

Testosterona e acidente vascular encefálico isquêmico

Testosterone and ischemic stroke

 Lucas Caseri Camara¹,  Aécio Flávio Teixeira de Gois¹

RESUMO

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

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

ABSTRACT

Serum testosterone levels have already been related to endothelial function, vascular aging and hemathological factors, possibly contributing to thrombus formation. As aging progresses, epidemiological data shows declining testosterone levels, impaired vascular function and an increasing incidence of vascular diseases like stroke. **Objective:** The aim of present paper is to describe studies with a possible relation of testosterone levels with stroke prevention, clinical presentation, and prognosis. **Methods:** A research and selection of articles, filtering for humans studies only, was conducted in three different eletronic scientific databases, (MEDLINE, SCIELO, LILACS), using related and registered terms (english and portuguese) about "stroke" and "testosterone". Only studies that encompasses the role of testosterone in stroke and its different clinical aspects were included in the present review. **Results:** The search retrieved 12 relevant studies for analysis and discussion relating testosterone and stroke (7 observational, 3 cross sectional, 2 experimental). Observational studies verified a preventive role of testosterone levels on stroke incidence, cross-sectional studies verified endocrinological alterations like hypogonadism on acute stroke phase and better clinical presentation (severity, brain lesion size). Experimental controled studies observed clinical benefits of testosterone supplementation in rehabilitation patients. **Conclusion:** Despite the potential benefits of higher levels of testosterne in stroke spectrum, more studies that systematically aproach the role of testosterone in stroke prevention, severity, clinical features, prognosis, rehabilitation and mortality will be welcome to better elaborate future medical management and otimization in stroke spectrum.

Keywords: Stroke, Androgens, Testosterone, Rehabilitation

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

Correspondência

Lucas Caseri Camara
E-mail: lucascc_med@hotmail.com

Submetido: 02 Abril 2018
Aceito: 03 Dezembro 2018

Como Citar

Camara LC, Góis AFT. Testosterona e acidente vascular encefálico isquêmico. Acta Fisiatr. 2018;25(3):158-161.

DOI: 10.11606/issn.2317-0190.v25i3a162587



©2018 by Acta Fisiátrica
Este trabalho está licenciado com uma licença Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional

INTRODUÇÃO

A partir da terceira década de vida, conforme avança o envelhecimento, é estimado um declínio de 1-2% ao ano dos níveis séricos totais de testosterona.¹ Têm sido observado que 7% dos homens de 40-60 anos apresentam baixos níveis de testosterona total sérica, aumentando para 21% aos 60-80 anos, e para 35% aos 80 anos ou mais.²

Níveis reduzidos de testosterona já foram associados previamente a piora da qualidade do sono,³ hipertensão arterial sistêmica, resistência a insulina, aumento do risco de diabetes mellitus, obesidade, síndrome metabólica, e perfil de risco cardiovascular desfavorável.⁴⁻⁶

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

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

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

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

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

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

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

Estudos atuais demonstram que a incidência de AVE isquêmico aumenta conforme a idade, sendo que 17% dos acometidos são pacientes acima de 85 anos.^{20,21} Após episódio agudo de AVE, há descrição de ocorrência de alterações endócrinas, em especial do eixo hipotálamo hipofisário gonadal, com redução das concentrações de testosterona livre e total.^{22,23}

Elwan O et al.²³ verificaram em estudo transversal controlado envolvendo 52 pacientes na fase aguda do AVE, que os níveis de testosterona estavam significativamente reduzidos.

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

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

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

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

Como resultados, os autores observaram associação significativa (via regressão linear multivariada) entre níveis de testosterona livre e a independência funcional no momento da alta ($\beta = 0,09$; $p < 0,01$).

