

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

RAFAEL OLIVEIRA BUTA

**INFLUÊNCIA DO NÍVEL SÉRICO DE TESTOSTERONA NA MORBIDADE
OPERATÓRIA DE HOMENS TRATADOS PARA NEOPLASIAS MALIGNAS DOS
APARELHOS DIGESTIVO E GÊNITO-URINÁRIO**

Brasília - DF

2019

RAFAEL OLIVEIRA BUTA

**INFLUÊNCIA DO NÍVEL SÉRICO DE TESTOSTERONA NA MORBIDADE
OPERATÓRIA DE HOMENS TRATADOS PARA NEOPLASIAS DOS APARELHOS
DIGESTIVO E GÊNITO-URINÁRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como pré-requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. João Batista de Sousa.

Brasília - DF

2019

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

OB983i Oliveira Buta, Rafael
Influência do nível sérico de testosterona na morbidade operatória de homens tratados para neoplasias malignas dos aparelhos digestivo e gênito-urinário. / Rafael Oliveira Buta; orientador João Batista de Sousa. -- Brasília, 2019. 39 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) -- Universidade de Brasília, 2019.

1. testosterona. 2. morbidade operatória. 3. câncer. I. Batista de Sousa, João, orient. II. Título.

RAFAEL OLIVEIRA BUTA

**INFLUÊNCIA DO NÍVEL SÉRICO DE TESTOSTERONA NA MORBIDADE
OPERATÓRIA DE HOMENS TRATADOS PARA NEOPLASIAS DOS APARELHOS
DIGESTIVO E GÊNITO-URINÁRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como pré-requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências Médicas.

Data da aprovação: 11 de dezembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. João Batista de Sousa
Presidente – Universidade de Brasília

Prof^a. Andrea Pedrosa Ribeiro Alves Oliveira
Membro – Universidade de Brasília

Prof. Paulo Gonçalves de Oliveira
Membro – Universidade de Brasília

Prof. Clayton Franco Moraes
Membro suplente – Universidade de Brasília

DEDICATÓRIA

À minha esposa e companheira, Nayana, pelo apoio incondicional.

Aos meus filhos, Tomás e Caetano.

Aos meus pais, Maria Lúcia e Paulo.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos àqueles que contribuíram para a conclusão desse trabalho.

Ao meu orientador, Prof. João Batista de Sousa, um dos grandes responsáveis por minha decisão de seguir a carreira de cirurgião, pelo incentivo à minha formação acadêmica e pela orientação da condução desse estudo.

Aos médicos residentes das unidades de Cirurgia Geral, Urologia e Coloproctologia nos anos de 2018 e 2019, pelo auxílio no recrutamento dos sujeitos para a pesquisa e na coleta das amostras para análise.

E a todos aqueles que, de maneira direta ou indireta, tiveram participação na realização desse trabalho.

RESUMO

Introdução. A resposta inflamatória ao trauma cirúrgico tem como objetivo reparar os tecidos que foram danificados e proteger o corpo contra possíveis patógenos invasores. A regulação da intensidade da resposta inflamatória ao trauma é crucial para a reabilitação do paciente após a operação. Desequilíbrio na resposta pode aumentar sobremaneira a morbidade operatória. Evidências indicam que os hormônios sexuais não apenas modulam as respostas imune e cardiovascular após o trauma, mas também influenciam vários processos metabólicos. **Objetivo.** Avaliar se a concentração sérica pré-operatória de testosterona se correlaciona à morbidade operatória de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de neoplasias do aparelho digestivo e gênito-urinário. **Método.** Trata-se de coorte prospectiva na qual foram incluídos pacientes homens submetidos a tratamento cirúrgico de malignidades dos aparelhos digestivo e do gênito-urinário em um hospital universitário no período de janeiro de 2018 a outubro de 2019. A testosterona sérica foi dosada no período pré-operatório e foram registradas as complicações pós-operatórias e classificadas de acordo com o sistema de Clavien-Dindo e o Comprehensive Complication Index (CCI). **Resultado.** Foram incluídos 47 pacientes no estudo, sendo que 14 deles apresentaram alguma complicação no período pós-operatório. O nível sérico de testosterona variou de 108,4 ng/dL a 834,9 ng/dL. Vinte e nove pacientes (61,7%) apresentavam níveis normais de testosterona. Pacientes com níveis de testosterona maiores que 350 ng/dL não diferiram significativamente com relação à prevalência de ocorrência de complicações cirúrgicas (Clavien-Dindo) daqueles com níveis de testosterona inferiores a 350 ng/dL ($p = 0,1943$). Não foi observada correlação significativa entre a testosterona e o CCI tanto bruta quanto ajustada ($p = 0,7103$ e $p = 0,4265$, respectivamente). **Conclusão.** Não houve influência da testosterona na morbidade operatória de pacientes com câncer gastrointestinal ou gênito-urinário. **Palavras-chave:** testosterona, morbidade operatória, câncer.

ABSTRACT

Introduction: The inflammatory response to surgical trauma aims to repair damaged tissues and protect the body against possible invasive pathogens. Regulation of the inflammatory response to trauma is crucial for post-surgery rehabilitation. Response imbalance can greatly increase operative morbidity. A large body of evidence indicates that sex hormones not only modulate immune and cardiovascular responses after trauma, but also influence various metabolic processes. The present study aims to evaluate whether the preoperative serum testosterone concentration correlates with operative morbidity of patients undergoing surgical treatment of digestive system and genitourinary cancers. **Method:** This prospective cohort included male patients undergoing surgical treatment of digestive tract and genitourinary tract tumors in a university hospital from January 2018 to October 2019. Serum testosterone was dosed preoperatively and postoperative complications were recorded and assessed according to the Clavien-Dindo classification and the Comprehensive Complication Index (CCI). **Results:** Forty-seven patients were included in the study, 14 of whom had postoperative complications. Patients with testosterone levels greater than 350 ng/dL showed no significant difference in the prevalence of surgical complications than those with testosterone levels below 350 ng/dL ($p = 0.1943$). We observed no significant correlation between testosterone and CCI both for crude and adjusted results ($p = 0.7103$ and $p = 0.4265$, respectively). **Conclusion:** We observed no influence of testosterone on the operative morbidity of patients with gastrointestinal or genitourinary cancer. **Keywords:** testosterone; operative morbidity; cancer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Biossíntese dos hormônios sexuais a partir do colesterol..... 11
- Figura 2.** Fluxograma de inclusão dos sujeitos na amostra..... 16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação de Clavien-Dindo.....	14
Tabela 2. Frequências das variáveis.....	17
Tabela 3. Frequências dos diagnósticos.....	18
Tabela 4. Frequências das complicações pós-operatórias.....	18
Tabela 5. Prevalência da ocorrência de complicações cirúrgicas Clavien-Dindo conforme variáveis estudadas.....	19
Tabela 6. Distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalência bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95% de confiança.....	20
Tabela 7. Coeficientes de correlação de Pearson e Parcial de Pearson do CCI com as variáveis clínicas e epidemiológicas resultantes do ajuste do modelo de regressão linear múltiplo.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17 β HSD	enzima 17 beta hidroxisteroide desidrogenase
3 β HSD	enzima 3 beta hidroxisteroide desidrogenase
5 α -DHT	5 α -dihidrotestosterona
ARG1	arginase
ATP	adenosina tri-fosfato
Ca ²⁺	cálcio iônico
CCI	<i>Comprehensive Complication Index</i>
CYP11A1	enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol
DAEM	deficiência androgênica do envelhecimento masculino
DAMPS	padrões moleculares associados ao dano (<i>damage-associated molecular patterns</i>)
DHEA	dehidroepiandrosterona
DHT	di-hidrotestosterona
DPO	dias pós-operatórios
ER β	receptor estrogênico tipo beta
IFN- γ	interferon gama
IL	interleucina
iNOS	óxido nítrico sintetase induzível
MRC IV	complexo respiratório mitocondrial tipo IV
ng/dL	nanograma por decilitro
NOS	óxido nítrico sintetase
PGE2	prostaglandina E2
ROS	espécies reativas de oxigênio (<i>reactive oxygen species</i>).
RP	razão de prevalência
RR	risco relativo
S-DHEA	sulfato de dehidroepiandrosterona
TGF- β	fator de transformação do crescimento beta
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa

TNF- β

fator de necrose tumoral beta

Tregs

linfócitos T CD4+ reguladores

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	3
3. REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1. RESPOSTA IMUNE AO TRAUMA	4
3.2. INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS SEXUAIS NA RESPOSTA IMUNE	6
3.3. INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS SEXUAIS NA FUNÇÃO CARDÍACA	8
3.4. INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS SEXUAIS NA SEPSE APÓS TRAUMATISMO	8
3.5. BIOSÍNTESE DOS HORMÔNIOS SEXUAIS	10
3.6. RECEPTORES PARA HORMÔNIOS SEXUAIS	11
4. MÉTODO	13
5. RESULTADOS	16
6. DISCUSSÃO	22
7. CONCLUSÃO	26
8. REFERÊNCIAS	27
ANEXO 1	36
APÊNDICE 1	37
APÊNDICE 2	38

1. INTRODUÇÃO

O procedimento cirúrgico é uma intervenção que, por essência, acarreta algum grau de agravo ao indivíduo a ela submetido. Uma das reações do organismo para defender-se desse dano consiste na inflamação, ou resposta inflamatória ao trauma. (1)

Essa resposta tem como objetivo reparar os tecidos que foram danificados e proteger o corpo contra possíveis patógenos invasores.

