcador inflamatório mais bem estudado e hoje em dia o mais útil dentre todos os disponíveis, sendo preditor independente de risco de IAM, AVC, doença vascular periférica e morte súbita (TORRES; RIDKER, 2003).

Alguns estudos descreveram ainda uma correlação positiva entre níveis de E₂ e prevalência dos fatores de risco para as DCV como glicemia de jejum alterada, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e obesidade (PHILLIPS, 1993; COLANGELO et al, 2009), sugerindo efeito deletério indireto desse hormônio no SCV, porém, uma correlação negativa entre esse hormônio e tais fatores de risco para as DCV também têm sido descrita, o que favoreceria a saúde do SCV (SHONO et al, 1996).

Igualmente à testosterona, o estradiol exerce seus efeitos no SCV por mecanismos genômicos através dos receptores de estrógenos (RE) α e β e não genômicos através de receptores de esteróides na membrana plasmática. Por mecanismos não genômicos os estrógenos atuam nos canais L de cálcio na membrana plasmática das células musculares lisas vasculares promovendo a vasodilatação (MENDELSON, 2002). O RE α é importante na prevenção da obesidade, resistência insulínica e hipercolesterolemia (OHLSSON et al, 2000) e

manutenção da liberação de NO pelo endotélio vascular (RUBANYI et al, 1997). O RE β regula a sensibilidade vascular ao E₂ (NILSSON et al, 2000).

Com o envelhecimento da população têm-se observado aumento na prevalência das DCV e a necessidade da avaliação de novos fatores de risco ditos não clássicos tem emergido (RIDKER; LIBBY, 2006). Nesse ínterim, o interesse do papel da testosterona e do estradiol na patogênese da doença cardiovascular isquêmica vem crescendo de forma acentuada, necessitando de melhor elucidação.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Realizar uma revisão da literatura da relação existente entre Testosterona Sérica e Doença Cardiovascular em Homens Adultos

2.2 Avaliar a relação existente entre Testosterona Total, Testosterona Biodisponível, Testosterona Livre, Índice de Andrógenos Livres (IAL), Globulina Ligadora de Esteróides Sexuais, Estradiol, Índice de Estrógenos Livres (IEL), relação Estradiol / Testosterona e relação IEL / IAL e Doença Arterial Coronariana severa em homens adultos com idade entre 40 e 70 anos. Por meio desta avaliação, fornecer dados para uma melhor compreensão da associação entre esteróides sexuais e doença cardiovascular.

2.3 Avaliar a relação existente entre Globulina Ligadora de Esteróides Sexuais com os componentes da Síndrome Metabólica.

MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Revisão da Literatura

Foi realizada revisão da literatura através da utilização da base de dados do PubMed com a utilização dos unitermos testosterona e doença cardiovascular, no período de 1988 a 2008. Foram selecionados os artigos em língua inglesa e portuguesa, considerando-se o delineamento experimental, a evidência clínica e a revista de acordo com o índice de impacto. Os dados foram publicados na revista “Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia”.

3.2 Desenho Experimental

3.2.1 Desenho e população do estudo

Foi feito estudo de caso controle. Os participantes eram pacientes do sexo masculino, com idade de 40 a 70 anos, com indicação dada pelo médico assistente de angiografia eletiva de artérias coronárias para diagnóstico e/ou estadiamento de doença arterial coronariana no setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Foram critérios de exclusão os fatores associados a anormalidades na função testicular tais como: tabagismo corrente, utilização de fármacos com atividade anti-androgênica, IMC ≥ 40 Kg/m², IAM, AVC ou cirurgia de grande porte nos 6 meses que antecederam a realização da angiografia coronariana, creatinina sérica > 2 mg/dL e evidência de doença hepática importante ao exame clínico (ISIDORI; LENZI, 2005).

A entrevista de contato foi realizada no dia do exame na ante-sala do mesmo. A idade, a história dos fatores de risco para DAC e o uso de medicações associadas foram investigadas na entrevista de contato, mediante preenchimento de protocolo padrão, imediatamente após o esclarecimento ao paciente e sua aceitação para participação na pesquisa, preenchendo e assinando o termo de consentimento livre

e esclarecido (TCLE). A seguir, foram obtidos os dados antropométricos como a cintura abdominal, o peso e a altura, permitindo o cálculo do IMC.

O conhecimento sobre reserva de fluxo coronariano que é expresso como a razão entre o fluxo máximo e de repouso em função do estreitamento percentual do diâmetro da artéria coronária existe há mais de 30 anos. O fluxo sanguíneo coronariano no indivíduo em repouso se mantém constante até estenoses de 85-90% da luz arterial, porém, ao contrário do fluxo de repouso, o fluxo sanguíneo coronariano hiperêmico máximo começa a decair quando o diâmetro da estenose excede 50% da luz arterial e é abolido quando a estenose é superior a 70% (UREN et al, 1994).

Considerando o exposto acima, os pacientes que apresentaram obstrução superior a 70% em pelo menos uma das principais artérias coronárias na angiografia coronariana constituíram o grupo dos casos (portadores de aterosclerose coronária severa) e aqueles com obstrução inferior a 50% em todas as artérias coronárias constituíram o grupo dos controles.

O projeto foi realizado como resultado de uma parceria entre a Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Escola Paulista de Medicina / UNIFESP e o setor de Hemodinâmica e Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e ambos os Comitês de Ética em Pesquisa aprovaram a pesquisa. Todos os participantes assinaram o TCLE.

3.2.2 Coleta e processamento das amostras séricas para avaliação bioquímica e hormonal.

As amostras séricas foram coletadas com o paciente em jejum, logo após a entrevista e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, entre 08:00 e 10:00h, previamente à realização da angiografia das artérias coronárias. Análises bioquímicas da glicose, colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos e albumina foram realizadas na rotina laboratorial do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. O colesterol LDL foi obtido através da fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

As amostras séricas dos pacientes para avaliação hormonal foram levadas, logo após a coleta, para Laboratório de Esteróides da Escola Paulista de Medicina / UNIFESP, onde foram centrifugadas e imediatamente congeladas a -21°C por um período de até 6 meses para análise posterior. Todas as dosagens hormonais foram realizadas em duplicata em três ensaios no total.

LH, FSH, Estradiol e SHBG foram quantificados por técnica de ensaio imunofluorimétrico (IFMA) através da utilização de kits comerciais Delfia da PerkinElmer obtidos pela Disciplina de Endocrinologia e Metabologia especificamente para esse fim. O kit para dosagem de E_2 apresentou sensibilidade de 0.05 nmol/L, com coeficiente de variação (CV) intra-ensaio de 6,9% e CV inter-ensaio 9.7%. O limite de detecção para o kit de SHBG foi de 0.5 nmol/L com CV intra-ensaio de 3.9, 4.9 e 3.3% e CV inter-ensaio de 2.3, 3.0 e 2.4% respectivamente para os valores de 25.5, 63.9 e 138.0 nmol/L. O kit de LH apresentou sensibilidade de 0.05 nmol/L, CV intra-ensaio 2.4 e 2.0% para valores de 3.63 e 20.0 UI/L respectivamente e CV inter-ensaio de 3,1%. O limite de detecção para o kit de FSH foi de 0.05 nmol/L, com CV intra-ensaio de 2.0, 2.8 e 2.2% e CV inter-ensaio de 1.8, 2.0 e 1.8% respectivamente para os valores de 2.58, 11.5 e 44.8 UI/L.

A mensuração da testosterona total foi realizada de acordo com Endocrine Society Position Statement (ROSNER et al, 2007). A testosterona foi dosada por radioimunoensaio, através da técnica de Lox (LOX; CHRISTIAN; HEINE, 1974) padronizada pelo Laboratório de Esteróides com controles históricos (VIEIRA et al, 1980), (sensibilidade do ensaio 0.35 nmol/L, CV intra-ensaio 7.5% e 13.2% para valores 16.70 e 3.86 nmol/L respectivamente e CV inter-ensaio 15.5 e 17.6% para 22,87 e 4.97 nmol/L respectivamente). O anti-soro utilizado foi o anti-testosterona-3-oxima-BSA, o padrão radioativo 1,2,6,7- ^3H testosterone (250 μCi) (Amersham Biosciencer). O cálculo da testosterona livre e biodisponível foi realizado mediante a utilização da fórmula de Vermeulen (VERMEULEN; VERDONCK; KAUFMAN, 1999), o cálculo do Índice de Andrógenos Livres pela fórmula Testosterona x 100 / SHBG e do Índice de Estrógenos Livres pela fórmula Estradiol x 100 / SHBG (VERMEULEN; VERDONCK; KAUFMAN, 1999).

3.2.3 Delineamento estatístico

O cálculo amostral dos sujeitos da pesquisa foi realizado com base na média ponderada dos desvios-padrão dos valores de testosterona total dos casos e controles do estudo de English e colaboradores (2000, p. 890-894), com poder estatístico de 80%. Sendo este número definido como 66 casos e 66 controles. O tratamento estatístico para análise das variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher. Para cálculo das variáveis contínuas com distribuição normal foi utilizado o teste t para amostras não pareadas e para as variáveis numéricas sem distribuição normal foi utilizado o teste de Mann-Whitney. A comparação das variáveis contínuas entre os tercis de estradiol foi realizada utilizando a análise de variância (ANOVA) e para a verificação da associação entre os tercis de estradiol e prevalência de DAC foi utilizado o risco relativo. Os dados foram analisados no GraphPad Prism 5.0 e no SPSS 9.0.

3.3 Tratamento dos dados

Foi realizada análise retrospectiva dos dados do estudo “Estradiol but not testosterone is related to coronary artery disease in men”. Nessa análise, toda a população do estudo, sem distinção entre casos e controles, foi dividida de acordo com os tercis de SHBG. Os dados foram analisados no GraphPad Prism 5.0.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Os resultados encontram-se dispostos em três artigos:

4.1 Testosterona Sérica e Doença Cardiovascular em Homens:

Artigo publicado na revista “Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia”.

4.2 Oestradiol but Not Testosterone Is Related to Coronary Artery Disease in Men:

Artigo submetido à revista Clinical Endocrinology (Oxford).
ID: CEN – 2010 - 000198

4.3 SHBG, um novo marcador da Síndrome Metabólica?

Artigo em preparação para submissão.

Testosterona sérica e doença cardiovascular em homens

Serum testosterone and cardiovascular disease in men

Emmanuela Quental Callou de Sá¹, Francisco Carleial Feijó de Sá², Alexis Dourado Guedes¹, Ieda Therezinha do Nascimento Verreschi¹

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam atualmente o principal grupo de causa de morte no Brasil. Os homens morrem mais de doença arterial coronariana e possuem níveis mais elevados de testosterona do que as mulheres. No entanto, estudos recentes indicam que os andrógenos podem ter efeito benéfico e/ou neutro no sistema cardiovascular masculino. Baixos níveis de testosterona endógena têm sido relacionados à presença de vários componentes da síndrome metabólica, incluindo dislipidemia, obesidade visceral, hipertensão arterial sistêmica e estados pró-trombóticos. Os dados da relação entre testosterona e reatividade vascular, aterosclerose e mortalidade cardiovascular nos homens são escassos, com os resultados de estudos disponíveis apresentando contradições. Grandes estudos randomizados e prospectivos são necessários para avaliar a função específica dos andrógenos nas DCV masculinas, para que melhores conclusões possam ser estabelecidas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(8):915-22

Descritores

Testosterona; homens; doenças cardiovasculares; aterosclerose; doença da artéria coronariana

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) represent the main cause of death in Brazil. Men die more of coronary artery disease and they have higher levels of testosterone than women. However, recent studies indicate that androgens can have beneficial and/or neutral effect in the male cardiovascular system. Low levels of endogenous testosterone have been involved with the presence of some components of the metabolic syndrome including dyslipidemia, visceral obesity, hypertension and thrombus formation process. Consistent data on the relationship between testosterone and vascular reactivity, atherosclerosis and cardiovascular mortality in men are rare, with the results of available studies presenting contradictions. Large randomized and prospective trials are needed to evaluate androgen-specific function in male CVD so that better conclusions can be established. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(8):915-22

Keywords

Testosterone; men; cardiovascular diseases; atherosclerosis; coronary artery disease

Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/ EPM), São Paulo, SP, Brasil
¹ Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil
² Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Correspondência para:

Emmanuela Quental Callou de Sá
 Laboratório de Esteroides
 Rua Pedro de Toledo, 781, 13º andar
 04039-032 – São Paulo, SP, Brasil
 eqcallou@gmail.com

Recebido em 26/Mar/2009
 Aceito em 29/Abr/2009

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam, atualmente, o principal grupo de causa de morte no Brasil, sendo responsável por 31,46% do total dos óbitos; a doença cardíaca isquêmica foi responsável por 29,91% do total dessas mortes por DCV no país (Datusus, 2005).