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

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

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

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

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

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

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

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

Apesar do racional exposto e da observação de associações benéficas entre níveis de testosterona total, livre, diidrotestosterona,

e melhoras de aspectos clínicos, de mortalidade, e prognóstico reabilitacional, alguns autores não observaram estas associações em desfechos neurológicos, funcionais e de função cognitiva.²⁹

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

Quadro 1. Resumo dos estudos relacionando testosterona e AVE, e principais achados relevantes

Autores	Tipo de estudo	População	Achados relevantes
Yeap BB. 2009 ¹⁶	Observacional (Coorte) Seguimento 3,5 anos	3443 idosos (> 70 anos), sem histórico prévio de AVE ou AIT	Baixos níveis de TT e TL foram preditores de AVE e AIT (Hazard Ratio - TT: 1,99 - IC95%: 1,33 - 2,99; TL: 1,69 - IC95%: 1,15 - 2,48)
Yeap BB. 2014 ¹⁷	Observacional (Coorte) Seguimento 6,6 anos	3690 idosos (70-89 anos)	Maiores níveis de TT associados com menor razão de riscos (Hazard Ratio - 0,56; IC95%: 0,39 - 0,81)
Holmegard HM. 2016 ¹⁸	Observacional (Coorte) Seguimento 6,6 anos	4615 homens (idade média na entrada no estudo 59 anos) 4724 mulheres (idade média na entrada no estudo 59 anos)	Níveis mais baixos de TT (Percentil 10) aumentaram a razão de riscos para AVE 1,34 (IC95%: 1,05 - 1,72), quando comparados a maiores níveis de TT (Percentil 11-90)
Shores MM. 2014 ¹⁹	Observacional (Coorte) Seguimento 29 anos	1032 homens idoso (66-99 anos)	TT e TL: associação NS DHT-Lc: associação linear inversa para maiores níveis e menor razão de riscos para AVE (Hazard Ratio- 0,77; IC 95%: 0,61 - 0,98)
Jeppesen LL. 1996 ²²	Observacional (Coorte) Seguimento 6 meses	144 pacientes (35-92 anos) Pós AVE (fase aguda e após 6 meses)	Redução de TT (18%) e TL (20%) em comparação a controles saudáveis Associação inversa significativa de TT e TL com severidade do AVE e mortalidade em 6 meses
Elwan O. 1990 ²³	Transversal	52 pacientes Pós AVE (fase aguda)	Níveis significativamente reduzidos de TT no pós AVE, em comparação a 82 controles sem AVE
Dimopoulou I. 2005 ²⁴	Transversal	33 pacientes (57 ± 12 anos) Pós AVE (ventilação mecânica)	39% (n=13) dos pacientes apresentaram achados laboratoriais de hipogonadismo
Dash RJ. 1991 ²⁵	Transversal	9 pacientes AVE de acometimento motor puro	8 de 9 pacientes com LH alto e níveis normais ou baixos de TT (não responsivos ao estímulo com HCG devido a potencial resposta reduzida das células de Leydig testiculares)
Momomaki R. 2014 ²⁶	Observacional (Coorte)	111 homens (74 ± 10 anos) Pós AVE (35.6 ± 14.3 dias) Permanência em reabilitação hospitalar (66.8 ± 37.1 dias)	Correlação positiva significativa entre TL e FIM na admissão, na alta, e nos ganhos de FIM durante a reabilitação
Morgunov Liu. 2011 ²⁷	Ensaio Clínico Controlado	42 pacientes (61.4 ± 4.1 anos) IM Undecanoato de testosterona (1000mg) 3/3 meses, seguimento 2 anos	Redução da deficiência androgênica, melhora de parâmetros metabólicos (IMG, triglicérides, LDL, hemoglobina glicada), aumento da potência muscular Novo AVE em 7,1% do grupo T em comparação a 16,6% no grupo controle 28.6% retornaram ao trabalho no grupo T, em comparação a 6,6% no grupo controle
Okamoto S. 2011 ²⁸	Ensaio Clínico Randomizado Controlado	26 pacientes hemiplégicos Pós AVE (fase aguda) Pré e pós 6 semanas de IM Enantato de Metenolona (100mg/semana)	Aumento significativo na TC da medida da área de secção transversa da coxa (13,4% e 14,5, lado afetado e lado não afetado, respectivamente), em comparação a 3.3% e 5.2% em controles. Correlação inversa da FIM e ganhos de área de secção transversa da coxa)
Casas S. 2017 ²⁹	Observacional (Coorte)	30 pacientes (60-90 anos) Pós AVE (medidas realizadas na admissão e na alta)	Associação NS entre T e desfechos cognitivos, neurológicos e funcionais (NIHSS, Escore de status mental de Pfeiffer, Teste de foto, Escala de Rankin)