A regulação da intensidade da resposta inflamatória ao trauma é crucial para a reabilitação do paciente após a operação. Resposta demasiada exígua ou exacerbada pode aumentar sobremaneira a morbidade operatória. (1)

A resposta infamatória ao trauma é regulada, em parte, pelos hormônios sexuais.

Nesse sentido, estudos já demonstraram haver dimorfismo sexual na resposta desencadeada por trauma, hemorragia ou sepse. (2–8)

Liu et al. (2015) conduziram metanálise com o objetivo de identificar diferenças em desfechos de complicações e mortalidade entre os sexos após traumatismo. (3) Os autores observaram que sexo feminino foi fator protetor para mortalidade, sepse, falência de múltiplos órgãos e tempo de internação hospitalar.

Outro estudo avaliou a incidência de sepse em pacientes internados em unidade de terapia intensiva cirúrgica e constatou que mulheres apresentavam menor taxa de incidência de sepse, porém sem diferença quanto à mortalidade. (8)

Resposta inflamatória exacerbada associada a redução da imunidade mediada por células ocorrem após o estresse cirúrgico e aparentemente são os fatores responsáveis pela suscetibilidade aumentada dos homens à sepse após operações de grande porte. (9) A evolução dos níveis dos andrógenos circulantes após o trauma tem papel importante no desfecho dos pacientes do sexo masculino. Elevação dos níveis de testosterona sérica nas primeiras 24 horas subsequentes a trauma contuso está associada a exacerbção da resposta inflamatória e a aumento significativo do risco de falência de múltiplos órgãos e de infecção hospitalar, em

pacientes vítimas de traumatismo contuso internados em unidade de terapia intensiva. (10)

Essa influência dos hormônios sexuais é observada também na cicatrização de feridas. Ratos castrados apresentam aceleração na cicatrização de feridas cutâneas. Similarmente, o uso do bloqueador do receptor de andrógenos flutamida acelera a cicatrização de feridas cutâneas em homens idosos. (11) Homens jovens com níveis de testosterona circulante mais baixos apresentam maior rapidez na cicatrização de feridas da mucosa oral. (12) Suplementação de testosterona em ratos submetidos a uretroplastia ocasionou prolongamento das fases inflamatórias e proliferativas da cicatrização, com exacerbação da proliferação de miofibroblastos, prejudicando a cicatrização uretral. (13)

O declínio da função gonadal é reconhecido como componente normal do envelhecimento masculino. Estima-se que após os 40 anos de idade haja decréscimo de 1% a 2% ao ano dos níveis séricos de testosterona. (10) Entretanto, o exato mecanismo pelo qual ocorre esse declínio ainda não é bem esclarecido. (14)

Um grande número de evidências indica que os hormônios sexuais não apenas modulam as respostas imune e cardiovascular após o trauma, mas também influenciam vários processos metabólicos. (15)

Ainda não é bem definido na literatura se os níveis séricos dos hormônios sexuais aferidos no período pré-operatório se correlacionam com a incidência de complicações após operações de grande porte. Caso exista essa correlação, isso pode servir de base para manipulações dos níveis séricos dos hormônios sexuais visando a redução das complicações pós-operatórias.

2. OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo avaliar se a concentração sérica pré-operatória de testosterona se correlaciona à morbidade operatória de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de neoplasias do aparelho digestivo e gênero-urinário.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Resposta imune ao trauma

Após traumatismo tecidual (como causado por operações de grande porte), a resposta sistêmica do organismo abrange os sistemas hemostático, imune, endócrino e neurológico. A magnitude da resposta sistêmica é diretamente proporcional ao grau de injúria celular ocasionada pelo traumatismo e pode gerar mais danos ao organismo. (16)

A resposta imune às agressões é dependente da diferenciação de linfócitos T auxiliares CD4+ Th0 em linfócitos Th1 ou Th2. As células Th1 tem papel importante na eliminação de patógenos intracelulares (imunidade celular) enquanto as células Th2 são importantes para produção de anticorpos e combate aos patógenos extracelulares (imunidade humoral). As respostas Th1 e Th2 são dependentes da ação dos fatores de transcrição Stat4 e Stat6, respectivamente. Entre os agentes sabidamente responsáveis pela indução da diferenciação das células Th0, as citocinas produzidas pelo sistema imune inato são os mais relevantes. (17) Células do sistema imune inato reagem à presença de padrões moleculares associados ao dano (*damage-associated molecular patterns* – DAMPS), que são secretados por células mononucleares ou liberados por células necróticas, dando início a produção e liberação de citocinas inflamatórias. (16) O principal indutor da diferenciação em Th1 é a interleucina 12 (IL-12), produzida pelos monócitos e macrófagos ativados. As células Th1 secretam interferon gama (IFN- γ), IL-2 e fator de necrose tumoral beta (TNF- β), que promovem a imunidade celular. As células Th2, por outro lado, secretam citocinas anti-inflamatórias: IL-4, IL-10 e IL-13, que promovem a imunidade humoral e deprimem a imunidade mediada por células. (17)

As respostas Th1 e Th2 inibem-se mutuamente, e mecanismos homeostáticos atuam para que as duas repostas estejam balanceadas. Entretanto, a resposta ao trauma cirúrgico pode causar desequilíbrio nesse balanço.

Alguns estudos demonstraram que após o trauma cirúrgico há supressão seletiva da resposta Th1, por conta de redução da produção de IL-12 por células mononucleares periféricas, e aumento da secreção de citocinas Th2, com

consequente inibição da imunidade mediada por células. (18) A diminuição da imunidade Th1 está associada com aumento do risco de complicações infecciosas, entre elas pneumonia, infecções de sítio cirúrgico e sepse. (17,19) Além disso, a redução da produção de IL-12 está associada ao desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos e sistemas. (18)

Já foi demonstrado que após o traumatismo há aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias pelos monócitos periféricos, incluindo IL-6, IL-8, IL-1 β e TNF- α . A duração e a intensidade dessa elevação é dependente da intensidade do trauma, e pode gerar um estado de hiper-inflamação. A secreção massiva de citocinas pró-inflamatórias leva a aumento reacional da secreção de citocinas anti-inflamatórias (IL-4) e citocinas regulatórias (fator de transformação do crescimento beta – TGF- β – e IL-10), para contrabalancear o processo. Qualquer desequilíbrio nesse processo de regulação pode causar tanto um estado de hiper-inflamação quanto de imunossupressão. (20–22) A capacidade de produção de mediadores pró-inflamatórios (TNF- α , IL-1 β , IL-6, e IL-8) pelos monócitos periféricos apresenta seu nadir 24 horas após o traumatismo, seguida por recuperação nas 48 horas subsequentes, e essa queda está diretamente relacionada à ocorrência de falência de múltiplos órgãos e sistemas. (21)

Uma possível explicação para o desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 após o trauma é a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com consequente liberação de cortisol e catecolaminas. Esses hormônios agem sinergicamente, aumentando a resposta Th2. (23) Os glicocorticoides atuam diretamente nos monócitos, reduzindo a síntese de IL-12, além de reduzir os receptores para IL-12 nos linfócitos T e *natural killers*. Os glicocorticoides também inibem a fosforilação do fator de transcrição Stat4 (responsável pela resposta Th1), enquanto a fosforilação do Stat6 (resposta Th2) mantém-se inalterada. (24) Já as catecolaminas promovem o aumento da resposta Th2 atuando tanto nos monócitos e macrófagos quanto nos linfócitos Th1. Epinefrina e norepinefrina diminuem a secreção de IL-12 e aumentam a secreção de IL-10, efeitos esses mediados pela estimulação de receptores β -adrenérgicos. (23)

Há também uma subpopulação de linfócitos T CD4+, chamados de reguladores (*Tregs*), que auxilia no controle das respostas inapropriadas dos linfócitos T, suprimindo a reatividade a antígenos. (17) Os *Tregs* suprimem a

resposta Th1 e aumentam a resposta Th2. Há aumento significativo do número de *Tregs* sete dias após o trauma, (25) em parte como resposta aos glicocorticoides. (26)

Outro agente importante na modulação da resposta imune é o aminoácido arginina. Poucas horas após o trauma, há queda dos níveis circulantes de arginina sugerindo que a deficiência de arginina deve-se ao seu metabolismo, e não à diminuição do aporte pela dieta. A arginina é metabolizada por duas vias que competem entre si: óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) com produção de óxido nítrico, e arginase (ARG1), com produção de ureia. A enzima arginase é induzida por citocinas Th2, enquanto as citocinas Th1 induzem a iNOS. Após o trauma, há aumento de células mielóides imaturas que expressam a enzima ARG1 no baço e tecido linfóide. Citocinas Th2, catecolaminas e prostaglandina PGE2 aumentam a expressão da ARG1 nessas células, com consequente depleção da arginina intracelular resultando em prejuízo das respostas proliferativas dos linfócitos T. (27)