Existe uma divergência entre as taxas de morbidade e mortalidade por DCV entre homens e mulheres que se aproximam no período pós-menopausa. Os homens

morrem duas vezes mais de doença arterial coronariana (DAC), possuem maior incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) e níveis mais elevados de testosterona do que as mulheres. Esse dimorfismo sexual em relação às DCV pode envolver fatores genéticos, hormonais e de estilo de vida. Uma das explicações mais utilizadas para a preponderância masculina das DCV seriam os elevados níveis de testosterona sugeridos como pró-aterogênicos e/ou a ausência do efeito protetor dos estrógenos. Dessa forma, foi sugerido que os elevados níveis de

Copyright © ABESM todos os direitos reservados.

andrógenos encontrados nos homens seriam deletérios ao sistema cardiovascular.

Excetuando-se essas evidências indiretas, foi recentemente demonstrado que a terapia de reposição com andrógenos naturais inibe a formação de atheroma em animais machos castrados (1). Além disso, estudos recentes na literatura indicam que os andrógenos endógenos podem ter um efeito benéfico e/ou neutro no sistema cardiovascular masculino.

Esta revisão sumariza evidências correntes da associação entre testosterona endógena e exógena e indicadores de doença cardiovascular nos homens. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, utilizando-se os unitermos “testosterona” e “doença cardiovascular”. Foram selecionados artigos em língua inglesa e portuguesa, considerando-se o delineamento experimental, a evidência clínica e a revista, de acordo com o índice de impacto.

Os níveis de evidência utilizados para graduar os estudos nessa revisão foram:

1. revisão sistemática de estudos randomizados ou estudos randomizados de grande amostra;
2. revisão sistemática de estudos não randomizados ou estudo randomizado de pequena amostra;
3. estudo de coorte não randomizado;
4. estudo retrospectivo e corte seccional;
5. opinião de especialistas, artigo de revisão não sistemática, consenso, estudos com modelos animais.

MENSURAÇÃO DA TESTOSTERONA

Mais de 95% da testosterona circulante nos homens é secretada pelos testículos nas células de Leydig, estimuladas pela gonadotrofina luteinizante (LH), a partir de uma série de reações enzimáticas na molécula do colesterol. No plasma, cerca de 2% da testosterona circula livre, 44% circulam ligadas à globulina ligadora de esteroides sexuais (SHBG) e 54% ligam-se à albumina e a outras proteínas. As frações livre e ligada à albumina estão prontamente disponíveis para os tecidos, sendo a junção dessas duas denominada testosterona biodisponível.

Os métodos mais largamente utilizados para a mensuração da testosterona plasmática total são o radioimunoensaio (RIA) e os ensaios por quimioluminescência, que podem ser realizados direta ou indiretamente do soro ou plasma, após extração, com ou sem cromatografia. Os métodos que incorporam extração e cromatografia são mais trabalhosos, mas apresentam várias vantagens, como separação de esteroides de reação cruzada, pro-

piciando maior acurácia e sensibilidade que os ensaios diretos, no entanto, requerem validação própria (2). O padrão-ouro para a mensuração da testosterona total (T) circulante é a espectrofotometria de massa após a extração por cromatografia; o mesmo padrão-ouro para a testosterona biodisponível (TB) é a precipitação com sulfato de amônio; para a testosterona livre (TL) é a diálise de equilíbrio (2). Esses métodos, porém, são trabalhosos e caros e podem ser substituídos, na prática clínica, por técnicas indiretas de RIA para dosagem da testosterona total e fórmulas matemáticas como a de Vermeulen (3) para cálculo da testosterona biodisponível e livre:

$$[TL] = ([T] - N [TL]) / (K_t \{[SHBG] - [T] + N [TL]\})$$

$$[T] = [TL] + [T \text{ ligada à albumina}] + [T \text{ ligada à SHBG}]$$

onde:

$$N = K_a C_a + 1;$$

K_a = constante de associação da albumina pela T;

C_a = concentração de albumina;

K_t = constante de associação da SHBG pela T.

Apesar de episódica, a produção de testosterona apresenta um ritmo circadiano, com pico sérico pela manhã e nadir no final da tarde (4). Apresenta também sazonalidade, nos países de clima temperado com estações bem definidas, ocorrendo níveis mais elevados no final do verão e início do outono, sendo os menores no final do inverno e início da primavera (4).

Após a constatação por Vermeulen e Deslypere (5), ficou evidente que o envelhecimento nos homens é acompanhado por lento e progressivo declínio da função gonadal, manifestado pela queda da testosterona total circulante, biodisponível e livre, sendo que os níveis da testosterona biodisponível e livre caem mais acentuadamente do que a testosterona total em decorrência da elevação dos níveis de SHBG verificada com o avançar da idade.

TESTOSTERONA ENDÓGENA E FATORES DE RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Baixos níveis de testosterona endógena têm sido relacionados à presença de vários componentes da síndrome metabólica, incluindo dislipidemia (Tabela 1), obesidade visceral, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e estados pró-trombóticos (6).

Em um grande estudo prospectivo de base populacional com 1.009 homens acompanhados por 12 anos,

a testosterona total apresentou uma correlação inversa com índice de massa corpórea (IMC), glicemia de jejum, triglicérides e pressão arterial sistólica e diastólica após correção para idade (7) (nível de evidência, NE = 3).

Em outro estudo longitudinal, com 13 anos de seguimento, níveis elevados de testosterona foram positivamente correlacionados com o HDL-colesterol (HDL-C) e associados com redução dos valores do LDL-colesterol (LDL-C) e triglicérides (8) (NE = 3).

No estudo Telecom (9), que comparou homens adultos saudáveis com testosterona total plasmática normal e baixa, o grupo com níveis hormonais mais baixos apresentou maiores IMC, relação cintura-quadril, pressão arterial sistólica, glicemia e insulina de jejum e duas horas pós-sobrecarga de glicose, triglicérides, colesterol total e LDL-C e apolipoproteína B e menores níveis de HDL-C e apolipoproteína A1. No entanto, após correção para IMC e relação cintura-quadril, apenas a insulina de jejum, insulina pós-sobrecarga de glicose e triglicérides apresentaram diferença significativa entre os grupos. Nesse estudo os níveis de SHBG foram marcadamente reduzidos nos pacientes com baixos níveis de testosterona total. Os autores levantaram hipótese de causalidade para explicar a relação entre os reduzidos níveis do andrógeno e a resistência insulínica (NE = 4).

Em uma metanálise, Ding e cols. (10) verificaram que homens com maiores níveis de testosterona tinham um risco 42% menor de diabetes melito tipo 2. Os resultados permaneceram significativos mesmo após ajustes para raça, idade, IMC e relação cintura-quadril (NE = 2). Como mecanismo de base para essa proteção, os autores sugerem que os níveis mais elevados de testosterona aumentam a massa magra e reduzem os valores do fator de necrose tumoral- α , melhorando, dessa maneira, a resistência insulínica.

Indivíduos morbidamente obesos e com resistência insulínica têm frequentemente baixos níveis de testosterona total, que aumentam com a perda de peso. Os mecanismos de base responsáveis pela redução dos níveis de testosterona em homens obesos não são completamente esclarecidos. A redução da testosterona livre na obesidade grave não é acompanhada por um aumento recíproco do LH, sugerindo uma forma de hipogonadismo hipogonadotrófico. Uma hipótese postulada seria a alteração funcional no eixo hipotálamo-hipófise-testicular, caracterizada pela diminuição dos pulsos de LH (11). Um outro mecanismo sugerido seria um aumento da conversão periférica dos andrógenos em estrógenos por meio da enzima aromatase, a qual está

presente em elevadas concentrações no tecido adiposo (11). Além disso, a obesidade é uma das várias condições que pode resultar em baixos níveis de SHBG, e a insulina é um importante inibidor da produção hepática dessa globulina (11). Dessa maneira, indivíduos com resistência insulínica tendem a apresentar valores mais baixos de testosterona total.

Os adipócitos expressam receptores androgênicos (RA) (12). Os andrógenos ativam os receptores β -adrenérgicos e a lipase hormônio sensível, além de inibirem a atividade da lipase lipoproteica, a principal enzima reguladora da captação de triglicérides no tecido adiposo (12). Como resultado, a testosterona estimula a lipólise e reduz o estoque de gordura no tecido adiposo, sendo o efeito inverso, aumento da massa gordurosa corporal, observado em pacientes hipogonádicos.

TESTOSTERONA EXÓGENA E FATORES DE RISCO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As formulações de testosterona disponíveis para uso clínico são intramuscular (IM), transdérmica, bucal, oral e para implante subcutâneo, sendo a primeira a mais amplamente utilizada.

A testosterona livre injetável não esterificada tem uma meia-vida do hormônio livre de somente dez minutos; já os ésteres de testosterona apresentam meia-vida mais prolongada (13). As desvantagens dos ésteres é que eles inicialmente fornecem níveis suprafsiológicos de testosterona, os quais declinam lentamente e, antes da próxima aplicação, níveis reduzidos já podem ser encontrados (efeito montanha-russa) (13).

Os esteroides são facilmente absorvidos através da pele. As preparações transdérmicas estão disponíveis nas formas de adesivos escrotais e não escrotais e, mais recentemente, como gel (14). As modalidades transdérmicas, em comparação com todas as outras preparações disponíveis, fornecem níveis séricos de testosterona mais fisiológicos (13).

Quando administrada oralmente na forma livre, a testosterona é bem absorvida pelo intestino, porém, é metabolizada e inativada pelo fígado antes de atingir os órgãos alvos (efeito de primeira passagem) (13). Somente com doses elevadas, a capacidade de metabolização hepática é ultrapassada (13). Várias tentativas foram realizadas para modificar a molécula de testosterona e torná-la mais efetiva oralmente. Os derivados 17- α -alquilados, apesar de efetivos, apresentam efeitos

colaterais, tais como elevação das enzimas séricas do fígado, peliosis, colestase e tumores hepáticos (13). O undecanoato de testosterona é absorvido pelos linfáticos intestinais e alcança a circulação via ducto torácico, escapando do efeito de primeira passagem hepática (13). No entanto, os níveis séricos da testosterona variam largamente com essa terapia, limitando seu uso (13).

Um modelo de mucoadesivo bucal de testosterona tem sido desenvolvido para o tratamento do hipogonadismo masculino, comercializado pelo nome de Striant nos Estados Unidos (15). Parece ser uma forma de apresentação bem tolerada, com pequena incidência de efeitos colaterais (15).

Os implantes de testosterona subcutânea fornecem aos pacientes níveis plasmáticos normais do hormônio por três a seis meses (16). No entanto, seu uso não se encontra amplamente difundido na prática clínica.

Os efeitos da testosterona exógena nos fatores de risco das DCV podem depender da via de administração, duração do tratamento e idade. Os resultados dos estudos não são uniformes, sendo verificada a discordância entre eles, principalmente em relação à influência da reposição da testosterona sobre os níveis séricos do HDL-C.

Em uma metanálise publicada por Whitsel e cols. (17), a administração de testosterona IM esteve relacionada à redução dos valores do HDL-C. Nos pacientes mais idosos e com período mais longo de tratamento, esse efeito na diminuição do HDL-C foi menos proeminente (NE = 2). Em estudos conduzidos por Snyder e cols. (18) e Howell e cols. (19), não foram observadas diferenças no perfil lipídico em pacientes hipogonádicos tratados com testosterona transdérmica (NE = 3 e 2, respectivamente).

Dobs e cols. (20) verificaram que, em homens hipogonádicos, a reposição de testosterona, tanto transdérmica quanto IM, provocou redução do HDL-C e

aumento da relação colesterol total/HDL-C. A testosterona IM, mas não a transdérmica, diminuiu os valores do colesterol total quando comparados ao estado hipogonádico. Não houve diferença no perfil lipídico entre as duas apresentações (NE = 3).

Os estudos já citados no presente trabalho sobre os efeitos da reposição da testosterona nos fatores de risco das DCV apresentam características que merecem considerações. Os estudos conduzidos por Snyder e cols. (18) e por Dobs e cols. (20) são cortes prospectivos com pequeno número de participantes, já o conduzido por Howell e cols. (19), apesar de randomizado, apresenta igualmente reduzido número de sujeitos, além de ser cego apenas para os pacientes. Por fim, a metanálise publicada por Whitsel e cols. (17) apresenta 272 participantes, provenientes de 19 estudos, sendo alguns deles observacionais.

Diferentemente dos estudos citados e em colaboração com membros da The Endocrine Society para Força-Tarefa na Testosterona em Homens com Deficiência Androgênica, Haddad e cols. (21), em metanálise de 30 estudos randomizados, placebos-controlados, que incluiu 1.642 homens, 808 dos quais tratados com testosterona nas formulações disponíveis comercialmente (IM, transdérmica, oral e bucal), evidenciaram efeitos negligenciáveis da utilização da testosterona nas frações lipídicas, pressão arterial e controle glicêmico (NE = 1).

Dada a escassez de estudos com a qualidade metodológica de Haddad e cols. (21), faz-se ainda necessário que pesquisadores avaliem a relação entre testosterona exógena e fatores de risco das DCV.