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

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

REFERÊNCIAS

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

5. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000272. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000272>
6. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol.* 2014;220(3):R37-55. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0393>
7. Hak AE, Wittman JC, Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3632-9. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8762>
8. 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. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719005>
9. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3007-19. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1137>
10. Caron P, Bennet A, Camare R, Louvet JP, Boneu B, Sié P. Plasminogen activator inhibitor in plasma is related to testosterone in men. *Metabolism.* 1989;38(10):1010-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(89\)90014-0](https://doi.org/10.1016/0026-0495(89)90014-0)
11. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(5):701-6. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.16.11.1383>
12. Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Bara L, Castanier M, Jacqueson A, Roger M. Relationship between sex hormones and haemostatic factors in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis.* 1988;71(1):71-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(88\)90303-6](https://doi.org/10.1016/0021-9150(88)90303-6)
13. Heller RF, Meade TW, Haines AP, Stirling Y, Miller NE, Lewis B. Inter-relationships between factor VII, serum testosterone and plasma lipoproteins. *Thromb Res.* 1982;28(3):423-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(82\)90123-2](https://doi.org/10.1016/0049-3848(82)90123-2)
14. Xu X, Wang B, Ren C, Hu J, Greenberg DA, Chen T, et al. Recent progress in vascular aging: mechanisms and its role in age-related diseases. *Aging Dis.* 2017;8(4):486-505. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0507>
15. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, et al. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res.* 2007;30(11):1029-34. DOI: <https://doi.org/10.1291/hyres.30.1029>
16. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SA, Jamrozik K, et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2353-9. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2416>
17. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Hankey GJ, Handelsman DJ, Golledge J, et al. In older men, higher plasma testosterone or dihydrotestosterone is an independent predictor for reduced incidence of stroke but not myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4565-73. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2664>
18. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Sex hormones and ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):69-78. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2687>
19. Shores MM, Arnold AM, Biggs ML, Longstreth WT Jr, Smith NL, Kizer JR, et al. Testosterone and dihydrotestosterone and incident ischaemic stroke in men in the Cardiovascular Health Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(5):746-53. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12452>
20. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Sex disparities in stroke: women have more severe strokes but better survival than men. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(7):pii: e001967. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001967>
21. Russo T, Felzani G, Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use. *J Aging Res.* 2011;2011:108785. DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/108785>
22. Jeppesen LL, Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS, Winther K. Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(6):749-54. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.6.749>
23. Elwan O, Abdallah M, Issa I, Taher Y, el-Tamawy M. Hormonal changes in cerebral infarction in the young and elderly. *J Neurol Sci.* 1990;98(2-3):235-43. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(90\)90264-n](https://doi.org/10.1016/0022-510x(90)90264-n)
24. Dimopoulou I, Kouyialis AT, Orfanos S, Armaganidis A, Tzanela M, Thalassinou N, et al. Endocrine alterations in critically ill patients with stroke during the early recovery period. *Neurocrit Care.* 2005;3(3):224-9. DOI: <https://doi.org/10.1385/NCC:3:3:224>
25. Dash RJ, Sethi BK, Nalini K, Singh S. Circulating testosterone in pure motor stroke. *Funct Neurol.* 1991;6(1):29-34.
26. Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Mochio K. Effects of testosterone levels on functional recovery with rehabilitation in stroke patients. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014;54(10):794-8. DOI: <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2014-0078>
27. Morgunov Llu, Denisova IA, Rozhkova TI, Stakhovskaia LV, Skvortsova VI. Androgenic deficit and its treatment in stroke male patients with diabetes mellitus type II. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2011;111(8 Pt 2):21-4.
28. Okamoto S, Sonoda S, Tanino G, Tomida K, Okazaki H, Kondo I. Change in thigh muscle cross-sectional area through administration of an anabolic steroid during routine stroke rehabilitation in hemiplegic patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90(2):106-11. DOI: <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31820172bf>
29. Casas S, Gonzalez Deniselle MC, Gargiulo-Monachelli GM, Perez AF, Tourreilles M, Mattiazzi M, et al. Neuroactive steroids in acute ischemic stroke: association with cognitive, functional, and neurological outcomes. *Horm Metab Res.* 2017;49(1):16-22. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-119201>