3.2. Influência dos hormônios sexuais na resposta imune

Diversos estudos experimentais demonstram dimorfismo sexual na resposta imune após o trauma. (9,28–34) A principal hipótese para a causa do dimorfismo é a influência dos hormônios sexuais. Mais especificamente, seria a concentração sérica dos hormônios sexuais, e não o sexo em si que estaria na gênese do dimorfismo. (35) Estudos demonstram que alterações na resposta imune ao trauma é mais proeminente em animais machos, fêmeas ovariectomizadas e fêmeas em idade avançada, quando comparados a fêmeas na fase proestro do ciclo menstrual. (35,36) Animais machos apresentaram alteração na função dos macrófagos após trauma, e esse achado não foi observado em fêmeas na fase proestro. Remoção cirúrgica dos ovários das fêmeas antes do trauma resultou em alterações da função dos macrófagos similares àquelas encontradas nos machos. O tratamento dos machos e das fêmeas ovariectomizadas com estrogênio, bem como a castração dos machos antes do trauma, preveniu as alterações na função dos macrófagos. (34,37) Outro estudo demonstrou que o tratamento de camundongos machos com estrogênio foi capaz de prevenir a inibição da função de linfócitos T após o trauma. Machos castrados antes do trauma também não apresentaram

supressão da função dos linfócitos T nem declínio da produção de citocinas Th1. (30,38)

Durante a fase aguda do trauma, mulheres jovens apresentam atividade mais intensa do sistema imune inato (com maior eficiência das células apresentadoras de antígenos, maior ativação e atividade fagocítica de macrófagos e neutrófilos), quando comparadas a homens. Há também aumento da transcrição de genes que promovem diferenciação de células dendríticas mielóides e quimiotaxia neutrofilica. Essas células fazem conexão entre o sistema imune inato e os linfócitos T. Além disso, há maior liberação de IL-7, responsável pela diferenciação de linfócitos B e proliferação de linfócitos T e B. Observa-se também incremento em processos leucocitários relacionados à cicatrização de feridas, como ativação e degranulação de plaquetas, ativação da cascata de coagulação, aumento da transcrição de genes que regulam a migração e fagocitose de leucócitos. Na fase pós-aguda, há aumento da liberação de IL-1, com maior ativação do sistema imune inato e ativação e proliferação de linfócitos T. (39)

Na fase pós-aguda, os leucócitos de mulheres jovens diminuem a produção de ATP e o consumo energético, limitando o metabolismo. Com isso, há redução da produção de espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species* – ROS). (39)

A testosterona é um esteroide sexual produzido a partir do colesterol, e é encontrada em ambos os sexos. A conversão de testosterona no hormônio masculino 5α -dihidrotestosterona (5α -DHT) e no hormônio feminino 17β -estradiol é regulada por duas enzimas, 5α -redutase e aromatase, respectivamente. (35,40)

Existem evidências de que as células do sistema imune são capazes de produzir hormônios sexuais a partir de precursores esteroides provenientes das adrenais. (41) As enzimas 5α -redutase e aromatase, bem como outras enzimas envolvidas na estereidogênese, estão presentes em células imunes, incluindo os linfócitos T. Estudos demonstram que o trauma influencia a ação dessas enzimas, com aumento da ação da 5α -redutase de linfócitos T de animais machos, enquanto a atividade da aromatase permanece baixa e aparentemente não é alterada pelo trauma. Com isso, há aumento da produção de 5α -DHT, que está correlacionado com o declínio da função das células T. Em contrapartida, linfócitos T de fêmeas na fase proestro apresentam baixa atividade da 5α -redutase e alta atividade da

aromatase. Assim, há elevação dos níveis de 17β -estradiol, com manutenção da função dos linfócitos T. (36,40)

3.3. Influência dos hormônios sexuais na função cardíaca

Similarmente ao que ocorre na resposta imune, os hormônios sexuais masculinos impactam negativamente na função cardíaca após traumatismo. Estudos demonstram que indicadores da função cardíaca como débito cardíaco, fração de ejeção ventricular e resistência vascular periférica foram influenciados negativamente pelo trauma em animais machos, mas não em fêmeas na fase proestro. Ademais, a função cardíaca também mostrou-se alterada após o trauma em fêmeas ovariectomizadas, e a administração de 17β -estradiol a esses animais preveniu a disfunção cardíaca. A administração de 5α -DHT em animais machos castrados e em fêmeas resultou em piora dos indicadores de função cardíaca após o trauma. (42,43)

O mecanismo pelo qual isso ocorre parece estar relacionado à redução da ação da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) e ao aumento da infiltração leucocitária. Ambos os mecanismos são prevenidos com a administração de 17β -estradiol. (43,44)

3.4. Influência dos hormônios sexuais na sepse após traumatismo

Com a exacerbação da resposta Th2 e declínio da resposta Th1 após o trauma, há aumento da susceptibilidade a infecções, incluindo sepse. Sepse e falência de múltiplos órgãos e tecidos é a principal causa de morbimortalidade após o trauma. (15,39) Estudos com animais submetidos a traumatismo, com posterior indução de sepse mostraram que fêmeas na fase proestro apresentavam menor mortalidade que machos. (28) Foi demonstrado também que a administração de 17β -estradiol foi capaz de prevenir a disfunção imunológica ocasionada pelo trauma seguido de sepse. (32)

Estudos clínicos corroboram os achados experimentais. Metanálise conduzida por Liu et al. (2008) demonstrou que homens apresentavam incidência

aumentada de sepse após traumatismo com RR 1,37 ($p = 0,038$, 95% CI). (3) Outro estudo comparou mulheres e homens internados em unidade de terapia intensiva cirúrgica, e observou que as mulheres apresentaram menor incidência de sepse. (8) Análise de pacientes que sofreram traumatismo, internados em unidade de terapia intensiva, demonstrou que mulheres apresentaram menor incidência de sepse. (45)

Além do prejuízo da função imune decorrente do trauma, ocorre também desregulação de vias metabólicas, levando a hiperglicemia, lipólise e redução da produção energética, com redução da fosforilação oxidativa mitocondrial e menor produção de adenosina tri-fosfato (ATP) (15,39). A composição corporal varia entre os sexos, bem como o metabolismo energético, e isso corrobora com o dimorfismo sexual da resposta ao trauma. (15)

Estudos demonstram que, em condições normais, mulheres oxidam mais lipídios que carboidratos, utilizam menos glicogênio proveniente do músculo esquelético e produzem menos glicose hepática. (15)

O estradiol foi capaz de prevenir a depleção de ATP, a perda de polarização da membrana mitocondrial e a geração de ROS em estudos experimentais. (46) Foi demonstrado também que estradiol e o anti-androgênico flutamida foram capazes de normalizar os níveis de ATP em mitocôndrias de células miocárdicas após trauma, através da ação em receptores estrogênicos mitocondriais (47) Após o trauma, há redução dos receptores estrogênicos mitocondriais tipo beta ($ER\beta$) em animais machos, e a administração de estrogênio ou de agonista do $ER\beta$ normalizou a expressão desses receptores em mitocôndrias de células cardíacas, com aumento da atividade do complexo respiratório mitocondrial tipo IV (MRC IV). (48)

Quanto ao metabolismo dos lipídios, pacientes que sofreram trauma apresentam aumento da lipólise e aumento da concentração sérica de ácidos graxos livre e lipoproteínas de muito baixa densidade. Isso é acompanhado por acúmulo de ácidos graxos intracelulares e redução da oxidação de ácidos graxos. O estrógeno aumenta a atividade de enzimas chave na oxidação lipídica, (49) reduzindo o acúmulo lipídico intracelular e aumentando a produção de ATP. (50)

Hiperglicemia ocorre após o trauma devido a aumento da gliconeogênese hepática, redução da captação periférica de glicose e resistência insulínica. Estudos em animais com sepse mostraram também redução da expressão da proteína transportadora de glicose. O estrógeno modula a sensibilidade à insulina e o

metabolismo da glicose, com regulação da expressão da proteína transportadora de glicose, além de agir diretamente em células beta pancreáticas modulando a secreção de insulina. Como resultado, há aumento da captação periférica de glicose e aumento das reservas de glicogênio em células musculares. (15,51,52)

3.5. Biossíntese dos hormônios sexuais

Os esteroides sexuais são sintetizados a partir do colesterol, que é convertido em pregnenolona por meio da enzima CYP11A1. A pregnenolona, por sua vez, é convertida em progesterona ou em dehidroepiandrosterona (DHEA). O DHEA pode posteriormente ser convertido em andrógenos mais potentes, como a testosterona. A testosterona pode ser transformada em 17β -estradiol pela enzima aromatase ou em di-hidrotestosterona (DHT) pela enzima 5α -redutase (figura 1). (35,41,53)