Verificada a importância da formação de trombos na patogênese de eventos coronarianos agudos, têm sido identificados vários fatores hemostáticos como sendo de risco de DCV. O risco de DAC é influenciado positivamente pela agregabilidade plaquetária e níveis de fatores trombogênicos, como PAI-1, fator VII e fi-

Tabela 1. Efeitos da reposição de testosterona no perfil lipídico

Estudo	Desenho	n	Via de administração da T	Efeitos no perfil lipídico	NE
Whitsel e cols. (17)	Metanálise	272	IM	↓ HDL, restante nulo	2
Snyder e cols. (18)	Coorte prospectivo	16	TTD	nulo	3
Howell e cols. (19)	Randomizado, placebo-controlado	33	TTD	↓ LDL, restante nulo	2
Dobs e cols. (20)	Coorte prospectivo	29	IM/TTD	IM - ↓ CT, ↓ HDL, ↑ CT/HDL, restante nulo TTD - ↓ HDL, ↑ TG, ↑ CT/HDL, restante nulo	3
Haddad e cols. (21)	Metanálise	1.642	IM/TTD/oral/bucal	T normal - ↓ CT, restante nulo Hipogonádicos - nulo	1

N: número de sujeitos; T: testosterona; NE: nível de evidência; IM: intramuscular; TTD: testosterona transdérmica; CT: colesterol total; TG: triglicérides.

brinogênio. Em estudo conduzido por Philips e cols. (22), os valores de testosterona circulante correlacionaram-se negativamente com fibrinogênio e fator VII em pacientes com DAC (NE = 4). A administração de testosterona a 32 homens saudáveis, participantes de um estudo de contracepção masculina, provocou uma diminuição sustentada do fibrinogênio em 15% a 20% (23) (NE = 3). Por outro lado, a reposição de testosterona exógena tem demonstrado aumentar a agregabilidade plaquetária (24) (NE = 2). Dessa forma, a reposição de testosterona mostra resultados tanto pró-fibrinolíticos quanto pró-agregatórios, sendo sua influência na formação de trombos o resultado do balanço desses dois efeitos.

TESTOSTERONA E REATIVIDADE VASCULAR

Os RA distribuem-se amplamente pelo sistema cardiovascular como a aorta, a vasculatura periférica, as células atriais e ventriculares, as células endoteliais, as plaquetas e os megacariócitos (25).

A testosterona pode exercer seus efeitos cardiovasculares direta e indiretamente, após a conversão em estradiol (E_2). As células endoteliais, musculares lisas, macrófagos e plaquetas expressam aromatase e 17- β -hidroxiesteroide desidrogenase, permitindo que o E_2 seja produzido localmente, a partir de precursores circulantes como testosterona e DHEA (26).

A testosterona pode ainda exercer efeitos no sistema cardiovascular por modelos genômicos, por meio dos RA e não genômicos, pela sua ligação a receptores de esteroides na membrana plasmática – o que pode acarretar bloqueio dos canais L de cálcio e abertura dos canais de potássio ativados por cálcio (27).

A variação do número de repetições CAG no éxon 1 do gene do receptor androgênico é inversamente relacionada à resposta transcricional à testosterona (28). Em um estudo com 110 homens saudáveis, foi observada uma associação positiva entre o número dessas repetições e a vasodilatação por mecanismos dependentes e independentes do endotélio (29) (NE = 4). Dessa forma, uma maior sensibilidade à testosterona, mediada por modelo de ação genômico, prejudicaria a vasodilatação arterial.

Acredita-se que, por mecanismos não genômicos, a testosterona possa atuar como vasodilatador coronariano. Em um estudo conduzido por Rosano e cols. (30), a administração de 2,5 mg de testosterona EV em homens com DAC prolongou o tempo para início da

depressão de 1 mm do segmento ST no teste de esforço e o tempo total do exercício, quando comparado ao placebo (NE = 2). Em um outro estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com 46 homens portadores de angina crônica estável, a suplementação com 5 mg/dia de testosterona transdérmica, por um período de 12 semanas, melhorou o limiar de isquemia, quando comparado ao placebo (31) (NE = 2).

Contrariamente ao exposto anteriormente sobre a melhora na DAC, a administração de 200 mg de ciprotrato de testosterona IM a homens saudáveis em um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado aumentou a agregação plaquetária por modular a expressão dos receptores de tromboxano (24) (NE = 2). Em outro estudo, a testosterona foi implicada em prejudicar a vasodilatação coronariana em resposta à adenosina em modelos isolados de coração de rato (32) (NE = 5). Tal efeito foi mediado agudamente e atribuído à liberação de tromboxano, o qual é um agente vasoconstritor e agregante plaquetário, que tem sido implicado na patogênese da DCV.

Em resumo, os efeitos vasculares da testosterona, dessa forma, seriam provavelmente decorrentes do balanço entre vasodilatação e vasoconstrição.

TESTOSTERONA E ATEROSCLEROSE

Aterosclerose é uma palavra de origem grega, que se refere ao espessamento da camada íntima da artéria (*sclerosis*, “endurecimento”) e ao acúmulo de lipídeos nesta (*athere*, “papa”).

Os dados da relação entre testosterona e aterosclerose são escassos, com resultados contraditórios dos estudos disponíveis. Além disso, em alguns destes não foi referido o horário da coleta hormonal ou este foi bastante amplo. Tendo em vista que a testosterona é um hormônio com reconhecido ritmo circadiano, os resultados de alguns estudos devem ser interpretados com cautela diante dessa limitação (Tabela 2).

Hak e cols. (33), em um estudo de base populacional, encontraram uma relação inversa e independente entre os níveis de testosterona total e biodisponível, com aterosclerose aórtica grave e progressão desta, verificadas por radiografia de coluna lombar (NE = 3).

Tivesten e cols. (34) não encontraram correlação estatística entre testosterona total e livre e progressão da aterosclerose de carótidas em 313 homens saudáveis com 58 anos de idade, habitantes de Gothenburg, Suécia (NE = 3).

Tabela 2. Associação entre testosterona e aterosclerose

Estudo	Desenho	n	T	A	Efeito na A	Horário de coleta da T	NE
Hak e cols. (33)	Coorte prospectivo de base populacional	504	TT/TB	Aórtica	↓/↓	08:30-16:00	3
Tivesten e cols. (34)	Coorte prospectivo	313	TT/TL	Carótida	Nulo/nulo	Período da manhã	3
Tivesten e cols. (35)	Corte seccional de base populacional	2.784	TT/TL	MMII	↓/↓	Não referido	4
Philips e cols. (22)	Corte seccional	55	TT/TL	Coronária	↓/↓	Não referido	4
English e cols. (36)	Corte seccional	90	TT/TB/TL/	Coronária	Nulo/↓/nulo	08:30-09:30	4
Harman e cols. (37)	Coorte prospectivo	890	TT/TL	Coronária	Nulo/nulo	07:00-09:30	3

N: número de sujeitos; T: testosterona; A: aterosclerose; NE: nível de evidência; TT: testosterona total; TB: testosterona biodisponível; TL: testosterona livre.

Posteriormente, em outro estudo conduzido por Tivesten e cols. (35), a relação entre testosterona total e livre e doença arterial periférica de membros inferiores foi avaliada em 2.784 homens idosos. Os autores verificaram que testosterona total e livre correlacionaram-se positivamente com o índice tornozelo-braço, indicando uma associação negativa entre esse andrógeno e a doença aterosclerótica das extremidades inferiores (NE = 4). Esse índice constitui-se em uma razão da pressão arterial do tornozelo e do braço, com o paciente em posição supina; um valor baixo indica a presença de doença arterial das extremidades inferiores.

A relação entre testosterona e aterosclerose coronariana também foi estudada por vários autores. Philips e cols. (22) descreveram correlação negativa entre testosterona total e livre e DAC em 55 homens sem história prévia de IAM (NE = 4). English e cols. (36), em um estudo caso-controle (60 casos e 30 controles), encontraram uma associação negativa entre testosterona biodisponível, livre e índice de andrógenos livres (IAL) com DAC. Após a correção para idade e IMC, persistiu a correlação negativa com testosterona livre e IAL (NE = 4). Contrariamente aos resultados já citados, Harman e cols. (37), em estudo prospectivo longitudinal com 890 homens, com média de idade $53,8 \pm 16$ anos e seguidos por um período superior a 31 anos, não verificaram correlação entre os níveis basais de testosterona total e livre e o subsequente desenvolvimento de DAC (NE = 3).

TESTOSTERONA E MORTALIDADE CARDIOVASCULAR

A associação entre testosterona e mortalidade cardiovascular também tem despertado o interesse de vários pesquisadores, e numerosos estudos vêm sendo publi-

cados sobre o tema. Da mesma forma que se observa a partir dos assuntos abordados anteriormente, contróversias existem na literatura, e estudos adicionais são necessários para avaliação dessa associação (Tabela 3).

Em um estudo prospectivo com 12 anos de acompanhamento, com 1.009 homens com idade entre 40 e 79 anos, residentes da comunidade de Rancho Bernardo, na Califórnia, não foi encontrada correlação estatística entre níveis basais de testosterona total e subsequente desenvolvimento de morbidade e/ou mortalidade por DCV (7) (NE = 3). Posteriormente, nessa mesma comunidade, num período médio de acompanhamento de 11,8 anos, foi verificado em 794 homens idosos que aqueles com menores níveis de testosterona total e biodisponível apresentavam maior mortalidade por DCV (38) (NE = 3). Neste último estudo, a média de idade no início do seguimento foi de 71,2 anos e taxa de mortalidade, 68%, o que poderia justificar, em parte, a diferença entre os resultados.

Em um estudo prospectivo de caso-controle, de pacientes saudáveis entre 40 e 79 anos de idade e período médio de acompanhamento de sete anos, concentrações mais elevadas de testosterona endógena estiveram inversamente relacionadas à mortalidade geral e por causas cardiovasculares (39) (NE = 3).

Araujo e cols. (40), em estudo de corte prospectivo de base populacional, com 1.686 homens entre 40 e 70 anos de idade e seguidos por um período médio de 15,3 anos, não encontraram relação estatística entre valores de testosterona total e mortalidade por DAC. No entanto, foi verificada uma associação positiva e outra negativa entre testosterona livre ($p = 0,02$) e diidrotestosterona ($p = 0,04$) e mortalidade por DAC, respectivamente. Duas amostras séricas foram coletadas de cada indivíduo participante, com intervalo de 30 minutos, quatro horas após terem acordado (NE = 3). Em um

Tabela 3. Associação entre testosterona e mortalidade cardiovascular

Estudo	Desenho	n	Seguimento (anos)	T	Associação com mortalidade por DCV	NE
Barret-Connor e Khaw (7)	Prospectivo de base populacional	1.009	12	TT	Nulo	3
Laughlin e cols. (38)	Prospectivo de base populacional	794	11,8	TT/TB	↓/↓	3
Khaw e cols. (39)	Prospectivo caso-controle	2.314	7	TT	↓	3
Araujo e cols. (40)	Prospectivo de base populacional	1.686	15,3	TT	Nulo	3
Smith e cols. (41)	Prospectivo de base populacional	2.512	16,5	TT/TL/DHT	Nulo/↑/↓	3

N: número de sujeitos; T: testosterona; DCV: doença cardiovascular; NE: nível de evidência; TT: testosterona total; TB: testosterona biodisponível; TL: testosterona livre; DHT: diidrotestosterona.

outro estudo prospectivo, de base populacional, conduzido por Smith e cols. (41), com 2.512 homens entre 45 e 59 anos de idade e seguidos por um período médio de 16,5 anos, não foi encontrada correlação estatística entre testosterona total e mortalidade por todas as causas e por DAC (NE = 3).

CONCLUSÕES

Com o envelhecimento da população, tem-se observado aumento na prevalência das DCV, e a necessidade da avaliação de novos fatores de risco ditos não clássicos tem emergido. Nesse ínterim, o interesse do papel da testosterona na patologia cardiovascular vem crescendo de forma acentuada. À luz dos conhecimentos atuais, a testosterona endógena exerce um efeito neutro e/ou benéfico no sistema cardiovascular (SCV) masculino. No que se refere à testosterona exógena, as incertezas aumentam, e os resultados dos estudos são bastante variáveis na dependência dos valores basais desse hormônio no momento da reposição, da dose administrada e da idade do paciente.

No entanto, os desfechos dos estudos não são homogêneos. Em vários deles podem ser verificadas falhas metodológicas graves. Inúmeros apresentam um pequeno número de participantes, e a grande maioria utiliza populações selecionadas. Faz-se necessário que novos estudos avaliem o papel da testosterona na DCV nos homens, especialmente os prospectivos, randomizados e multicêntricos, para que conclusões mais precisas sobre o papel desse andrógeno no SCV masculino possam ser retiradas.

Agradecimentos: os autores agradecem o incentivo da disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM) para o desenvolvimento desta revisão, especialmente a Doutora Marise Lazaretti Castro.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

- Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, Lawaetz H, Christiansen C. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: A study in castrated, cholesterol fed rabbits. *Circ Res.* 1999;84(7):813-9.
- Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):405-13.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3666-72.
- Kapoor D, Malkin CJ, Channert KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(3):239-50.
- Vermeulen A, Deslypere JP. Testicular endocrine function in the ageing male. *Maturitas.* 1985;7(3):273-9.
- Malkin CJ, Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone for secondary prevention in men with ischaemic heart disease? *QJM.* 2003;96(7):521-9.
- Barret-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation.* 1988;78(3):539-45.
- Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LH. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13 year follow-up of former multiple risk factors intervention trial participants. *Am J Epidemiol.* 1997;146(8):609-17.
- Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):682-5.
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(11):1288-99.
- Vermeulen A. Decreased androgen levels and obesity. *Ann Med.* 1996;28(1):13-5.
- Mårin P, Odén B, Björntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(1):239-43.
- Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical uses of testosterone. In: Nieschlag E, Behre HM, editors. *Testosterone: action, deficiency, substitution.* 2. ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1998. p. 293-328.
- Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med.* 2004;350(5):482-92.
- Korbonits M, Kipnes M, Grossman AB. Striant SR: a novel, effective and convenient testosterone therapy for male hypogonadism. *Int J Clin Pract.* 2004;58(11):1073-80.

16. Gooren LJ, Bunk MC. Androgen replacement therapy: present and future. *Drugs*. 2004;64(17):1861-91.
17. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med*. 2001;111(4):261-9.
18. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2670-7.
19. Howell SJ, Radford JA, Admas JE, Smets EMA, Warburton R, Shalet SM. Randomized placebo-controlled trial of testosterone replacement in men with mild Leydig cell insufficiency following cytotoxic chemotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;86:4078-88.
20. Dobs AS, Bachorik PS, Arver S, Meikle AW, Sanders SW, Carmelli KE, 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1026-33.
21. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz ML, Boloña ER, Siders K, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):29-39.
22. Philips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1994;14(5):701-6.
23. Anderson RA, Ludlam CA, Wu FCW. Haemostatic effects of supra-physiological levels of testosterone in normal men. *Thromb Haemost*. 1995;74(2):693-7.
24. Ajayi AA, Marthur R, Haluska PV. Testosterone increase human platelet thromboxane A₂ receptor density and aggregation responses. *Circulation*. 1995;91(11):2742-7.
25. Ruizeveld de Winter JA, Trapman J, Vermey M, Mulder E, Zegers ND, van der Kwast TH. Androgen receptor expression in human tissues: an immunohistochemical study. *J Histochem Cytochem*. 1991;39(7):927-36.
26. Harada N, Sasano H, Murakami H, Ohkuma T, Nagura H, Takagi Y. Localized expression of aromatase in human vascular tissue. *Cir Res*. 1999;84(11):1285-91.
27. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*. 1999;100(16):1690-6.
28. Beilin J, Ball EM, Favalaro JM, Zajac JD. Effect of the androgen receptor CAG repeat polymorphism on transcriptional activity: specificity in prostate and non-prostate cell lines. *J Mol Endocrinol*. 2000;25(1):2585-96.
29. Zitzmann M, Brune M, Kornmann B, Gromoll J, von Eckardstein S, von Eckardstein A, et al. The CAG repeat polymorphism in the AR gene affects high density lipoprotein cholesterol and arterial vasoreactivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4867-73.
30. Rosano GMC, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E, et al. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation*. 1999;99(13):1666-70.
31. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. *Circulation*. 2000;102(16):1906-11.
32. Ceballos G, Figueroa L, Rubio I, Gallo G, Garcia A, Martinez A, et al. Acute and nongenomic effects of testosterone on isolated and perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33(5):691-7.
33. Hak AE, Wittteman JCM, Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HAP. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3632-9.
34. Tivesten A, Huthle J, Wallenfeldt K, Wikstrand J, Ohlsson C, Fagerberg B. Circulation estradiol is an independent predictor of progression of carotid artery intima-media thickness in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4433-7.
35. Tivesten A, Mellström D, Jutberger H, Fagerberg B, Lernfelt B, Orwoll E, et al. Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men: The MrOS Study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(11):1077-9.
36. English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary artery disease have lower level of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J*. 2000;21(11):890-4.
37. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):724-31.
38. Laughlin GA, Barret-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):68-75.
39. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, 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*. 2007;116(23):2694-701.
40. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, Handelsman DJ, Bremner WJ, McKinlay JB. Sex steroids an all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1252-60.
41. Smith GD, Ben-Shlomo Y, Beswick A, Yarnell J, Lightman S, Elwood P. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study. *Circulation*. 2005;112(3):332-40.



**Oestradiol but Not Testosterone Is Related to Coronary
Artery Disease in Men
Sex hormones and coronary artery disease**

Journal:	<i>Clinical Endocrinology</i>
Manuscript ID:	CEN-2010-000198
Manuscript Type/Office:	4 Original Article – Americas
Date Submitted by the Author:	27-Mar-2010
Complete List of Authors:	Callou de Sá, Emmanuela; Universidade Federal de São Paulo / UNIFESP, Disciplina Endocrinologia e Metabologia Sá, Francisco; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Interventional Cardiology Oliveira, Kelly; Universidade Federal de São Paulo / UNIFESP, Disciplina Endocrinologia e Metabologia Guedes, Alexis; Universidade Federal de São Paulo / UNIFESP, Disciplina Endocrinologia e Metabologia Feres, Fausto; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Interventional Cardiology Verreschi, Ieda; Universidade Federal de São Paulo / UNIFESP, Disciplina Endocrinologia e Metabologia
Key Words:	Oestradiol, testosterone, men, coronary artery disease



Oestradiol but Not Testosterone Is Related to Coronary Artery Disease in Men

Sex hormones and coronary artery disease

Emmanuela Quental Callou de Sá¹, Francisco Carleial Feijó de Sá², Kelly Cristina de Oliveira¹, Alexis Dourado Guedes¹, Fausto Feres², Ieda Therezinha do Nascimento Verreschi¹.

1 – Division of Endocrinology, Department of Medicine, Universidade Federal de Sao Paulo (UNIFESP), Sao Paulo, SP, Brazil

2 - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Sao Paulo, SP, Brazil

Author responsible for correspondence: Ieda T. N. Verreschi

Address: Rua Pedro de Toledo, nº 781 – 13º andar –Laboratório de Esteroides – São Paulo – SP, Brazil

Telephone /fax: +55 11 5574-6502

E-mail: ieda.verreschi@unifesp.br

Keywords: Oestradiol, testosterone, men, coronary artery disease

Disclosure: No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Word count: 2462

Summary

Objectives: Men die more often of coronary artery disease (CAD) than women. The higher incidence of CAD in men could be due to the higher levels of testosterone. There is evidence that testosterone is either neutral or has a beneficial effect on male cardiovascular disease. The role of oestrogens in male CAD has been less studied. This study was carried out with the purpose of evaluating the relationship among sex hormones levels and coronary artery disease.

Designer: Case-control study.

Participants: Men (aged 40-70 years) submitted to coronary angiography. A 70% occlusion of at least one major coronary artery defined the cases; subjects with $\leq 50\%$ occlusion constituted the control group.

Measurements: Blood samples were collected for total testosterone, oestradiol, LH, FSH, SHBG, lipid profile and albumin measurements. Bioavailable and free testosterone, FAI and FEI were calculated. Oestradiol levels were examined as terciles, based on the whole study population.

Results: Of the 140 patients included, 72 were cases and 68 were controls. The baseline characteristics of the two groups were similar, except for the older age and lower LDL cholesterol in the cases. Oestradiol and FEI but not total, bioavailable and free testosterone and FAI correlated positively with CAD. The prevalence of CAD was significantly higher in the 3rd than in the 1st tercile of oestradiol.

Conclusion: This study suggests a deleterious effect of oestradiol and a neutral effect of testosterone on the incidence of CAD in men. Larger studies are needed to support these findings.

Introduction

When compared with women of similar age, cardiovascular disease (CVD) is more prevalent in men (1). Mortality and morbidity associated with CVD are lower in premenopausal women. Men are twice as likely to die of coronary artery disease (CAD) and display a greater incidence of myocardial infarction (MI) than women (2). This difference between genders regarding CVD may involve genetic, hormonal and lifestyle factors. A common explanation for the greater incidence of CAD in men than in women could be the elevated levels of testosterone in men, suggested to be pro-atherogenic, or the protective effect of oestrogens in women. Except for this indirect evidence, recent studies in the literature indicate that the endogenous androgens can have an either neutral and/or beneficial effect on the male cardiovascular system (3-6). Moreover, the endogenous oestradiol (E2) levels in men were correlated to atherosclerotic disease of the carotid artery (7) and of the lower extremities (8), risk of stroke in elderly men (9), and the treatment with high doses of oestrogens in men with prostate cancer (10) and male-to-female transsexuals (11) was associated with an increase in cardiovascular morbidity and mortality. This study was carried out with the purpose of evaluating the relationship among total testosterone (TT), bioavailable testosterone (BT) and free testosterone (FT), free androgen index (FAI), SHBG, E2, free oestrogen index (FEI), the oestradiol/testosterone (E2/T) ratio and the (FAI/FEI) ratio in patients with CAD and controls submitted to coronary angiography.

Materials and Methods

Study design

This is a case-control study. Levels of total, bioavailable and free testosterone, FAI, E2, FEI E2/T ratio, FAI/FEI ratio, LH, FSH and SHBG were measured in men submitted to coronary angiography. Individuals found to have $\geq 70\%$ occlusion of at least one major coronary artery were defined as cases; those with $\leq 50\%$ occlusion in all coronary arteries (free of significant stenosis) constituted the control group.

Study population

Men aged between 40 and 70 years were selected among consecutive patients admitted for coronary angiography for CAD diagnosis at the Hospital Dante Pazzanese de Cardiologia. The indication of the coronary angiography was for clinical follow up and all exams were elective. Subjects who had had MI, stroke or another major illness within the preceding 6 months, were taking any medications known to affect the sex hormone levels (ketoconazole, cimetidine, spironolactone, cyproterone and finasteride), were smokers, had a body mass index [(BMI) weight (kg)/height (m²)] ≥ 40 kg/m², creatinine blood levels > 2.0 mg/dL, or evidence of major liver disease upon clinical examination were excluded.

Written informed consent was obtained from all participants before the angiography, and the project was approved by the Ethics Committees of the two participating institutions.

Evaluation

Baseline data including age, history of risk factors for CAD and current medication used were recorded using standard questionnaires. Anthropometric measurements such as weight, height, waist circumference and BMI were also obtained.

Laboratory measurements

Blood samples were drawn between 8:00 a.m. and 10:00 a.m., after overnight fasting, immediately prior to coronary angiography. Glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides and albumin were measured at the laboratory of the Hospital Dante Pazzanese de Cardiologia immediately after the blood collection. LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula (12). The blood samples for hormone determinations were taken right away to the Steroid Laboratory of Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, immediately centrifuged, and frozen to -21°C until laboratory studies were performed, within six months from the blood collection. All determinations were done in duplicate. The measurements of total, bioavailable and free testosterone were made according to the Endocrine Society Position Statement (13). Testosterone was measured by RIA (14) with local historical controls (15, 16) (limit of detection 0.35 nmol/L), SHBG was measured by immunofluorometric assay (IFMA) [Delfia PerkinElmer, limit of detection 0.5 nmol/L, intra-assay coefficient of variation (CV) 3.9, 4.9 and 3.3%; and inter-assay CV 2.3, 3.0 and 2.4% for 25.5, 63.9, and 138.0 nmol/L, respectively]. E2 was measured by the IFMA assay (Delfia PerkinElmer, limit of detection 0.05 nmol/L, intra-assay CV 6.9%, inter-assay CV 9.7%). FSH was also measured by IFMA (Delfia PerkinElmer, limit of detection 0.05 nmol/L, intra-assay CV 2.0, 2.8 and 2.2%, and inter-assay CV 1.8, 2.0 and 1.8% for 2.58, 11.5, and 44.8 UI/L, respectively); and LH was equally measured by IFMA (Delfia PerkinElmer, limit of detection 0.05 nmol/L, intra-assay CV 2.4 and 2.0% for 3.63 and 20.0 UI /L, respectively, and inter-assay CV 3.1%). Free and bioavailable testosterone were calculated according to Vermeulen et al, using total testosterone, SHBG and albumin (17). The Free Androgen Index and the Free Oestrogen Index were obtained using the formulae: total testosterone x 100/SHBG and total estradiol x 100/SHBG respectively (17).

Statistical analysis

The sample size was calculated based on the weighted mean of the standard deviations of the total testosterone levels of cases and controls in the study of English et al (3), with an 80% statistical power, resulting in a total of 66 cases and 66 controls. Categorical data were analyzed using Fisher's exact test. To calculate the normally distributed continuous variables (age, BMI, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, SHBG, total, bioavailable and free testosterone, FAI, E₂/T ratio) we used the *t*-test for independent samples. The skewed continuous variables (waist circumference, triglycerides, LH, FSH, E₂, FEI and FAI/FEI ratio) were analyzed with the Mann-Whitney test. Oestradiol levels were examined as terciles, based on the whole study population. The comparison of the continuous variables between the oestradiol tercile groups was made using ANOVA. To determine the odds ratios (ORs) of CAD prevalence by oestradiol tercile group, we used logistic regression analysis. Data were analyzed using GraphPad Prism 5.0 and SPSS 9.0. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

When the 144 participants were considered eligible for the study, their degree of coronary occlusion at angiography was not known. Four patients were excluded because their coronary angiography showed $< 70\%$ occlusion of all coronary arteries and $> 50\%$ occlusion of at least one coronary artery.