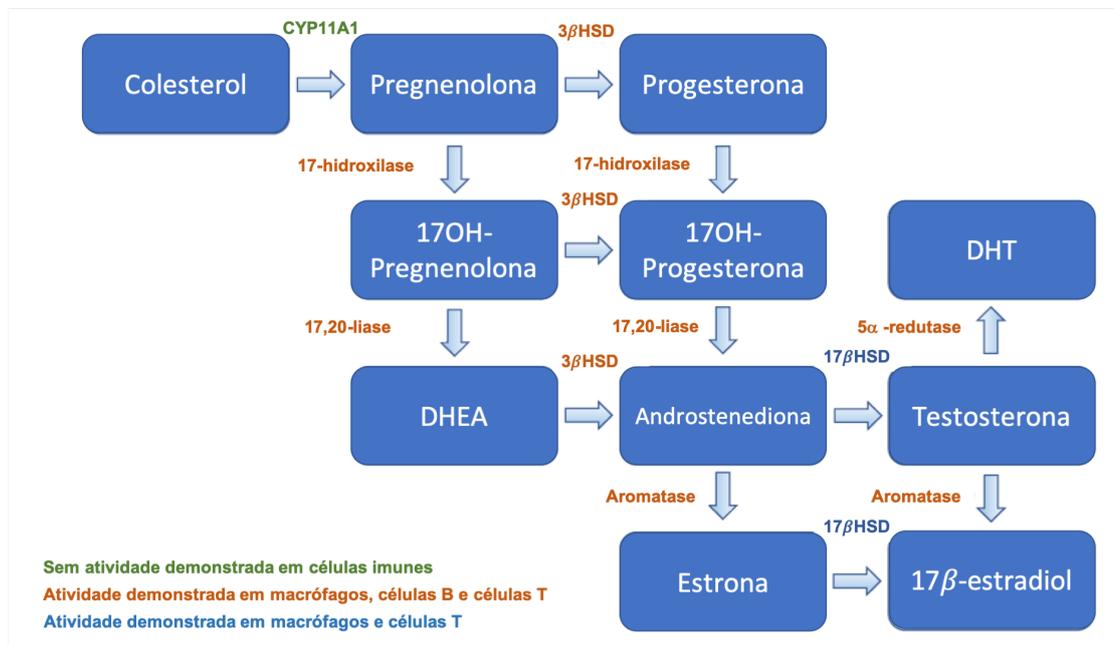
Além dos andrógenos e estrógenos, os precursores esteroides circulam na corrente sanguínea em altas concentrações. O precursor esteroide mais abundante é o sulfato de DHEA (S-DHEA). Esses precursores podem ser convertidos em andrógenos mais potentes ou em estrógenos nos tecidos periféricos, fazendo com que as concentrações periféricas de hormônios sexuais sejam tecido-específicas. (41)

Além da capacidade de converter precursores esteroides em hormônios sexuais, várias células periféricas têm a capacidade de produzir esteroides sexuais *de novo*. Ademais, algumas dessas células apresentam enzimas envolvidas na esteroidogênese que não são encontradas nas gônadas ou adrenais. Esses hormônios produzidos localmente têm importantes funções intrácrinas, autócrinas e parácrinas. (41)

A regulação das enzimas da esteroidogênese presentes nas células imunológicas é influenciada também pelos hormônios sexuais. Linfócitos T de camundongos machos apresentam atividade aumentada da 5α -redutase em conjunto com expressão reduzida da 17β HSD, levando a aumento da disponibilidade de DHT. Em contrapartida, fêmeas na fase proestro apresentam alta expressão da aromatase após traumatismo, e aumento da atividade da 17β HSD. (36) A castração de camundongos machos resultou em inibição da atividade da 5α -redutase e

aumento da atividade oxidativa da 17 β HSD em linfócitos T, causando redução da produção de DHT e aumento do seu catabolismo. Esses achados sugerem que a atividade das enzimas 17 β HSD e 5 α -redutase é regulada em parte pela disponibilidade de testosterona circulante. Além disso, a redução da exposição a DHT fez com que os linfócitos T aumentassem a produção de IL-2 e IL-6 após traumatismo. (54) Esses achados ilustram a complexidade da produção e metabolismo dos hormônios sexuais, e sua interação com a função das células imunológicas.

Figura 1. Biossíntese dos hormônios sexuais a partir do colesterol.



Fonte: Rubinow 2018, adaptado.

3.6. Receptores para hormônios sexuais

Os receptores androgênicos e estrogênicos estão presentes em quase todas as células do organismo, incluindo aquelas do sistema imune. (35) São encontrados tanto no citoplasma quanto no núcleo das células, e ambas classes de hormônios exercem suas ações ativando mecanismos de transcrição nucleares. Porém, alguns estudos sugerem que além das vias genômicas, existem também vias não genômicas envolvidas na ação dos andrógenos e estrógenos. (15)

Estudo experimentais evidenciaram que a administração de 17β -estradiol ou de seu agonista em animais após trauma preveniu a elevação das citocinas TNF- α , IL-6 e IL-10. (55) O uso de flutamida está associado a melhora da função imune e cardiovascular e diminuição da infiltração linfocitária intestinal após o trauma. (47,56)

Com relação ao efeito não genômico dos andrógenos, há elevação da concentração intracelular de Ca^{2+} em linfócitos T e macrófagos. O efeito fisiológico da via não genômica não está totalmente elucidado, porém aparentemente contribui com a regulação da atividade de transcrição do receptor androgênico. (15)

Os efeitos não genômicos dos estrógenos estão relacionado com a regulação de vários processos celulares, como proliferação, sobrevivência, apoptose e diferentes funções em tipos celulares distintos. (15,35)

4. MÉTODO

Trata-se de coorte prospectiva na qual foram incluídos pacientes do sexo masculino submetidos a tratamento cirúrgico de malignidades dos aparelhos digestivo e do gênito-urinário no Hospital Universitário de Brasília, no período de janeiro de 2018 a outubro de 2019. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

Critérios de inclusão:

- a) sexo masculino;
- b) idade acima de 18 anos;
- c) internados no Hospital Universitário de Brasília para tratamento cirúrgico eletivo de neoplasias do aparelho digestivo (esôfago, estômago, fígado, vias biliares, pâncreas, cólon e reto) e do aparelho gênito-urinário (rim, ureter e pelve renal, bexiga e próstata).

Critérios de exclusão

- a) pacientes com disfunção hepática;
- b) uso de bloqueadores da enzima 5 alfa redutase;
- c) vigência de tratamento quimioterápico ou quimioterapia neoadjuvante;
- d) insuficiência renal dialítica;
- e) uso crônico de opióides.

No momento da admissão hospitalar, os pacientes elegíveis foram convidados a participar do estudo e informados sobre os propósitos da pesquisa. Aqueles que concordaram em participar assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice 1).

Durante a internação, previamente ao tratamento cirúrgico, foram coletadas as amostras de sangue para dosagem de testosterona total. As amostras foram colhidas no dia da operação, no período matutino, obtidas de sangue periférico, acondicionadas em frascos apropriados e encaminhadas ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Brasília.

Nos 30 dias subsequentes à operação foram registradas as complicações pós-operatórias que porventura tenham ocorrido. Foi registrado também o tempo total de internação hospitalar após a operação, bem como a necessidade de readmissão hospitalar.

As complicações pós-operatórias foram classificadas de acordo com dois sistemas: graduação de Clavien-Dindo (tabela 1) (57,58) e *Comprehensive Complication Index*. (59–61)

A graduação de Clavien-Dindo é baseada no tipo de terapia necessária para tratar as complicações pós-operatórias. Foi concebida para eliminar a interpretação subjetiva de eventos adversos graves. É constituída por cinco grupos (I a V) e quatro subgrupos (IIIa, IIIb, IVa e IVb). (57,58) É uma escala ordinal, e a classificação é realizada de acordo com o evento mais grave.

Tabela 1. Classificação de Clavien-Dindo.

Grau	Definição
I	Qualquer desvio do curso pós-operatório normal, sem a necessidade de tratamento farmacológico ou de intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica. Terapias permitidas: drogas como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos; e fisioterapia. Também inclui infecções de sítio cirúrgico tratadas à beira do leito.
II	Necessidade de tratamento farmacológico com drogas não permitidas para a classificação Grau I. Inclui transfusão de sangue e derivados e nutrição parenteral.
III	Necessidade de tratamento cirúrgico, endoscópico ou radiológico.
- IIIa	Intervenção sem necessidade de anestesia geral.
- IIIb	Intervenção sob anestesia geral.
IV	Complicações que trazem risco à vida (incluindo complicações do sistema nervoso central)* necessitando internação em unidade de terapia intensiva.
- IVa	Disfunção de um único órgão (incluindo necessidade de diálise).
- IVb	Disfunção de múltiplos órgãos.
V	Óbito.

* hemorragia cerebral, acidente vascular agudo isquêmico, hemorragia subaracnóidea, excluindo-se ataque isquêmico transitório. Fonte: Dindo 2004, adaptado.

O CCI, por sua vez, é baseado na classificação de Clavien-Dindo e leva em consideração todas as complicações apresentadas por um determinado paciente no período pós-operatório. É calculado a partir de fórmula matemática na qual é atribuído um peso a cada evento, de acordo com sua gravidade (anexo 1). O índice varia entre 0 (nenhuma complicação) e 100 (óbito). (60) O cálculo do CCI foi realizado com auxílio de calculadora disponível em <https://www.assessurgery.com>.

Foi considerada normal a dosagem de testosterona acima de 350 ng/dL.

(14)

Utilizou-se como variável dependente a presença de complicações cirúrgicas. As variáveis independentes foram:

- a) tempo operatório (≤ 240 minutos; > 240 minutos);
- b) idade (< 60 anos e ≥ 60 anos);
- c) nível sérico de testosterona (≤ 350 ng/dL; > 350 ng/dL);
- d) presença de comorbidades (não; sim);
- e) transfusão sanguínea intra-operatória (não; sim) e
- f) tabagismo (não fumante; fumante ou ex-fumante).

A análise estatística das complicações classificadas de acordo com Clavien-Dindo consistiu na obtenção de frequências das variáveis de interesse; obtenção das prevalências das características das variáveis em estudo associadas à presença de complicações cirúrgicas; análise bivariada, empregando como medida de efeito a razão de prevalência e seus respectivos intervalos de confiança; análise de regressão de Poisson múltipla com variância robusta.