After the coronary angiography results, the study subjects were divided into 72 cases and 68 controls. All 72 cases had undergone coronary angiography with symptoms of chest pain, 26 had been diagnosed with ischemic heart disease before the coronary angiography and 46 had not. Sixty-eight controls entered in the study, of which 57 had undergone coronary angiography with symptoms chest pain, 10 had valvular heart disease and one, arrhythmia. In

the control group, 63.24% had completely normal coronary arteries, 10.29% had minimal wall irregularities, and 26.47% had a 20-50% occlusion in at least one of the coronary arteries.

The individuals with $\geq 70\%$ occlusion of at least one major coronary artery (cases) and those with $\leq 50\%$ occlusion in all coronary arteries (controls) presented similar clinical characteristics (BMI, waist circumference, prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and family history of CAD), except for age, since the cases were older than the controls ($p=0.02$) (Table 1). Two subjects were unable to inform about their family history of CAD, one in the control group and one in the case group; the latter was adopted. Waist circumference was not measured in one patient of the case group and in two controls.

With regard to the lipid profile measurements, the two groups were also similar, except for the LDL cholesterol (LDL-C) levels, which were significantly lower in the case group ($p = 0.02$) (Table 1). When we checked the use of cholesterol-lowering medications, we found that the use of statins was significantly higher in the case group ($p < 0.001$). LDL-C could not be calculated in two cases and two controls because of limitations imposed by the Friedewald formula.

No statistical differences were found in the LH, FSH, TT, BT, FT, FAI, SHBG levels, in the E_2/T ratio or in the FAI/FEI ratio of the patients with $\geq 70\%$ and $\leq 50\%$ occlusion on coronary angiography (Table 2). The oestradiol levels and FEI were significantly higher in the case than in control group (Table 2).

The oestradiol levels were analyzed as terciles, based on the whole study population. The baseline characteristics between the terciles were similar, except for family history of CAD (Table 3). The prevalence of CAD was found to be significantly higher in the 3rd tercile (highest) of oestradiol, as compared to the 1st tercile (lowest) [OR 2.0, (IC: 0.094 - 0.516)] (Table 4).

Discussion

In the present study, men with $\geq 70\%$ occlusion of coronary arteries at angiography presented higher estradiol levels than those with $\leq 50\%$ occlusion ($p < 0.001$). No statistically significant difference between the two groups was observed regarding lipid profile, TT, BT, FT, FAI, and SHBG levels, estradiol/testosterone ratio, or the FAI/FEI ratio.

Our data are in accordance with other prospective (4, 18, 19) and case-control (20) studies, which also failed to find association between testosterone levels and incidence of CAD in men. However, other studies reported a negative association between levels of testosterone and CAD, suggesting a protective effect of this hormone regarding CVD in men (3, 5, 6, 21, 22).

The variability in the results of the studies assessing the relation between testosterone levels and atherosclerosis may be due to an inappropriate selection of the control group, with different risk factors for CVD than the case group. In some studies, it was observed that the cases were older and showed a greater prevalence of smoking, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia and hypertension than the controls, and it was argued that the testosterone levels might be only a consequence of the metabolic syndrome and/or visceral obesity (23, 24). Moreover, in several studies, the case group was evaluated by coronary angiography, whereas the control group was defined by the absence of clinical symptoms of CAD and/or by a normal treadmill test. However, in patients with CAD, the sensitivity of the treadmill test is approximately 68% and the specificity 77%, and in patients with one-vessel disease, sensitivity varies from 25% to 71% (25), which could represent a confounding factor in these studies. Furthermore, inappropriate testosterone assay techniques can make it difficult to determine the reference limits, affecting a refined analysis of the results (12). Testosterone has a diurnal rhythm, with peak blood levels in the morning and nadir in the evening (26), however some studies did not take the time of collection of the hormone into account. In our

study, the basic clinical characteristics of cases and controls were similar, except for the older age of the case group (59.04 ± 74 versus 56.12 ± 0.98 , $p = 0.02$), all subjects underwent coronary angiography, which is the gold standard for evaluation of coronary atherosclerosis (27), and blood samples were obtained between 08:00 a.m. and 10:00 a.m. and measured by RIA (a method standardized by the Steroid Laboratory with historical controls) (15, 16).

This study found a positive association between oestradiol levels and CAD in adult men. The patients with severe CAD had higher oestradiol levels than the controls ($p < 0.001$). This association remained statistically significant when the whole sample was divided into terciles of oestradiol. The patients in the 3rd tercile (highest) of oestradiol showed an OR of 2.0 [IC (95%) 0.094 - 0.516] for the prevalence of CAD when compared with the patients in the 1st tercile (lowest). Our findings are in agreement with other studies suggesting a deleterious effect of endogenous oestrogens on the male cardiovascular system. One report of the Framingham Study found that 61 men with CAD had significantly higher oestradiol levels than 61 matched controls (28). Phillips et al (29) reported hyperoestrogenemia to be related to thrombotic occlusion of coronary arteries in MI. The mean serum oestradiol level in men who had had a MI [$(14.13 \pm 3.23) \times 10^{-2}$ nmol/L] was higher ($p = 0.002$) than the level in men who had not had a MI [$(11.7 \pm 2.6) \times 10^{-2}$ nmol/L]. High levels of endogenous oestradiol in men were related to atherosclerotic disease of the carotid artery (7) and of the lower extremities (8) and to risk of stroke in elderly men (9). However, our findings are in opposition to those of other authors who found a negative and/or neutral correlation of oestradiol levels with CAD (3, 4, 6, 20).

As observed with regard to testosterone, the variability in the results may be due to an inadequate selection of the control group and to an inadequate selection for CAD. In this study, although the cases were a little older than the controls, this difference disappeared when the data were analyzed as terciles of oestradiol, but the positive association between

serum oestradiol levels and CAD persisted. As previously mentioned, all the study subjects (cases and controls) underwent coronary angiography.

The reason why serum oestradiol levels correlate with CAD in men is not fully understood so far. Oestradiol is known to have beneficial effects on the male cardiovascular system, inhibiting the migration and proliferation of vascular smooth muscle cells (30), increasing HDL-C (31) and NO synthase activity, thus promoting vasodilatation (32). On the other hand, oestrogens can increase the risk of a thrombotic event (33, 34). Moreover, chronic inflammation has emerged as an important independent predictor of CAD (35), and a positive correlation between E₂ and C-reactive protein levels in middle-aged and elderly men was described (36).

The choice of the $\geq 70\%$ and $\leq 50\%$ coronary stenosis points for definition of cases and controls was based on studies that measured coronary flow reserve. The coronary flow reserve starts to decrease with 50% luminal diameter stenosis (37). The ability to increase flow during vasodilator stimulus is impaired when luminal diameter is reduced by 50% and abolished when the stenosis is $> 70\%$ (38).

The present study found higher values of LDL-C in the controls than in the cases ($p < 0,001$), but it should be taken into account that the use of statins was highest in the cases ($p < 0,001$). Inhibition of cholesterol biosynthesis by statins could, in theory, adversely affect the male gonadal function because cholesterol is a precursor of steroid hormones. However, this hypothesis was not confirmed in several clinical studies (39, 40).

The results of this study should be interpreted with caution. It should be kept in mind that this was a case-control study, performed with adult male patients who received medical attention at a reference hospital in the city of São Paulo. These results should not be extrapolated to other populations, other age groups or gender.

In conclusion, in the present study, the laboratory markers for androgen status (total, bioavailable and free testosterone and free androgen index), SHBG, E₂/T ratio and FAI/FEI ratio were not associated with major coronary artery disease (arterial occlusion \geq 70%) in adult men. Surprisingly, the oestradiol levels and FEI were higher in the patients with major coronary artery disease than in the controls. Further studies are needed to establish the role of endogenous E₂ in the prevalence of cardiovascular disease in men.

References

- 01- Lerner, D.J., Kannel, W.B. (1996) Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am J Cardiol* , **111**, 383-390.
- 02- British Heart Foundation Statistics Database (1996) *BHF*, 21-22.
- 03- English, K.M., Mandour, O., Steeds R.P. *et al* (2000) Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J*, **21**, 890-894.
- 04- Ärnlov, J., Pencina, M.J., Amin, S., *et al* (2006) Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med*, **145**, 176-184.
- 05- Philips, G.B., Pinkernell, B.H., Jing, T.Y. (1994) The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb*, **14**, 701-706.
- 06- Turhan ,S., Tulunay, C., Güleç, S. *et al* (2007) The association between androgen levels and premature coronary artery disease in men. *Coron Artery Dis*, **18**, 159-192.
- 07- Tivesten, A., Hulthe, J., Wallenfeldt, K. *et al* (2006) Circulating Estradiol is an independent predictor of progression of carotid artery intima-media thickness in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab*, **91**, 4433-4437.
- 08- Tivesten, A., Mellstrom, D., Jutberger, H. *et al* (2007) Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men: The MrOS Study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*, **50**, 1070-1076.
- 09- Abbott, R.D., Launer, L.J., Rodriguez, B.L. *et al* (2007) Serum estradiol and risk of stroke in elderly men. *Neurology*, **68**, 563-568.

- 10- Cox, R.L., Crawford, E.D. (1995) Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol*, **154**, 1991-1998.
- 11- Asscheman, H., Giltay, E.J., Mengens, J.A.J. *et al* (2009) Long term mortality in hormone treated transsexuals. Program of the 91th Annual Meeting of The Endocrine Society, Washington, DC, P3:314 (Abstract).
- 12- Friedewald, W.T., Levy, R.I., Fredrickson, D.S. (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, **18**, 499-502.
- 13- Rosner, W., Auchus, J., Azziz, R. *et al* (2007) Position Statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab*, **92**, 405-413.
- 14- Lox, C.D., Christian, C.D., Heine, M.W. (1974) A simple radioimmunoassay for testosterone. *Am J Obstet Gynecol*, **118**, 114-118.
- 15- Ferreira, I.M., Verreschi, I.T., Nery, L.E. *et al* (1998) The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest*, **114**, 19-28.
- 16- Vieira, J.G.H., Nishida, S.K., Pereira, A.B. *et al* (1994) Serum levels of prostate specific antigen in normal boys through puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, **78**, 1185-1187.
- 17- Vermeulen, A., Verdonck, L, and Kaufman, J.M. (1999) A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*, **84**, 3666-3672.
- 18- Yarnell, J.W., Beswick, A.D., Sweetnam, P.M. *et al* (1993) Endogenous sex hormones and ischemic heart disease in men. The Carphilly prospective study. *Arterioscler Thromb*, **13**, 517-520.

- 19- Harman, S.M., Metter, E.J., Toben, J.D. *et al* (2001) Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, **86**, 724-731.
- 20- Kajinami, K., Takeda, K., Takekoshi, N. *et al* (2004) Imbalance of sex hormone levels in men with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, **15**, 199-203.
- 21- Rosano, G.M.C., Sheiban, I., Pagnotta, P. *et al* (2007) Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res*, **19**, 176-182.
- 22- Dunajska, K., Milewicz, A., Szymczak, J. *et al* (2004) Evaluation of sex hormone levels and some metabolic factors in men with coronary atherosclerosis. *Aging Male*, **7**, 197-204.
- 23- Zumoff, B., Strain, G.W., Miller, L.K. *et al* (1999) Plasma free and non sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, **71**, 929-931.
- 24- Godoy-Matos, A.F., Moreira, R.O., Guedes, E.P. (2003) Neuroendocrinology of the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*, **47**, 410-421.
- 25- Chaitman, B.R. Treadmill Test. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (eds Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E), 7th ed. São Paulo: Elsevier; 2005. p.153-185.
- 26- Morley, J.E., Patrick, P., Perry III, H.M. (2002) Evaluation of assay available to measure free testosterone. *Metabolism*, **51**, 554-559.
- 27- Popma, J.J. Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound Imaging. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (eds Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E eds), 7th ed. São Paulo: Elsevier; 2005. p.423-455.

- 28- Phillips, G.B., Castelli, W.P., Abbott, R.D. *et al* (1983) Association of hyperestrogenemia and coronary heart disease in men in the Framingham cohort. *Am J Med*, **74**, 868-869.
- 29- Phillips, G.B., Pinkernell, B.H., Jing, T.Y. (1996) The association of hyperestrogenemia with coronary thrombosis in men. *Arterioscler Tromb Vasc Biol*, **16**, 1383-1387.
- 30- Sudhir, K., Komesaroff, P.A. (1999) Cardiovascular actions of estrogens in men. *J Clin Endocrinol Metab*, **84**, 3411-3415.
- 31- Sacks, F.M., Walsh, B.W. (1994) Sex hormones and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol*, **5**, 236-240.
- 32- Shaul, P.W. (2000) Novel role of estrogen receptors in vascular endothelium. *Semin Perinatol*, **24**, 70-74.
- 33- Hulley, S., Grady, D., Bush, T. *et al* (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, **280**, 605-613.
- 34- Van Kesteren, P.J., Asscheman, H., Megens, J.A. *et al* (1997) Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **47**, 337-342.
- 35- Ridker, P.M., Cushman, M., Stampfer, M.J. *et al* (1997) Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, **336**, 973-979.
- 36- Pour, H.R.N., Grobbee, D.E., Muller, M. *et al* (2007) Association of endogenous sex hormone with C-reactive protein levels in middle-aged and elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **66**, 394-398.

- 37- De Goud, K.L., Lipscomb, K., Hamilton, G.W. (1974) Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol*, **33**, 87-94.
- 38- Uren, N.G., Melin, J.A., De Bruyne, B. *et al* (1994) Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis. *New Engl J Med*, **330**, 1782-1788.
- 39- Kocum, T.H., Ozcan, T.I., Gen, R. *et al* (2009) Does atorvastatin affect androgen levels in men in the era of very-low LDL targeting therapy? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **117**, 60-63.
- 40- Hall, S.A., Page, S.T., Trivison, T.G. *et al* (2007) Do statins affect androgen levels in men? Results from the Boston area community health survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **16**, 1587-1594.

Table 1 – Clinical and metabolic characteristics of the cases and controls groups

	Cases (n = 72)	Controls (n = 68)	P
Age (years)	59.04 ± 0.74	56.12 ± 0.98	0.02
BMI (kg/m ²)	27.71 ± 0.41	27.39 ± 0.55	0.64
Waist circumference (cm)	97.65 ± 1.11	98.75 ± 1.54	0.94
Hypertension (%)	91.67	85.29	0.29
Hyperlipidemia (%)	70.83	60.29	0.29
Diabetes mellitus (%)	29.17	16.18	0.07
Family history of CAD (%)	56.34	41.79	0.09
Total cholesterol (nmol/L)	4.43 ± 0.13	4.78 ± 0.14	0.08
LDL-cholesterol (nmol/L)	2.50 ± 0.11	2.88 ± 0.12	0.02
HDL-cholesterol (nmol/L)	1.07 ± 2.88(10 ⁻²)	1.12 ± 3.48(10 ⁻²)	0.28
Triglycerides (nmol/L)	1.94 ± 0.14	1.72 ± 0.13	0.22

Data are expressed as mean ± standard deviation. BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

Table 2 – Sex hormone profile in men submitted to coronary angiography allocated in cases and controls groups.

	Cases (n = 72)	Controls (n = 68)	p
LH (UI/L)	4.36 ± 0.45	4.15 ± 0.40	0.86
FSH (UI/L)	6.11 ± 0.82	6.43 ± 0.60	0.43
SHBG (nmol/L)	44.29 ± 2.21	50.49 ± 3.34	0.14
Total testosterone (nmol/L)	17.37 ± 0.96	16.41 ± 0.99	0.49
Bioavailable testosterone (nmol/L)	7.47 ± 0.44	6.63 ± 0.48	0.19
Free testosterone (pmol/L)	321.7 ± 18.89	281.5 ± 20.22	0.15
Free androgen index	44.42 ± 2.89	37.91 ± 2.62	0.10
Oestradiol (pmol/L)	81.25 ± 3.95	66.03 ± 3.55	< 0.001
Free oestrogen index (10⁻²)	21.08 ± 0,18	16.30 ± 0,12	0,02
Oestradiol/testosterone ratio (10⁻⁴)	53.30 ± 3.23	47.87 ± 2.87	0.21
FAI/FEI ratio	289.0 ± 42.63	267.80 ± 15,55	0.22

Data are expressed as mean ± standard deviation. FAI, free androgen index; FEI, free oestrogen index.

Table 3. Clinical and metabolic characteristics according to terciles of oestradiol in men submitted to coronary angiography

	1° Tercile (n=53)	2° Tercile (n=41)	3° Tercile (n=46)	p
Oestradiol (pmol/L)	50.0 (50.0 – 50.0)	65.33 ± 5.05 (60.0 – 70.0)	108.97 ± 35.45 (80.0 – 250.0)	<0.001
Age (years)	57.08 ± 7.28	58.45 ± 7.43	57.51 ± 7.37	0.67
BMI (kg/m²)	26.66 ± 4.05	27.42 ± 3.69	27.46 ± 3.73	0.50
Waist circumference (cm)	96.10 ± 10.98	101.10 ± 10.85	97.45 ± 10.0	0.13
Family history of CAD (%)	34.62	68.29	55.56	0.003
Diabetes mellitus (%)	16.98	26.83	26.09	0.10
Hypertension (%)	84.91	97.56	84.78	0.28
Hyperlipidemia (%)	62.26	63.41	67.39	0.86
Total cholesterol (nmol/L)	4.62 ± 1.11	4.61 ± 1.30	4.65 ± 1.00	0.98
HDL-cholesterol (nmol/L)	1.12 ± 0.31	1.09 ± 0.21	1.10 ± 0.26	0.91
LDL-cholesterol (nmol/L)	2.72 ± 1.01	2.93 ± 1.09	2.73 ± 0.88	0.51
Triglycerides (nmo/L)	1.75 ± 0.85	2.16 ± 1.55	1.63 ± 0.85	0.07
FSH (UI/L)	6.49 ± 4.82	5.80 ± 3.91	6.41 ± 8.43	0.84
LH (UI/L)	4.09 ± 3.66	4.28 ± 2.83	4.42 ± 4.01	0.90
SHBG (nmol/L)	50.12 ± 27.42	43.80 ± 19.21	48.54 ± 22.03	0.31

Data are expressed as mean ± standard deviation. BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

Table 4. Coronary Artery Disease according to terciles of oestradiol in men submitted to coronary angiography.

	1° Tercile	2° Tercile	3° Tercile
Coronary artery disease (%)	35.85	48.78	71.74
Odds ratio	1.0	1.29	2.50
Confidence interval (95 %)		0.835 – 1.998	1.429 – 4.406

4.3 SHBG, UM NOVO MARCADOR DA SÍNDROME METABÓLICA?

A síndrome metabólica consiste em um conjunto de fatores que implicam risco elevado para doenças cardiovasculares, tais como obesidade (especialmente abdominal), resistência insulínica com ou sem diabetes mellito tipo 2, dislipidemia (elevação dos triglicerídeos e redução do HDL colesterol) e hipertensão. A anormalidade central associada à síndrome metabólica parece ser a resistência dos tecidos periféricos à insulina (1). SHBG é a proteína ligadora de esteróides sexuais produzida pelo fígado que se liga com elevada afinidade com testosterona e com menor ao estradiol. A insulina é um importante regulador da produção de SHBG pelo fígado. Estudos *in vitro* têm mostrado que a insulina em concentrações fisiológicas inibe a produção de SHBG por células de cultura de hepatomas (2). Pasquali *et al* (3) demonstraram que a inibição da secreção de insulina pelo diazóxido em homens com peso normal e em obesos promoveu elevação dos níveis de SHBG. Além disso, homens com reduzida concentração de SHBG tem um risco aumentado de desenvolver síndrome metabólica (4), sugerindo que resistência insulínica talvez seja um determinante dos níveis séricos de SHBG.

Esse estudo verificou a associação entre níveis de SHBG com os componentes e a prevalência de síndrome metabólica em uma amostra de pacientes do sexo masculino adultos atendidos em um serviço de Cardiologia Invasiva de referência na cidade de São Paulo (São Paulo – Brasil).

Material e Métodos

Desenho do estudo

O presente estudo trata-se de uma análise retrospectiva de dados do estudo “Estradiol, mas não Testosterona se correlaciona com doença arterial coronariana” (5).

População do estudo

Foram selecionados pacientes do sexo masculino com idade entre 40 e 70 anos que foram submetidos a angiografia eletiva de artérias coronárias para investigação e/ou estadiamento de doença cardíaca isquêmica no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Foram excluídos os pacientes tabagistas, que utilizassem fármacos com atividade antiandrogênica (cetoconazol, cimetidina, espironolactona, ciproterona e finasterida), com infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e/ou cirurgias de grande porte nos últimos 6 meses, com índice de massa corporal [(IMC) peso (Kg)/ altura (m²)] ≥ 40 kg/m², com creatinina sérica superior a 2,0 mg/dL ou evidência ao exame clínico de doença hepática importante.

Consentimento informado foi obtido de todos os participantes e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa das duas instituições envolvidas (Intituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Escola Paulista de Medicina / UNIFESP).

Avaliação

A idade, a história dos componentes da síndrome metabólica (dislipidemia, hipertensão e diabetes mellitus) e os dados antropométricos como o peso, a altura, cintura e o IMC, foram coletados na entrevista de contato, na ante-sala do exame, mediante preenchimento de protocolo padrão, imediatamente após o esclarecimento e aceitação de participação na pesquisa.

A definição de síndrome metabólica seguiu os critérios de NCEP/ATP III (6).

Análise laboratorial

Amostras séricas foram coletadas entre 08:00 e 10:00, com o paciente em jejum, previamente à realização do cateterismo das artérias coronárias. Análises bioquímicas da glicose, colesterol total, colesterol-HDL, triglicérides e albumina foram realizadas no laboratório de análises clínicas do Hospital Dante Pazzanese de Cardiologia. O colesterol LDL foi obtido através da fórmula de Friedewald (7).

Amostras séricas para avaliação da SHBG foram levadas logo após a coleta para o laboratório de esteróides da Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, sendo imediatamente centrifugadas e congeladas a -21°C para análise posterior, as quais foram realizadas em duplicata. A análise da SHBG foi realizada pelo ensaio IFMA [Delfia PerkinElmer, sensibilidade do método 0,5 nmol/L, coeficiente de variação (CV) intra-ensaio 3.9, 4.9 e 3.3 % e CV inter-ensaio 2.3, 3.0 e 2.4 % para 25.5, 63.9 e 138.0 nmol/L respectivamente).

Análise estatística

O tratamento estatístico utilizado no estudo para comparação entre os tercís de SHBG foi realizado com a utilização da análise de variância (ANOVA). Para cálculo da diferença entre a prevalência de síndrome metabólica entre os tercís de SHBG foi utilizado risco relativo. Os dados foram analisados no GraphPad Prism 5.0. Significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$.

Resultados

Foram considerados elegíveis para o estudo 141 pacientes. Níveis elevados de SHBG foram negativamente correlacionados com IMC, circunferência abdominal e prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (tabela 1). Foi verificada uma correlação negativa, porém não significativa, entre os níveis de SHBG e os níveis de triglicerídeos em jejum ($p = 0,06$) e prevalência de Hipertensão arterial sistêmica ($p = 0,08$) (tabela 1). Houve diferença estatística entre a prevalência de síndrome metabólica e os tercís de SHBG, com a maior prevalência da síndrome observada no menor tercil de SHBG (tabela 2).

Discussão

Em uma amostra de 141 pacientes atendidos no Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, verificou-se que

SHBG apresentou uma associação inversa e significativa com IMC, medida de cintura abdominal e prevalência de *diabetes mellitus*. Houve uma associação negativa, porém não significativa com níveis séricos de triglicérides em jejum ($p=0,06$) e com prevalência de HAS ($p=0,08$). Não houve associação entre níveis séricos de SHBG e colesterol-HDL. Observou-se uma associação negativa e significativa entre os tercis de SHBG e prevalência de síndrome metabólica.

Vem aumentando as evidências que correlacionam baixos níveis de SHBG aos componentes da síndrome metabólica. Em artigo recentemente publicado, Ding et al (8) chegaram à conclusão que baixos níveis de SHBG são um forte preditor de risco de diabetes melito tipo 2. Muller et al (9) também encontraram uma associação negativa entre níveis de SHBG e fatores de risco da síndrome metabólica.

A anormalidade central da síndrome metabólica parece ser a resistência tecidual à insulina. Tendo em vista que a insulina é um potente inibidor da produção hepática de SHBG, pode-se supor que reduzidos níveis desta globulina poderiam ser um marcador precoce do desenvolvimento da síndrome metabólica. Em concordância com essa linha de pensamento, Heald et al (10) em estudo com populações européia, paquistanesa e afro-caribenhos e Chubb et al (11) em estudo de base populacional em pacientes idosos verificaram que a SHBG é um potencial marcador para síndrome metabólica. Em recente estudo observacional com 80 pacientes portadores de síndrome metabólica foi observado que o aumento de uma unidade nos níveis de insulina resultava em queda de 0,25 unidade nos níveis de SHBG (12).

Conclusão

Baixos níveis séricos de SHBG estiveram associados aos componentes da síndrome metabólica e com sua prevalência, em uma população homens brasileiros adultos com idade entre 40 a 70 anos de idade.

Referências bibliográficas

1. Reusch JE. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. **Am J Cardiol** 2002;90:19G–26G.
2. Peiris AN, Stagner JI, Plymate SR, Vogel RL, Heck M, Samols E. Relationship of insulin secretory pulses to sex hormones binding globulin in normal men. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:279-282.
3. Pasquali R, Casimirri F, De lasio R, Mesini P, Boschi S, Chierici R, Flamia R, Biscotti M, Vicennati V. Insulin regulates testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations in adult normal weight and obese men. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:654-658.
4. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen TP, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome. **Eur J Endocrinol** 2003;149:601-608.
5. Callou EQ, Sa FCF, Oliveira KC, Feres F, Verreschi ITN. Estradiol but not testosterone is related to coronary artery disease in men. **Program of the 91TH Annual Meeting of the Endocrine Society**, Washington, DC, 2009, P3:317 (Abstract).
6. National Cholesterol Education Program. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA** 2001;285:2486-2497.
7. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem** 1972;18:499-502.
8. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, Buring JE, Gaziano JM, Liu S. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. **N Engl J Med** 2009;361:1152-1163.
9. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SWJ, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90:2618-2623.