A análise deu-se em duas etapas: bivariada e múltipla. Em ambas, razões de prevalência e seus respectivos intervalos de 95% de confiança foram calculados empregando-se regressão de Poisson com variância robusta. A regressão de Poisson foi utilizada devido a fornecer melhor estimativa das razões de prevalência, que por sua vez representam de forma mais significativas as medidas de efeito para estudos transversais. (62)

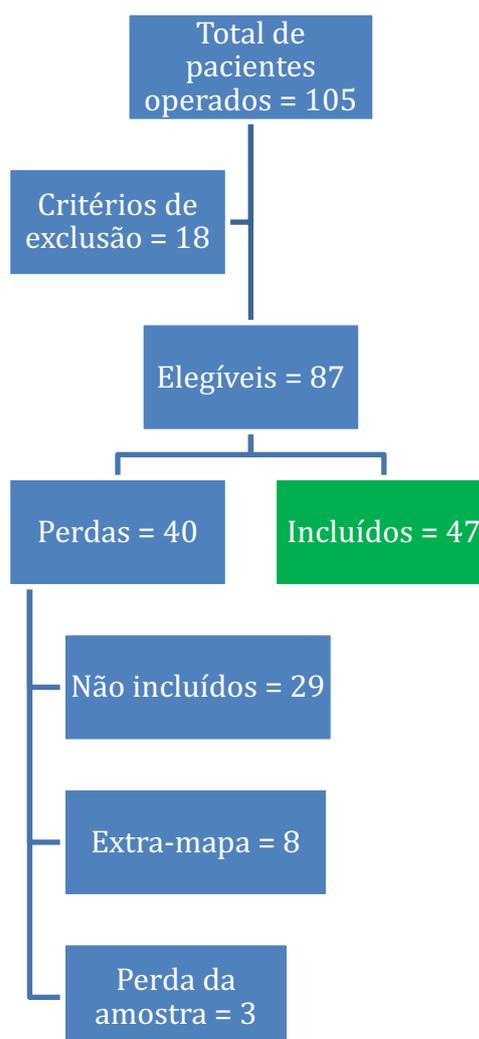
Para a análise das complicações de acordo com o CCI, foi empregado modelo regressão linear múltiplo utilizando-se como variável dependente o CCI e variáveis clínicas e epidemiológicas como variáveis independentes. Os resultados foram expressos em coeficientes de correlação parcial de Spearman.

Considerou-se significativo $p < 0,05$. As análises foram conduzidas pelo aplicativo SAS 9.4.

5. RESULTADOS

Do total de 105 pacientes operados eletivamente para tratamento de câncer dos aparelhos digestivo e gênito-urinário no HUB entre janeiro de 2018 e outubro de 2019, 47 pacientes foram incluídos no estudo (figura 2). Dezoito indivíduos apresentavam algum critério de exclusão. Quarenta indivíduos, apesar de cumprirem os critérios de inclusão, não foram incluídos no estudo: oito por terem tido a operação agendada na véspera; três por perda das amostras de sangue, outros 40 por motivos diversos.

Figura 2. Fluxograma de inclusão dos sujeitos na amostra.



A idade variou de 24 a 84 anos. A mediana da idade foi 61 anos, sendo que 53,19% dos pacientes tinham 60 anos ou mais.

O nível sérico de testosterona variou de 108,4 ng/dL a 834,9 ng/dL. Vinte e nove pacientes (61,7%) apresentavam níveis normais de testosterona.

Vinte e seis pacientes (55,31%) apresentavam uma ou mais comorbidades. Quinze pacientes (31,91%) tinham histórico de tabagismo (atual ou prévio). As frequências estão ilustradas na tabela 2.

Tabela 2. Frequências das variáveis.

Variáveis	Frequência (n = 47)
Tempo Operatório (minutos)	
≤ 240	21
> 240	26
Transfusão Sanguínea	
Não	35
Sim	12
Idade (anos)	
< 60	22
≥ 60	25
Comorbidades	
Não	21
Sim	26
Tabagismo	
Não tabagistas	32
Atual ou prévio	15
Testosterona sérica (ng/dL)	
≤ 350	18
> 350	29

Com relação ao tempo operatório, o mesmo variou de 135 a 470 minutos, com mediana 250 minutos.

O diagnóstico pré-operatório mais frequente foi o de câncer de próstata, com 25 pacientes (53,19%) (tabela 3).

Tabela 3. Frequências dos diagnósticos.

Diagnóstico	Frequência	Porcentagem
Câncer de próstata	25	53,19
Câncer de cólon	6	12,77
Câncer de estômago	5	10,64
Câncer de rim	5	10,64
Câncer de reto	4	8,51
Câncer de bexiga	1	2,13
Câncer de esôfago	1	2,13

No total, 14 pacientes apresentaram alguma complicação pós-operatória (tabela 4), que foram classificadas como graus I, II ou IIIb segundo os critérios de Clavien-Dindo (tabela 5). Trinta e três pacientes não tiveram complicações.

Tabela 4. Frequências das complicações pós-operatórias.

Complicação	Frequência
Readmissão	6
Íleo paralítico	4
Reoperação	3
Distúrbios hidroeletrólíticos	3
Queda da hemoglobina	2
Hemotransfusão	2
Diarreia	1
Edema de bolsa testicular	1
Eventração	1
Abdome agudo obstrutivo	1
Pneumonia	1
Nutrição parenteral total	1
Infecção do trato urinário	1
Retenção urinária aguda	1
Estenose de anastomose entérica	1
Sem complicações	33

Tabela 5. Prevalência da ocorrência de complicações cirúrgicas Clavien-Dindo conforme variáveis estudadas.

Variáveis	Frequência (n = 47)	Prevalência de complicações cirúrgicas	IC 95 %
Tempo operatório			
≤ 240	21	14,29	0,00; 29,82
> 240	26	42,31	22,59; 62,02
Transfusão sanguínea			
Não	35	31,43	15,46; 47,39
Sim	12	25,00	0,00; 50,43
Idade			
< 60	22	22,73	4,55; 40,91
≥ 60	25	36,00	16,47; 55,53
Comorbidades			
Não	21	33,33	12,40; 54,26
Sim	26	26,92	9,22; 44,62
Tabagismo			
Não fumante	32	18,75	4,71; 32,79
Fumante ou ex-fumante	15	53,33	27,12; 79,54
Testosterona			
≤ 350	18	22,22	2,28; 42,16
> 350	29	34,48	16,52; 52,44

A análise da prevalência de complicações de acordo com a classificação de Clavien-Dindo segundo o ajuste do modelo de regressão de Poisson mostrou que apenas as variáveis tempo operatório e tabagismo apresentaram associação significativa com a ocorrência de complicações cirúrgicas. Pacientes cujas operações tiveram duração superior a 240 minutos apresentam prevalência de ocorrência de complicações cirúrgicas 4,09 vezes maior do que aqueles com tempo operatório igual ou inferior a 240 minutos.

Pacientes que eram tabagistas apresentam prevalência de ocorrência de complicações cirúrgicas 3,16 vezes maior do que aqueles que nunca fumaram.

Pacientes com níveis de testosterona maiores que 350 ng/dL não diferem significativamente com relação à prevalência de ocorrência de complicações cirúrgicas daqueles com níveis de testosterona inferiores a 350 ng/dL ($p = 0,1943$). Para as demais variáveis (idade, hemotransfusão e comorbidades) não houve

diferença estatisticamente significativa na prevalência de ocorrência de complicações. Os dados estão expostos na tabela 6.

Tabela 6. Distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalência bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95% de confiança.

Variáveis	RP bruta		RP ajustada	
	RP (IC 95 %)	Valor de p	RP (IC 95%)	Valor de p
Tempo operatório		0,0619		0,0067
≤ 240	1	-	1	-
> 240	2,96 (0,95; 9,26)	0,0619	4,09 (1,48; 11,30)	0,0067
Transfusão sanguínea		0,6822		0,6611
Não	1,26 (0,42; 3,76)	0,6822	0,75 (0,21; 2,72)	0,6611
Sim	1	-	1	-
Idade		0,3329		0,7345
< 60	1	-	1	-
≥ 60	1,58 (0,62; 4,02)	0,3329	1,14 (0,53; 2,47)	0,7345
Comorbidades		0,6326		0,7815
Não	1,24 (0,52; 2,97)	0,6326	1,12 (0,49; 2,57)	0,7815
Sim	1	-	1	-
Tabagismo		0,0176		0,0395
Não fumante	1	-	1	-
Fumante ou ex-fumante	2,84 (1,20; 6,74)	0,0176	3,16 (1,06; 9,45)	0,0395
Testosterona		0,3888		0,1943
≤ 350	1	-	1	-
> 350	1,55 (0,57; 4,21)	0,3888	1,87 (0,73; 4,81)	-

A análise das complicações de acordo com o CCI deu-se por modelo de regressão linear múltiplo. Observou-se que existe correlação positiva e estatisticamente significativa entre a variável tempo operatório e o CCI, tanto bruta quanto ajustada. Ou seja, quanto maior o tempo operatório maior o CCI. A correlação bruta entre tempo operatório e CCI, desconsiderando as outras variáveis, foi igual a 0,42 ($p = 0,0026$). Considerando-se o efeito das outras variáveis, a correlação parcial foi igual a 0,43 ($p = 0,0039$).

Foi demonstrado também a existência de correlação positiva e estatisticamente significativa entre tabagismo e o CCI, tanto bruta quanto ajustada. Pacientes tabagistas apresentam CCI mais elevado. A correlação bruta entre tabagismo e CCI, desconsiderando as outras variáveis, foi igual a 0,40 ($p = 0,0053$).

Considerando-se o efeito das outras variáveis que permaneceram no modelo de regressão linear múltiplo, a correlação foi igual a 0,32 ($p = 0,0412$).

Não foi observada correlação significativa entre a testosterona e o CCI tanto bruta quanto ajustada ($p = 0,7103$ e $p = 0,4265$, respectivamente).

Não houve correlação significativa entre as outras variáveis e o CCI. Os dados estão expostos na tabela 7.

Tabela 7. Coeficientes de correlação de Spearman e Parcial de Spearman do CCI com as variáveis clínicas e epidemiológicas resultantes do ajuste do modelo de regressão linear múltiplo.

Variáveis	Coeficiente de correlação de Spearman e IC 95%	Valor de p	Coeficiente de correlação parcial de Spearman e IC 95 %	Valor de p
Tempo operatório	0,42 (0,15; 0,63)	0,0026	0,43 (0,14; 0,65)	0,0039
Transfusão sanguínea	-0,05 (-0,33; 0,24)	0,7452	0,05 (-0,25; 0,35)	0,7312
Idade	0,16 (-0,13; 0,43)	0,2685	0,11 (-0,20; 0,40)	0,4773
Comorbidades	-0,05 (-0,33; 0,24)	0,7559	-0,10 (-0,38; 0,21)	0,5380
Tabagismo	0,40 (0,12; 0,61)	0,0053	0,32 (0,01; 0,56)	0,0412
Testosterona	0,05 (-0,24; 0,34)	0,7103	0,13 (-0,19; 0,41)	0,4265

6. DISCUSSÃO

É estimado que o nível sérico de testosterona em homens com 40 anos ou mais apresente declínio na taxa de 1% a 2% ao ano, o que pode levar à deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM). Diferentemente do que ocorre com mulheres após a menopausa, em homens a taxa de declínio da produção hormonal e os sintomas decorrentes são muito variáveis entre os indivíduos. (14)

DAEM é uma síndrome clínica causada por deficiência androgênica que prejudica o funcionamento de múltiplos órgãos e impacta negativamente a qualidade de vida. (63) É considerado hipogonadismo tanto primário quanto secundário, pois a capacidade endócrina dos testículos e da hipófise está alterada. (64)

Há divergência na literatura sobre o valor de corte a ser adotado para o diagnóstico de DAEM, estudos apontam valores desde 200 ng/dL até 350 ng/dL. (14,64) No presente estudo, foi adotado o valor de corte de 350 ng/dL.

A prevalência de testosterona abaixo de 350 ng/dL na amostra estudada foi de 38,3%, sendo que naqueles pacientes com 60 anos ou mais a prevalência foi de 28%. O dado é compatível com o resultado na literatura, que mostra que 26% dos homens acima de 60 anos e 50% daqueles com 80 anos ou mais apresentam níveis de testosterona abaixo do normal. (65,66)

O presente estudo não demonstrou influência do nível de testosterona sérica na morbidade pós-operatória de pacientes com câncer. Não houve correlação entre a concentração de testosterona e a prevalência de complicações pós-operatórias, tanto pela classificação de Clavien-Dindo quanto pela classificação CCI.

Grande número de estudos experimentais evidenciam que a concentração dos hormônios sexuais apresenta papel importante na resposta patológica ao trauma, modulando a liberação de citocinas pelas células do sistema imune.

Wang et al. (2017) demonstraram que a castração prévia de cães submetidos a ressecção transuretral da próstata resultou em aceleração da cicatrização da uretra prostática. Além disso, a castração resultou em menor

liberação de TNF- α , IL-6 e IL-12, e maiores níveis de IL-10 e TGF- β , diminuindo a resposta inflamatória. (67)

Hofer et al. (2015) já haviam demonstrado que a suplementação de testosterona em ratos aumentava a resposta inflamatória e prolongava a fase de cicatrização. (13) Kan et al. (2008), em modelo experimental de trauma-hemorragia, verificaram que a administração de flutamida após o evento teve efeito protetor contra lesão hepática, por redução da inflamação, do estresse celular oxidativo e da apoptose de hepatócitos. Além disso, a flutamida reduziu o pico de liberação de IL-6 e TNF- α . (56) Outro estudo (Samy et al. 2001) demonstrou que linfócitos T de animais machos submetidos a trauma-hemorragia apresentavam atividade aumentada da enzima 5 α -redutase, além de menor taxa de catabolismo do hormônio DHT. Os autores consideraram esse um fator chave no prejuízo da função linfocitária após traumatismo em animais machos. (36) Em trabalho subsequente, o mesmo grupo de autores verificou que camundongos castrados apresentavam maior liberação de IL-2 e IL-6 que animais não castrados, após trauma-hemorragia, concluindo que o possível motivo a imunossupressão em machos após traumatismo seria o aumento da síntese e o declínio do catabolismo do hormônio DHT. (54)

Choudry et al. (2007), em artigo de revisão, registraram que a resposta imune ao trauma-hemorragia em animais machos inclui: redução da liberação de IL-1 e IL-6 pelos macrófagos esplênicos e peritoneais; redução da apresentação de antígenos pelos macrófagos; diminuição da proliferação de células T e da liberação de IL-2 e interferon- γ por esses linfócitos; aumento de liberação de IL-10 pelos linfócitos T. Essas alterações foram prevenidas por meio da castração dos animais ou pela administração de flutamida. (38)

Essas evidências indicam que não o sexo em si, mas a concentração dos andrógenos estaria implicada na modulação da resposta imune após o traumatismo, com inibição da imunidade mediada por células e aumento da incidência de complicações infecciosas. Além disso, há associação entre a supressão dos linfócitos T pelos andrógenos e aumento de susceptibilidade a sepse e falência de múltiplos órgãos e tecidos após trauma. (30,34–39)

Entretanto, em relação aos estudos clínicos, há certa variabilidade nos resultados.

Trabalho realizado por Amory et al. (2002) verificou que a reposição de doses suprafisiológicas de testosterona em homens submetidos a artroplastia de quadril melhorou o resultado funcional durante a internação, porém sem afetar significativamente o tempo total de internação. (68) Pourmand et al. (2008) demonstraram que o uso de doses suprafisiológicas de andrógenos em homens idosos no período pré-operatório de prostatectomia aberta melhorou sintomas de morbidade precoce. (69) Estudo de Shoskes et al. (2014) que analisou morbimortalidade pós-operatória em pacientes submetidos a transplante renal identificou que aqueles com testosterona abaixo de 200 ng/dL apresentaram menor sobrevida e maior chance de perda do enxerto. (70)

Schoeneberg et al. (2013) acompanharam 962 pacientes internados em unidade de terapia intensiva devido a traumatismo grave, e verificaram que mulheres eram mais propensas que homens a morrer dentro das primeiras 24 horas de internação. Porém, durante internação prolongada, a mortalidade feminina foi menor devido à menor incidência de sepse. Não houve diferença significativa na taxa de mortalidade entre o sexos. (45) Sah et al. (2009), ao estudarem homens e mulheres submetidos a operações para tratamento de doenças gastrintestinais, verificaram que a taxa de complicações pós-operatórias foi significativamente mais alta em mulheres. Ademais, a média da concentração de testosterona foi mais baixa naqueles pacientes que apresentaram alguma complicação (tanto homens quanto mulheres). (71) Outro estudo do mesmo grupo avaliou pacientes de ambos os sexos submetidos ao tratamento cirúrgico de câncer gástrico. O trabalho concluiu que sexo feminino foi fator de risco independente para complicações pós-operatórias. Além disso, mulheres apresentaram maior tempo de internação hospitalar e complicações mais graves que homens. (72)

Outros estudos clínicos, no entanto, corroboram os achados dos estudos experimentais. Scheingraber et al. (2005), ao avaliarem pacientes submetidos a cirurgias abdominais, verificaram que testosterona sérica aferida tanto em homens quanto em mulheres estava indiretamente relacionada à secreção de IL-8, citocina que estimula a diferenciação de linfócitos Th0 em Th1. (73) Zhu et al. (2017) analisaram dados de pacientes vítimas de traumatismo grave internadas em unidade de terapia intensiva, e observaram que homens apresentavam maior mortalidade. Quando comparados por idade, apenas as mulheres com 45 anos ou menos apresentaram menor mortalidade que homens na mesma faixa etária. Além

disso, o estudo também demonstrou que homens apresentaram maior risco de desenvolvimento de complicações potencialmente graves, como pneumonia, síndrome do desconforto respiratório do adulto, insuficiência renal aguda, tromboembolismo pulmonar e abscesso intra-abdominal. (74) Gee et al. (2008) verificaram que, em pacientes vítimas de traumatismo, a concentração de testosterona se correlacionou positivamente com ocorrência de síndrome do desconforto respiratório do adulto e com a taxa de óbito. (4)

Uma possível explicação para a divergência entre os estudos experimentais e os clínicos é a grande heterogeneidade das variáveis estudadas nos trabalhos clínicos. A fase do ciclo menstrual em que se encontram as pacientes do sexo feminino no momento da análise interfere no nível de hormônios sexuais circulantes. O mesmo ocorre com a idade, mulheres após a menopausa apresentam níveis de estrógeno mais baixos. Apesar das divergências entre os estudos clínicos, está claro que há dimorfismo sexual na resposta ao trauma, e que o mesmo está associado à concentração dos hormônios sexuais.

O estudo em questão apresenta limitações, sobretudo, relacionadas ao número de pacientes incluídos.