10. Heald AH, Anderson SG, Ivison F, Riste L, Laing I, Cruickshank JK, Gibson JM. Low sex hormone binding globulin is a potential marker for the metabolic syndrome in different ethnic groups. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**. 2005;113:522-528.
11. Chubb SA, Hyde Z, Almeida OP, Flicker L, Norman PE, Jamrozik K, Hankey GJ, Yeap BB. Lower sex hormone-binding globulin is more strongly associated with metabolic syndrome than lower total testosterone in older men: the Health in Men Study. **Eur J Endocrinol** 2008;158:785-792.
12. Caldas ADA, Porto AL, Motta LDC, Casulari LA. Relationship between insulin and hypogonadism in men with metabolic syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008;53:1005-1011.

Tabela 1. Características Clínicas dos pacientes de acordo com os tercís da Globulina

Ligadora de Esteróides Sexuais.

	SHBG tercil			p
	1 (menor)	2	3 (maior)	
Média SHBG (nmol/L)	27,20	43,11	72,01	< 0,001
Varição SHBG (nmol/L)	12,2 - 35,5	36,1 – 49,9	50,5 - 159	
Idade (anos)*	57,0	56,73	58,88	0,33
IMC** (kg/m ²)*	28,76	27,46	25,13	< 0,001*
Cintura abdominal (cm)*	103,49	97,66	93,53	< 0,001*
Diabetes (%)	38,30	21,28	8,51	0,002*
Dislipidemia (%)	70,21	63,83	57,45	0,44
Hipertensão (%)	95,74	80,85	87,23	0,08
Glicemia ***(mg/dl)*	111,04	107,49	99,07	0,42
Colesterol total *** (mg/dl)*	183,72	180,30	168,38	0,22
C-LDL *** (mg/dl)*	107,24	105,34	98,70	0,51
C-HDL ***(mg/dl)*	40,30	41,98	43,34	0,35
C-VLDL *** (mg/dl)*	33,95	28,97	26,40	0,04*
Triglicerídeos *** (mg/dl)*	174,38	171,28	131,79	0,06

*Valores dispostos em média

**IMC – índice de massa corporal

***Exames coletados em jejum

Tabela 2. Prevalência da Síndrome metabólica de acordo com os tercís da Globulina Ligadora de Esteróides Sexuais.

	1º Tercil	2º Tercil	3º Tercil
Média de SHBG* (nmol/L)	80,85	50,32	38,89
Síndrome metabólica (%)	19,15	44,68	70,21
Risco Relativo	1,0	0,60	0,29
Intervalo de confiança (95%)		0,40 – 0,90	0,16 – 0,54

*SHBG – globulina ligadora de esteróides sexuais

CONCLUSÕES

5 CONCLUSÕES

5.1 Revisão da literatura

A Testosterona endógena exerce um efeito neutro e/ou benéfico no sistema cardiovascular masculino. Não há dados suficientes na literatura para permitir definir o papel da testosterona exógena na saúde cardiovascular dos homens.

5.2 Dados experimentais

Ao contrário da testosterona, dos outros marcadores de androgenicidade (testosterona livre, testosterona biodisponível e índice de andrógenos livres), relação estradiol / testosterona, relação IEL / IAL, SHBG, LH e FSH observou-se associação positiva entre os níveis séricos de estradiol e índice de estrógenos livres e doença arterial coronariana severa em homens com idade entre 40 a 70 anos.

5.3 Análise retrospectivos dados

A globulina ligadora de esteróide sexuais associou-se negativamente com os componentes e com a prevalência da Síndrome Metabólica, reforçando a sua importância como um novo constituinte e marcador dessa síndrome.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT, R. D.; LAUNER, L. J.; RODRIGUEZ, B. L.; ROSS, G. W.; WILSON, P. W. F.; MASAKI, K. H.; STROZYK, D.; CURB, J. D.; YANO, K.; POPPER, J. S.; PETROVITCH, H. Serum estradiol and risk of stroke in elderly men. **Neurology**, v. 68, p. 563-568, 2007.

ARNAL, J. F.; LAURELL, H.; LEFANT, F.; DOUIN-ECHINARD, V.; BROUCHET, L.; GOURDY, P. Estradiol action in atherosclerosis and reendothelialization. **Ernst Schering Found. Symp. Proc.**, v. 1, p. 69-96, 2006.

ARNAL, J. F.; LAURELL, H.; FONTAINE, C.; BILLON, A.; CALIPPE, B.; LEFANT, F.; GOURDY, P. Estrogen receptor actions on vascular biology and inflammation: implications in vascular pathophysiology. **Climacteric**, v. 12, n. 1, p. 12-17, 2009.

ÄRNLOV, J.; PENCINA, M. J.; AMIN, S.; NAM, B. H.; BENJAMIN, E. J.; MURABITO, J. M.; WANG, T. J.; KNAPP, P. E.; D'AGOSTINHO, R. B.; BHASIN, S.; VASAN, R. S. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. **Ann. Intern. Med.**, v.145, n.3, p.176-184, 2006.

BARRETT-CONNOR, E.; KHAW, K-T. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population based study. **Circulation**, v. 78, n. 3, p. 539-545, 1988.

BETHESDA CONFERENCE, 27th: Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 27, p. 957-1047, 1996.

BOUDOULAS, K. D.; MONTAGUE, C. R.; GOLDSCHMIDT-CLERMONT, P. J.; COOKE, G. E. Estradiol increases platelet aggregation in PI (A1/A1) individuals. **Am. Heart J.**, v. 152, n. 1, p. 136-139, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS – Sistema de Informação sobre mortalidade, 2005. Disponível em: <[HTTP://www.datasus.gov.br/](http://www.datasus.gov.br/)>. Acesso em: jan. 2010.

BROOKS, R. V. Androgens. **Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 4, n. 3, p. 503-520, 1975.

CARREAU, S.; GENISSEL, C.; BILINSKA, B.; LEVALLET, J. Sources of oestrogen in the testis and reproductive tract of the male. **Int. J. Androl.**, v. 22, p. 211-223, 1999.

COLANGELO, A.; OUVANG, P.; LIU, K.; KOPP, P.; GOLDEN, S. H.; DOBS, A. S.; SZKLO, M.; VAIDVA, D.; CUSHMAN, M.; GAPSTUR, S. M. Association of sex hormones with diabetes and impaired fasting glucose in men: multi-ethnic study of atherosclerosis. **Diabetes Care**, v. 32, n. 6, p.1049-1051, 2009.

COLLINS, P. Vascular effects of hormones. **Maturitas**, v. 38, p. 45-50, 2001.

CORBIN, C. J.; GRAHAM-LORENCE, S.; MCPHAUL, M. J.; MASON, J. I.; MENDELSON, C. R.; SIMPSON, E. R. Isolation of a full-length cDNA insert encoding *Callou*, *EQ*

human aromatase system cytochrome P-450 and its expression in nonsteroidogenic cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 85, p. 8948-8952, 1988.

DUNN, J. F.; NISULA, B. C.; RODBARD, D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 53, p. 58-68, 1981.

ENGLISH, K. M.; MANDOUR, O.; STEEDS, R. P.; DIVER, M. J.; JONES, T. H.; CHANNER, K. S. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. **Eur. Heart J.**, v.21, n.11, p.890-894, 2000.

ERKKI, S.; HANNU, K. Time-resolved fluorometer for lanthanide chelates – a new generation of nonisotopic immunoassays. **Clin. Chem.**, v. 29, n. 1, p. 65-68, 1983.

FLORIAN, M.; FLORIANOVA, L.; HUSSAIN, S.; MAGDER, S. Interaction of estrogen and necrosis factor alpha in endothelial cell migration and early stage of angiogenesis. **Endothelium**, v. 15, n. 5-6, p. 265-275, 2008.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, v. 18, p. 499-502, 1972.

GRUBER, C. J.; TSCHUGGUEL, W.; SCHNEEBERGER, C.; HUBER, J. C. Production and actions of estrogens. **N. Engl. J. Med.**, v. 346, n. 5, p. 340-352, 2002.

HACKAM, D. G.; ANAND, S. S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: A critical review of the evidence. **JAMA**, v. 290, n. 7, p. 932-940, 2003.

ISIDORI, A.M.; LENZI, A. Risk factors for androgens decline in older males: lifestyle, chronic diseases and drugs. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 28, s. 3, p. 14-22, 2005.

JILMA, B.; HILDEBRANDT, J.; KAPIOTIS, S.; WAGNER, O. F.; KITZWEGER, E.; MULLNER, C.; MONITEZ, B.; KREJCY, K.; EICHLER, H-G. Effects of estradiol on circulating P-selectin. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 2350-2355, 1996.

KALIN, M. F.; ZUMOFF, B. Sex hormones and coronary disease: a review of clinical studies. **Steroids**, v. 55, n. 8, p.330-352, 1990.

KAUFMAN, J. M.; VERMEULEN, A. The decline of androgens levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. **Endocr. Rev.**, v. 26, n. 10, p. 833-876, 2005.

LERNER, D.J.; KANNEL, W. B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. **Am. J. Cardiol.**, v. 111, p. 383-390, 1986.

LOAIDI, A.; ANNONI, L.; APOSTOLO A.; COZZI, S.; GRANCINI, L.; RAVAGNANI, P.; GUAZZI, M. D. Coronary angiographic features in 2234 patients with clinical suspicion of coronary heart disease without modifiable risk factors. **Jpn. Heart J.**, v. 34, n. 1, p. 11-21, 1993.

LOX, C.D.; CHRISTIAN, C.D.; HEINE, M.W. A simple radioimmunoassay for testosterone. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 118, p. 114-118, 1974.

MATSUMOTO, A. M.; BREMNER, W. J. Serum testosterone assays – accuracy matters. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 2, p. 520-524, 2004.

MENDELSON, M. E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. **Am. J. Cardiol.**, v. 90, n. 1, p. F3-F4, 2002.

MURRAY, C. J. L.; LOPEZ, A. D. **The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020.** 1st edition. Harvard: Harvard University Press, 1996.

NEW, G.; TIMMINS, K. L.; DUFFY, S. J.; TRAN, B. T.; O'BRIEN, R. C.; HARPER, R. W.; MEREDITH, I. T. Long-term estrogen therapy improves vascular function in male to female transsexuals. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 29, n. 7, p. 1437-1444, 1997.

NILSSON, B. O.; EKBLAD, E.; HEINE, T.; GUSTAFSSON, J-Å. Increased magnitude of relaxation to oestrogen in aorta from oestrogen receptor knock-out mice. **J. Endocrinol.**, v. 166, p. R5-R9, 2000.

O'DONNELL, L.; ROBERTSON, K. M.; JONES, M. E.; SIMPSON, E. R. Estrogen and spermatogenesis. **Endocr. Rev.**, v. 22, n. 3, p. 289-318, 2001.

OHLSSON, C.; HELBERG, N.; PARINI, P.; VIDAL, O.; BOHLOOLY, M.; RUDLING, M.; LINDBERG, M. K.; WARNER, M.; ANGELIN, B.; GUSTAFSSON, J-A. Obesity and disturbed lipoprotein profile in estrogen receptor deficient male mice. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 278, n. 3, p. 640-645, 2000.

PARDRIDGE, W. M. Transport of protein-bound hormone into tissues in vivo. **Endocr. Rev.**, v. 2, p. 103-123, 1981.

PEARSON, T.A.; CRIQUE, M.H.; LUEQUE, R.V., et al. **Compêndio de Cardiologia Científica Preventiva.** São Paulo: Ed. Publicações, 1997, p.1-81.

PHILLIPS, G. B.; CASTELLI, W. P.; ABBOTT, R. D., MCNAMARA, P. M. Association of hyperestrogenemia and coronary heart disease in men in the Framingham cohort. **Am. J. Med.**, v. 74, n. 5, p. 863-869, 1983.

PHILLIPS, G. B. Relationship between serum sex hormones and the glucose-insulin-lipid defect in men with obesity. **Metabolism**, v. 42, n. 1, p. 116-120, 1993.

PHILLIPS, G. B.; PINKERNELL, B. H.; JING, T-Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. **Arterioscler. Thromb.**, v. 14, n. 5, p. 701-706, 1994.

PHILLIPS, Gerald. B.; PINKERNELL, B. H.; JING, T-Y. The association of hyperestrogenemia with coronary thrombosis in men. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 16, p. 1383-1387, 1996.

POUR, H. R. N.; GROBBEE, D. E.; MULLER, M.; VAN DER SCHOUW, Y. T. Association of endogenous sex hormone with C-reactive protein levels in middle-aged and elderly men. **Clin. Endocrinol.**, v. 66, n. 3, p. 394-398, 2007.

RIDKER, P. M.; LIBBY, P. Risk factors for atherothrombotic disease. In: ZIPES, D. P.; LIBBY, P.; BONOW, R. O.; BRAUNWALD, E. **Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 939-958.

ROSANO, G. M. C.; LEONARDO, F.; PAGNOTTA, P.; PELLICCIA, F.; PANINA, G.; CERQUETANI, E.; DELLA MONICA, P. L.; BONFIGLI, B.; VOLPE, M.; CHIERCHIA, S. L. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. **Circulation**, v. 99, p. 1666-1670, 1999.