Até o nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro a verificar a relação entre a concentração sérica de testosterona total e a morbidade operatória de homens com câncer. Apesar de não ter sido observada existência de tal relação, o estudo abre caminho para a pesquisa do papel de outros hormônios sexuais como marcadores de morbidade pós-operatória.

7. CONCLUSÃO

Consideradas as condições em que o trabalho foi realizado, e com base nos resultados, o nível sérico pré-operatório de testosterona não se correlacionou com a morbidade operatória em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de neoplasias malignas do aparelho digestivo e gênito-urinário.

8. REFERÊNCIAS

1. Sabiston DC, Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 20th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
2. Bösch F, Angele MK, Chaudry IH. Gender differences in trauma, shock and sepsis. *Mil Med Res* [Internet]. 2018 Dec [cited 2019 May 16];5(1). Available from: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-018-0182-5>
3. Liu T, Xie J, Yang F, Chen J, Li Z, Yi C, et al. The influence of sex on outcomes in trauma patients: a meta-analysis. *Am J Surg*. 2015 Nov;210(5):911–21.
4. Gee AC, Sawai RS, Differding J, Muller P, Underwood S, Schreiber MA. The influence of sex hormones on coagulation and inflammation in the trauma patient. *Shock* Augusta Ga. 2008 Mar;29(3):334–41.
5. Offner PJ, Moore EE, Biffl WL. Male gender is a risk factor for major infections after surgery. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1999 Sep;134(9):935–8; discussion 938-940.
6. Majetschak M, Christensen B, Obertacke U, Waydhas C, Schindler AE, Nast-Kolb D, et al. Sex differences in posttraumatic cytokine release of endotoxin-stimulated whole blood: relationship to the development of severe sepsis. *J Trauma*. 2000 May;48(5):832–9; discussion 839-840.
7. Sperry JL, Minei JP. Gender dimorphism following injury: making the connection from bench to bedside. *J Leukoc Biol*. 2008 Mar;83(3):499–506.
8. Wichmann MW, Inthorn D, Andress H-J, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med*. 2000 Mar 9;26(2):167–72.
9. Angele MK, Chaudry IH. Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches. *Langenbecks Arch Surg*. 2005 Aug;390(4):333–41.

10. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of Circadian Rhythmicity in Blood Testosterone Levels with Aging in Normal Men*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Jun;56(6):1278–81.
11. Ashcroft GS, Mills SJ. Androgen receptor–mediated inhibition of cutaneous wound healing. *J Clin Invest.* 2002 Sep 1;110(5):615–24.
12. Engeland CG, Sabzehei B, Marucha PT. Sex hormones and mucosal wound healing. *Brain Behav Immun.* 2009 Jul;23(5):629–35.
13. Hofer MD, Cheng EY, Bury MI, Xu W, Hong SJ, Kaplan WE, et al. Androgen Supplementation in Rats Increases the Inflammatory Response and Prolongs Urethral Healing. *Urology.* 2015 Mar;85(3):691–7.
14. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peter CA. *Campbell-Walsh Urology, Eleventh Edition.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
15. Hsieh Y-C, Frink M, Choudhry MA, Bland KI, Chaudry IH. Metabolic modulators following trauma sepsis: sex hormones. *Crit Care Med.* 2007 Sep;35(9 Suppl):S621-629.
16. Lord JM, Midwinter MJ, Chen Y-F, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *The Lancet.* 2014 Oct;384(9952):1455–65.
17. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Oct;73(4):801–8.
18. Spolarics Z, Siddiqi M, Siegel JH, Garcia ZC, Stein DS, Denny T, et al. Depressed interleukin-12-producing activity by monocytes correlates with adverse clinical course and a shift toward Th2-type lymphocyte pattern in severely injured male trauma patients: *Crit Care Med.* 2003 Jun;31(6):1722–9.
19. O’Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF, Chin DHL, Mannick JA, Rodrick ML. Major Injury Leads to Predominance of the T Helper-2 Lymphocyte Phenotype and Diminished Interleukin-12 Production Associated with Decreased Resistance to Infection: *Ann Surg.* 1995 Oct;222(4):482–92.

20. Volpin G, Cohen M, Assaf M, Meir T, Katz R, Pollack S. Cytokine Levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGF β) as Potential Biomarkers of Systemic Inflammatory Response in Trauma Patients. *Int Orthop*. 2014 Jun;38(6):1303–9.
21. Kirchhoff C, Biberthaler P, Mutschler WE, Faist E, Jochum M, Zedler S. Early down-regulation of the pro-inflammatory potential of monocytes is correlated to organ dysfunction in patients after severe multiple injury: a cohort study. *Crit Care*. 2009;13(3):R88.
22. DeLong WG, Born CT. Cytokines in Patients with Polytrauma: *Clin Orthop*. 2004 May;422:57–65.
23. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Jun;1024(1):138–46.
24. Franchimont D, Galon J, Gadina M, Visconti R, Zhou Y-J, Aringer M, et al. Inhibition of Th1 Immune Response by Glucocorticoids: Dexamethasone Selectively Inhibits IL-12-Induced Stat4 Phosphorylation in T Lymphocytes. *mac*. 2000 Feb 15;164(4):1768–74.
25. MacConmara MP, Maung AA, Fujimi S, McKenna AM, Delisle A, Lapchak PH, et al. Increased CD4⁺ CD25⁺ T Regulatory Cell Activity in Trauma Patients Depresses Protective Th1 Immunity: *Trans Meet Am Surg Assoc*. 2006;124:179–88.
26. Karagiannidis C, Akdis M, Holopainen P, Woolley NJ, Hense G, Rückert B, et al. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Dec;114(6):1425–33.
27. Makarenkova VP, Bansal V, Matta BM, Perez LA, Ochoa JB. CD11b⁺ /Gr-1⁺ Myeloid Suppressor Cells Cause T Cell Dysfunction after Traumatic Stress. *J Immunol*. 2006 Feb 15;176(4):2085–94.
28. Torres MB, Trentzsch H, Stewart D, Mooney ML, Fuentes JM, Saad DF, et al. Protection from lethal endotoxic shock after testosterone depletion is linked to chromosome X: *Shock*. 2005 Oct;24(4):318–23.

29. Şener G, Arbak S, Kurtaran P, Gedik N, Yeğen BÇ. Estrogen Protects the Liver and Intestines Against Sepsis-Induced Injury in Rats. *J Surg Res.* 2005 Sep;128(1):70–8.
30. Schneider CP, Nickel EA, Samy TS, Schwacha MG, Cioffi WG, Bland KI, et al. The aromatase inhibitor, 4-hydroxyandrostenedione, restores immune responses following trauma-hemorrhage in males and decreases mortality from subsequent sepsis. *Shock Augusta Ga.* 2000 Sep;14(3):347–53.
31. Ongaro L, Castrogiovanni D, Giovambattista A, Gaillard RC, Spinedi E. Enhanced proinflammatory cytokine response to bacterial lipopolysaccharide in the adult male rat after either neonatal or prepubertal ablation of biological testosterone activity. *Neuroimmunomodulation.* 2011;18(4):254–60.
32. Dienstknecht T, Schwacha MG, Kang SC, Rue LW, Bland KI, Chaudry IH. Sex steroid-mediated regulation of macrophage/monocyte function in a two-hit model of trauma-hemorrhage and sepsis. *Cytokine.* 2004 Feb 7;25(3):110–8.
33. Brechenmacher SA, Bruns CJ, Van den Engel NK, Angele P, Loehe F, Jauch K-W, et al. Influence of surgical trauma on the mRNA expression of sex hormone receptors in PBMCs in male and female patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Nov;393(6):871–6.
34. Angele MK, Knöferl MW, Schwacha MG, Ayala A, Cioffi WG, Bland KI, et al. Sex steroids regulate pro- and anti-inflammatory cytokine release by macrophages after trauma-hemorrhage. *Am J Physiol.* 1999;277(1):C35-42.
35. Welsh CJ, Meagher MW, Sternberg EM. *Neural and Neuroendocrine Mechanisms in Host Defense and Autoimmunity.* Boston, MA: Springer Science+Business Media, LLC; 2006.
36. Samy TS, Knöferl MW, Zheng R, Schwacha MG, Bland KI, Chaudry IH. Divergent immune responses in male and female mice after trauma-hemorrhage: dimorphic alterations in T lymphocyte steroidogenic enzyme activities. *Endocrinology.* 2001 Aug;142(8):3519–29.

37. Wichmann MW, Zellweger R, DeMaso CM, Ayala A, Chaudry IH. Enhanced immune responses in females, as opposed to decreased responses in males following haemorrhagic shock and resuscitation. *Cytokine*. 1996 Nov;8(11):853–63.
38. Choudhry MA, Bland KI, Chaudry IH. Trauma and immune response--effect of gender differences. *Injury*. 2007 Dec;38(12):1382–91.
39. Kolte A, König R. Temporal progression of gene regulation of peripheral white blood cells explains gender dimorphism of critically ill patients after trauma. *Mol Med*. 2019 Dec;25(1):19.
40. Chaudry IH, Samy TSA, Schwacha MG, Wang P, Rue LW, Bland KI. Endocrine targets in experimental shock. *J Trauma*. 2003 May;54(5 Suppl):S118-125.
41. Rubinow KB. An intracrine view of sex steroids, immunity, and metabolic regulation. *Mol Metab*. 2018 Sep;15:92–103.
42. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):12–9.
43. Albertsmeier M, Pratschke S, Chaudry I, Angele MK. Gender-Specific Effects on Immune Response and Cardiac Function after Trauma Hemorrhage and Sepsis. *Viszeralmedizin*. 2014 Apr;30(2):91–6.
44. Wang P, Ba ZF, Burkhardt J, Chaudry IH. Trauma-hemorrhage and resuscitation in the mouse: effects on cardiac output and organ blood flow. *Am J Physiol*. 1993 Apr;264(4 Pt 2):H1166-1173.
45. Schoeneberg C, Kauther M, Hussmann B, Keitel J, Schmitz D, Lendemans S. Gender-specific differences in severely injured patients between 2002 and 2011: data analysis with matched-pair analysis. *Crit Care*. 2013;17(6):R277.
46. Wang J, Green PS, Simpkins JW. Estradiol protects against ATP depletion, mitochondrial membrane potential decline and the generation of reactive oxygen species induced by 3-nitropropionic acid in SK-N-SH human neuroblastoma cells. *J Neurochem*. 2001 May;77(3):804–11.