ROSNER, W.; AUCHUS, R. J.; AZZIZ, R.; SLUSS, P. M.; RAFF, H. POSITION STATEMENT: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society Position Statement. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 92, n. 2, p. 405-413, 2007.

RUBANYI, G. M.; FREAY, A. D.; KAUSER, K.; SUKOVICH, D.; BURTON, G.; LUBAHN, D. B.; COUSE, J. F.; CURTIS, S. W.; KORACH, K. S. Vascular estrogen receptors and endothelium-derived nitric oxide production in the mouse aorta. **J. Clin. Invest.**, v. 99, n. 10, p. 2429-2437, 1997.

SACKS, F. M.; WALSH, B. W. Sex hormones and lipoprotein metabolism. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 5, n. 3, p. 236-240, 1994.

SELI, E.; GUZELOGLU-KAYISLI, O.; CAKMAK, H.; KAYISLI, U. A.; SELAM, B.; ARICI, A. Estradiol increases apoptosis in human coronary artery endothelial cells by up-regulating Fas and Fas ligand expression. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 91, n. 12, p. 4995-5001, 2006.

SHONO, N.; KUMAGAI, S.; HIGAKI, Y.; NISHIZUMI, M.; SASAKI, H. The relationships of testosterone, estradiol, dehydroepiandrosterone-sulfate and sex hormone-binding globulin to lipid and glucose metabolism in healthy men. **J. Atheroscler. Thromb.**, v. 3, n. 1, p. 45-51, 1996.

TAI, S. S-C.; WELCH, M. J. Development and evaluation of a reference measurement using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Anal. Chem.**, v. 77, n. 19, p. 6359-6363, 2005.

TIVESTEN, A.; HULTHE, J.; WALLENFELDT, K.; WIKSTRAND, J.; OHLSSON, C.; FAGERBERG, B. Circulating estradiol is an independent predictor of progression of carotid artery intima-media thickness in middle-aged men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 91, n. 11, p. 4433-4437, 2006.

TIVESTEN, A.; MELLSTRÖN, D.; JUTBERGER, H.; FAGERBERG, B.; LERNFELT, B.; ORWOLL, E.; KARLSSON, M. K.; LJUNGGREN, Ö.; OHLSSON, C. Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men: The MrOS Study in Sweden. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 50, n. 11, p. 1070-1076, 2007.

TORRES, J. L.; RIDKER, P. M. Clinical use of high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. **Curr. Opin. Cardiol.**, v. 18, n. 6, p. 471-478, 2003.

TURHAN, S.; TULUNAY, C.; GÜLEÇ, S.; ÖZDÖL, Ç.; KILICKAP, M.; ALTIN, T.; GEREDE, M.; EROL, Ç. The association between androgen levels and premature coronary artery disease in men. **Coron. Artery. Dis.**, v. 18, n. 3, p. 159-192, 2007.

UREN, N. G.; MELIN, J. A.; DE BRUYNE, B.; WIIJN, W.; BAUDHUIM, T.; CAMICI, P. G. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 330, n. 25, p. 1782-1788, 1994.

VERMEULEN, A.; VERDONCK, L.; KAUFMAN, J. M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, n. 10, p. 3666-3672, 1999.

VIEIRA FILHO, J. P.; VIEIRA, J. G.; RUSSO, E. M.; NOVO, N. F. Determination of testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, triiodothyronine and thyroxine by radioimmunoassay, and triiodothyronine retention in Parakanã Indians. **AMB Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 26, n. 6, p. 205-208, 1980.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Reducing risks, promoting healthy life.** Geneva: World Health Organization, 2002.

YARNELL, J. W. G.; BESWICK, A. D.; SWEETNAM, P. M.; RIAD-FAHMY, D. Endogenous sex hormones and ischaemic heart disease in men. The Caerphilly prospective study. **Arterioscler. Thomb. Vasc. Biol.**, v. 13, p. 517-520, 1993.

YUSUF, S.; HAWKEN, S.; ÔUNPUU, S.; DANS, T.; AVEZUM, A.; LANAS, F.; MCQUEEN, M.; BUDAJ, A.; PAIS, P.; VARIGOS, J.; LISHENG, L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, v. 364, n. 9438, p. 937-952, 2004.

ANEXOS

7 - ANEXOS

7.1 Termo de consentimento livre e esclarecido

“NÍVEIS DE TESTOSTERONA E RISCO CARDIO-VASCULAR EM HOMENS ADULTOS SUBMETIDOS A ANGIOGRAFIA CORONARIANA”

As Doenças cardiovasculares (DCV) representam atualmente o principal grupo de causa de morte nas regiões sudeste, sul e centro-oeste, sendo responsável por 27,88% do total de mortes no Brasil (DATASUS 2004). As doenças cardíacas isquêmicas (Infarto do coração e angina do peito) foram responsáveis por 30,39% do total dessas mortes por DCV no país (DATASUS 2004). Diversos fatores de risco para doença arterial coronariana são conhecidos e comprovados, como hipertensão arterial sistêmica (pressão alta), hábito de fumar, dislipidemias (níveis de altos de colesterol), obesidade, falta de exercício físico, diabetes mellitus (DM) e antecedentes na família de infarto.

Os homens morrem duas vezes mais de doença arterial coronariana, possuem maior chance infarto agudo do miocárdio e níveis mais elevados de testosterona (hormônio sexual) que mulheres. Dessa forma, foi sugerido que os elevados níveis desse hormônio encontrados nos homens poderiam causar danos ao coração.

No entanto, têm aumentado na literatura (estudos científicos) informações que mostram que testosterona seja um fator de proteção ao coração, possivelmente por inibir efeitos pró – coagulantes (que provocam angina, infarto e trombose). Apesar dos resultados desses estudos a maioria deles apresenta pequeno número de pacientes, fazendo-se necessário que mais trabalhos analisem a relação entre testosterona e doenças do coração como infarto ou angina.

Serão coletadas amostras de 30 ml de seu sangue para as dosagens de testosterona total e biodisponível, globulina ligadora de esteróides sexuais (SHBG), LH, FSH, estradiol, glicose, insulina, colesterol total e frações (LDL, HDL e VLDL), triglicerídeos, fibrinogênio, fator VII e inibidor de ativador do plasminogênio (PAI-1).

A coleta de sangue é feita respeitando sempre as normas de segurança utilizando materiais descartáveis e seguros da mesma forma como uma coleta de sangue do dia a dia que por ventura o Sr. já possa ter realizado, sem risco para sua saúde.

O benefício é que o Sr. estará prestando uma grande ajuda ao conhecimento científico e poder dar mais informações à medicina para que no futuro possamos desenvolver novas terapias, medicações e condutas para prevenir ou mesmo tratar doenças ajudando ao nosso próximo.

Em qualquer etapa do estudo o participante terá acesso aos profissionais relacionados com a pesquisa para o esclarecimento de dúvidas. Os principais investigadores são Dra. Emmanuela Quental Callou de Sá, Prof^a Dra. Ieda T N Verreschi, da disciplina de Endocrinologia – Departamento de Medicina da UNIFESP, rua Pedro de Toledo, 781, 13º andar, telefone 11 5574 6502. Se houver alguma consideração a fazer ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) na Escola Paulista de Medicina – rua Botucatu, 572, 1º andar, cj 4 São Paulo-SP – telefone (11)-5571 1062, FAX 5539 7162 ou no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Dante Pazzanese - Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 prédio I, São Paulo-SP telefone (11)-5085-6040.

Todos os pacientes terão total liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento, deixando imediatamente de participar do estudo, sem qualquer prejuízo de seu tratamento na Instituição.

Não há despesas pessoais para o participante do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à participação.

Todas as informações coletadas ao longo do estudo serão protegidas pelo sigilo médico, garantindo a não identificação das pacientes e mantendo o caráter confidencial das informações relacionadas com a sua privacidade.

Eu _____
_____, fui esclarecido sobre os objetivos do presente estudo. Concedo meu acordo de participação de livre e espontânea vontade.

_____ Data ____/____/____

Assinatura do participante/ responsável legal

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntário Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou seu representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

7.2 Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Escola Paulista de Medicina / UNIFESP)



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 24 de agosto de 2007.
CEP 1305/07

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) EMMANUELA QUENTAL CALLOU DE SÁ
Co-Investigadores: Francisco Carleial Feijó de Sá, Fausto Feres, Ivone Martins Ferreira, Ieda Therezinha do Nascimento Verreschi (orientadora)
Disciplina/Departamento: Endocrinologia/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: CNPq/FAPESP.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: “**Níveis de testosterona e risco cardiovascular em homens adultos submetidos à angiografia coronariana**”.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Observacional, caso controle.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Risco mínimo, desconforto leve, envolvendo coleta de sangue.

OBJETIVOS: Avaliar a relação existente entre testosterona total, testosterona biodisponível e índice de andrógenos livres com DAC em pacientes submetidos à angiografia coronariana.

RESUMO: Estudo caso controle, com uma população de pacientes atendida no Hospital Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo. Participarão do estudo pacientes do sexo masculino entre 40 e 70 anos de idade, que serão submetidos a cateterismo de artérias coronárias. Pacientes submetidos a cateterismo de artérias coronárias com obstrução $\geq 70\%$ com pelo menos uma das principais artérias coronárias serão considerados como portadores de DAC significativa; aqueles com obstrução inferior a 70% constituirão o grupo controle. Serão obtidos dados da história de fatores de risco para DAC, dados antropométricos. Serão realizadas dosagens laboratoriais séricas..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Há evidências controversas sobre o papel dos andrógenos no sistema cardiovascular. Este estudo visa avaliar a relação entre testosterona e fatores de risco para DAC em pacientes submetidos a cateterismo coronariano..

MATERIAL E MÉTODO: Estão descritos os procedimentos. Apresenta parecer do núcleo de proteção radiológica para utilização de material radiativo, bem como a carta de autorização do local onde será realizada a pesquisa.

TCLE: Adequado, contemplando a resolução 196/96.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: CNPq / FAPESP - R\$8642,00 por paciente (160 pacientes0).

CRONOGRAMA: 18 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Mestrado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: **23/8/2008** e **23/8/2009**.



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

7.3 Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia



DATA DA ENTRADA: 27 de agosto de 2007.

DATA DA AVALIAÇÃO: 04 de setembro de 2007.

CAAE: 0077.0.131.174-07

N.º DO PROTOCOLO NO CEP: 3559.

(ESTE N.º DEVERÁ CITAR NAS CORRESPONDÊNCIAS REFERENTES A ESTE PROJETO)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Emmanuela Quental Callou de Sá

PROJETO DE PESQUISA: "Níveis de Testosterona e Risco cardiovascular em Homens Adultos submetidos à Angiografia Coronariana".

DURAÇÃO DA PESQUISA: 18 meses

Nº de Sujeitos no Centro: 160

Considerações: Avaliar a relação existente entre testosterona total, testosterona biodisponível e índice de andrógenos livres com DAC em pacientes submetidos à angiografia coronariana.

Ao se proceder à análise ao projeto em questão, considera-se que:

- a) O projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.
- b) O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- c) O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

AV. DR. DANTE PAZZANESE, 500-PRÉDIO I - IBIRAPUERA-04012-180-S.P.
Telefax: (11) 5085-6040 cepidpo@terra.com.br



Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa, manifesta-se pela:

- Protocolo de Estudo: Aprovado.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Versão – 09/09/2007 – Aprovado.

O Comitê de Ética em Pesquisa, solicita que:

- a. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido
- b. Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE.

Situação: projeto avaliado e aprovado em reunião do dia 04 de setembro de 2007.

São Paulo, 18 de setembro de 2007.

Pedro S. Farsky
 Pedro Silvio Farsky
 Coordenador CEP
 CRM 55073

AV. DR. DANTE PAZZANESE, 500-PRÉDIO I- -IBIRAPUERA-04012-180-S.P
 Telefax: (11) 5085-6040 cepidpc@terra.com.br

7.4 Protocolo do estudo

Nome: _____

Data de Nascimento: ___/___/___

Data atual: ___/___/___

História Clínica

História de dislipidemia: sim () não (),

Fármacos hipolipemiantes: sim () não ()

Quais _____

História de tabagismo: sim () não ()

História de DM tipo 2: sim () não (),

Fármacos hipoglicemiantes: sim () não ()

Quais _____

História de HAS: sim () não (),

Fármacos anti-hipertensivos: sim () não ()

Quais _____

Uso de outras medicações sim () não ()

Quais _____

História familiar de doença arterial coronariana em parentes de primeiro grau:

sim () não ()

Uso de fármacos com ação anti-androgênicas: sim () não ()

Insuficiência renal: sim () não ()

Doença hepática: sim () não ()

Dados Antropométricos

Peso: _____ Alt: _____ IMC: _____ Cintura: _____

Laboratório

Glicemia: _____ Colesterol total: _____ LDL: _____ HDL: _____

VLDL: _____ TG: _____ LH: _____ FSH: _____ Estradiol: _____

SHBG: _____ Testo: _____ Índice de andrógenos livres: _____

Cateterismo

DAC significativa sim () não ()

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)