47. Hsieh Y-C, Yang S, Choudhry MA, Yu H-P, Rue LW, Bland KI, et al. PGC-1 upregulation via estrogen receptors: a common mechanism of salutary effects of estrogen and flutamide on heart function after trauma-hemorrhage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Dec;289(6):H2665-2672.
48. Hsieh Y-C, Yu H-P, Suzuki T, Choudhry MA, Schwacha MG, Bland KI, et al. Upregulation of mitochondrial respiratory complex IV by estrogen receptor-beta is critical for inhibiting mitochondrial apoptotic signaling and restoring cardiac functions following trauma-hemorrhage. *J Mol Cell Cardiol*. 2006 Sep;41(3):511-21.
49. Campbell SE, Febbraio MA. Effect of ovarian hormones on mitochondrial enzyme activity in the fat oxidation pathway of skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Oct;281(4):E803-808.
50. Hsieh Y-C, Choudhry MA, Yu H-P, Shimizu T, Yang S, Suzuki T, et al. Inhibition of cardiac PGC-1alpha expression abolishes ERbeta agonist-mediated cardioprotection following trauma-hemorrhage. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2006 Jun;20(8):1109-17.
51. Campbell SE, Febbraio MA. Effect of the ovarian hormones on GLUT4 expression and contraction-stimulated glucose uptake. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002 May;282(5):E1139-1146.
52. Barros RPA, Machado UF, Warner M, Gustafsson J-A. Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ERbeta and ERalpha. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jan 31;103(5):1605-8.
53. Oberbeck R, Kobbe P. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a steroid with multiple effects. Is there any possible option in the treatment of critical illness? *Curr Med Chem*. 2010;17(11):1039-47.
54. Zheng R, Samy TSA, Schneider CP, Rue LW, Bland KI, Chaudry IH. Decreased 5 α -dihydrotestosterone catabolism suppresses T lymphocyte functions in males after trauma-hemorrhage. *Am J Physiol-Cell Physiol*. 2002 Jun 1;282(6):C1332-8.

55. Hildebrand F, Hubbard WJ, Choudhry MA, Thobe BM, Pape H-C, Chaudry IH. Are the protective effects of 17beta-estradiol on splenic macrophages and splenocytes after trauma-hemorrhage mediated via estrogen-receptor (ER)-alpha or ER-beta? *J Leukoc Biol.* 2006 Jun;79(6):1173–80.
56. Kan W-H, Hsieh C-H, Schwacha MG, Choudhry MA, Raju R, Bland KI, et al. Flutamide protects against trauma-hemorrhage-induced liver injury via attenuation of the inflammatory response, oxidative stress, and apoptosis. *J Appl Physiol.* 2008 Aug;105(2):595–602.
57. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205–13.
58. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187–96.
59. Kim T-H, Suh Y-S, Huh Y-J, Son Y-G, Park J-H, Yang J-Y, et al. The comprehensive complication index (CCI) is a more sensitive complication index than the conventional Clavien–Dindo classification in radical gastric cancer surgery. *Gastric Cancer.* 2018 Jan;21(1):171–81.
60. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien P-A. The Comprehensive Complication Index: A Novel Continuous Scale to Measure Surgical Morbidity. *Ann Surg.* 2013 Jul;258(1):1–7.
61. Slankamenac K, Nederlof N, Pessaux P, de Jonge J, Wijnhoven BPL, Breitenstein S, et al. The Comprehensive Complication Index: A Novel and More Sensitive Endpoint for Assessing Outcome and Reducing Sample Size in Randomized Controlled Trials. *Ann Surg.* 2014 Nov;260(5):757–63.
62. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol.* 2003 Dec;3(1):21.

63. Dohle GR, Arvrer S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2018. In: European Association of Urology Guidelines 2018 Edition [Internet]. 978-94-92671-01-1: European Association of Urology Guidelines Office; 2018. Available from: <http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>
64. Nieschlag E. Late-onset hypogonadism (LOH): a concept comes of age. *Andrology*. 2019 Oct 22;andr.12719.
65. Lunenfeld B, Saad F, Hoesl C. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: Scientific background and rationale. *Aging Male*. 2005 Jun;8(2):59–74.
66. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):724–31.
67. Wang X-J, Zhuo J, Luo G-H, Zhu Y-P, Yu D-J, Zhao R-Z, et al. Androgen Deprivation Accelerates the Prostatic Urethra Wound Healing After Thulium Laser Resection of the Prostate by Promoting Re-Epithelialization and Regulating the Macrophage Polarization: Androgen Inhibits Prostate Wound Healing. *The Prostate*. 2017 May;77(7):708–17.
68. Amory JK, Chansky HA, Chansky KL, Camuso MR, Hoey CT, Anawalt BD, et al. Preoperative Supraphysiological Testosterone in Older Men Undergoing Knee Replacement Surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Oct;50(10):1698–701.
69. Pourmand G, Salem S, Karami A, Baradaran N, Mehraei A. Anabolic-androgenic steroid effects on early morbid symptoms after open prostatectomy: A pilot study. *Aging Male*. 2008 Jan;11(3):123–7.
70. Shoskes DA, Kerr H, Askar M, Goldfarb DA, Schold J. Low Testosterone at Time of Transplantation is Independently Associated with Poor Patient and Graft Survival in Male Renal Transplant Recipients. *J Urol*. 2014 Oct;192(4):1168–71.

71. Sah BK, Chen M-M, Peng Y-B, Feng X-J, Yan M, Liu B-Y, et al. Does testosterone prevent early postoperative complications after gastrointestinal surgery? *World J Gastroenterol*. 2009;15(44):5604.
72. Sah BK, Zhu ZG, Wang XY, Yang QM, Chen MM, Xiang M, et al. Post-operative complications of gastric cancer surgery: female gender at high risk. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009 Mar;18(2):202–8.
73. Scheingraber S, Dobbert D, Schmiedel P, Seliger E, Dralle H. Gender-Specific Differences in Sex Hormones and Cytokines in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. *Surg Today*. 2005 Sep 22;35(10):846–54.
74. Zhu Z, Shang X, Qi P, Ma S. Sex-based differences in outcomes after severe injury: an analysis of blunt trauma patients in China. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med [Internet]*. 2017 Dec [cited 2019 Oct 11];25(1). Available from: <http://sjtrem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13049-017-0389-6>.

ANEXO 1

Fórmula para o cálculo do CCI:

$$CCI = \sqrt{\frac{wC_1 + wC_2 + \dots + wC_x}{2}}$$

wC: peso da complicação

Tabela 8. Pesos das complicações pós-operatórias.

Grau Clavien-Dindo	Peso	Valor CCI
I	300	8,7
II	1750	20,9
IIIa	2750	26,2
IIIb	4550	33,7
IVa	7200	42,4
IVb	8550	46,2

*Clavien-Dindo 5 sempre resulta em CCI 100. Fonte: AssesSurgery <https://www.assesurgery.com>, adaptado.

A calculadora online está disponível em <https://www.assesurgery.com>.

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor (a)

Esta pesquisa é sobre **Influência dos Níveis Séricos de Testosterona na Morbidade Operatória de Homens Tratados Para Neoplasias dos Aparelhos Digestivo e Gêrito-Urinário**, e está sendo desenvolvida por **Rafael Oliveira Buta**, médico do Hospital Universitário de Brasília sob a orientação do **Prof João Batista de Sousa**.

A finalidade deste trabalho é contribuir para melhor entendimento da relação entre os níveis do hormônio testosterona e a chance de o paciente apresentar complicações após tratamento cirúrgico do câncer.

Solicitamos a sua colaboração para **fornecimento de amostra de sangue para dosagem da testosterona**, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica nacional e/ou internacional.

Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo absoluto.

Informamos que essa pesquisa não influenciará ou modificará o tratamento que foi inicialmente proposto por seu médico.

Esclarecemos que sua no estudo é voluntária e, portanto, o senhor não é obrigado a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador. Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na Instituição. Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Assinatura do pesquisador responsável

Considerando, que fui informado(a) dos objetivos e da relevância do estudo proposto, de como será minha participação, dos procedimentos e riscos decorrentes deste estudo, declaro o meu consentimento em participar da pesquisa, como também concordo que os dados obtidos na investigação sejam utilizados para fins científicos (divulgação em eventos e publicações). Estou ciente que receberei uma via desse documento.

Brasília, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante ou responsável legal

Contato com o pesquisador responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor entrar em contato com o pesquisador pelo telefone 61 99994-6685 ou pelo email rafaelbuta@gmail.com