

Deficiência de Testosterona Aumenta Readmissão Hospitalar e Mortalidade em Pacientes do Sexo Masculino com Insuficiência Cardíaca

Testosterone Deficiency Increases Hospital Readmission and Mortality Rates in Male Patients with Heart Failure

Marcelo Rodrigues dos Santos¹, Ana Luiza Carrari Sayegh¹, Raphaela Vilar Ramalho Groehs¹, Guilherme Fonseca¹, Ivani Credidio Trombetta^{1,2}, Antônio Carlos Pereira Barretto¹, Marco Antônio Arap³, Carlos Eduardo Negrão^{1,4}, Holly R. Middlekauff⁵, Maria-Janieire de Nazaré Nunes Alves¹

Instituto do Coração (InCor) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹; Universidade Nove de Julho (UNINOVE)²; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Urologia³; Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo⁴, São Paulo, SP – Brasil; Division of Cardiology - David Geffen School of Medicine - University of California⁵ – USA

Resumo

Fundamento: A deficiência de testosterona na insuficiência cardíaca (IC) está associada à diminuição da capacidade de exercício e mortalidade, mas o seu impacto sobre as readmissões é incerto. Além disso, sua relação com a ativação simpática é desconhecida.

Objetivo: O presente estudo investigou o papel dos níveis de testosterona nas reinternações hospitalares, na mortalidade e na atividade nervosa simpática em pacientes com IC.

Métodos: A testosterona total (TT) e a testosterona livre (TL) foram medidas em 110 pacientes do sexo masculino hospitalizados, com fração de ejeção < 45% e classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) IV, qualificados em dois grupos: 66 com baixos níveis de testosterona (BT) e 44 com testosterona normal (TN). Hipogonadismo foi definido como TT < 300 ng/dL e TL < 131 pmol/L. A atividade nervosa simpática muscular (ANSM) foi gravada por microneurografia em uma subpopulação de 27 pacientes.

Resultados: O tempo de permanência hospitalar foi maior em pacientes BT em comparação com pacientes TN (37 ± 4 vs. 25 ± 4 dias; p = 0,008). Da mesma forma, o risco cumulativo de readmissão no período de um ano foi maior em pacientes BT (44% vs. 22%, p = 0,001). Na análise de uma única variável preditora, a testosterona total (HR = 2,77, IC 95% 1,58-4,85, p = 0,02) previu readmissão hospitalar no prazo de 90 dias. Na análise de uma única variável preditora, testosterona total (HR = 4,65, IC 95% 2,67-8,10, p = 0,009) e readmissão dentro de 90 dias (HR = 3,27, IC 95% 1,23-8,69, p = 0,02) previram aumento de mortalidade. Ativação neuro-humoral, estimada pela ANSM, foi significativamente maior nos pacientes BT em comparação aos do grupo TN (65 ± 3 vs. 51 ± 4 disparos/100BC; p < 0,001).

Conclusão: Estes resultados sustentam o conceito de que BT é um fator de risco independente para a readmissão hospitalar dentro de 90 dias e para aumento de mortalidade em pacientes com IC. Além disso, observou-se aumento da ANSM em pacientes com baixos níveis de testosterona. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(3):256-264)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca / mortalidade; Testosterona / deficiência; Readmissão do Paciente; Homens.

Abstract

Background: Testosterone deficiency in patients with heart failure (HF) is associated with decreased exercise capacity and mortality; however, its impact on hospital readmission rate is uncertain. Furthermore, the relationship between testosterone deficiency and sympathetic activation is unknown.

Objective: We investigated the role of testosterone level on hospital readmission and mortality rates as well as sympathetic nerve activity in patients with HF.

Methods: Total testosterone (TT) and free testosterone (FT) were measured in 110 hospitalized male patients with a left ventricular ejection fraction < 45% and New York Heart Association classification IV. The patients were placed into low testosterone (LT; n = 66) and normal testosterone (NT; n = 44) groups. Hypogonadism was defined as TT < 300 ng/dL and FT < 131 pmol/L. Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) was recorded by microneurography in a subpopulation of 27 patients.

Results: Length of hospital stay was longer in the LT group than that in the NT group (37 ± 4 vs. 25 ± 4 days; p = 0.008). Similarly, the cumulative hazard of readmission within 1 year was greater in the LT group than that in the NT group (44% vs. 22%, p = 0.001). In the single-predictor analysis, TT (hazard ratio [HR], 2.77; 95% confidence interval [CI], 1.58–4.85; p = 0.02) predicted hospital readmission within 90 days. In addition, TT (HR, 4.65; 95% CI, 2.67–8.10; p = 0.009) and readmission within 90 days (HR, 3.27; 95% CI, 1.23–8.69; p = 0.02) predicted increased mortality. Neurohumoral activation, as estimated by MSNA, was significantly higher in the LT group than that in the NT group (65 ± 3 vs. 51 ± 4 bursts/100 heart beats; p < 0.001).

Conclusion: These results support the concept that LT is an independent risk factor for hospital readmission within 90 days and increased mortality in patients with HF. Furthermore, increased MSNA was observed in patients with LT. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(3):256-264)

Keywords: Heart Failure / mortality; Testosterone / deficiency; Patient Readmission; Men.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves •

Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP. Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 Bloco II, Andar -1, Cerqueira César. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: janieire.alves@incor.usp.br, marcelo.rs@usp.br

Artigo recebido em 13/02/15; revisado em 14/05/15; aceito em 15/05/15.

Introdução

Sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca (IC), incluindo dispneia, fadiga e fraqueza muscular, levam a mais de um milhão de internações por ano nos Estados Unidos e no Brasil¹, com taxas de readmissão no prazo de 90 dias que se aproximam de 50%^{2,3}. Embora a importância dos custos relacionados à IC seja reconhecida como um dos principais contribuintes para a crise de gastos com saúde, mais de 20 ensaios farmacológicos em todo o mundo, com foco na mortalidade como desfecho, foram negativos². Considerando que uma grande proporção de pacientes com IC trocaria maior tempo de vida por melhor qualidade de vida (QV)⁴, que está diretamente relacionada à capacidade de exercitar-se⁵, no contexto desses 20 ensaios de sobrevivência negativos, seria razoável reorientar os alvos terapêuticos na IC para melhoras da capacidade funcional e de exercício.

A deficiência de testosterona está presente em um grande número de pacientes do sexo masculino com IC avançada, correlacionando-se à redução da classe funcional, da capacidade de exercício e da força muscular⁶⁻⁸ e, em alguns⁹, porém não em todos os estudos¹⁰, ao aumento da mortalidade. A terapia de testosterona é recomendada para o aumento da capacidade de exercício em pacientes do sexo masculino com deficiência de testosterona e sintomas de hipogonadismo; em pacientes com IC, a terapia de testosterona, em comparação com o placebo, está associada a um aumento da tolerância ao exercício, não justificado pelo comprometimento da função cardíaca^{8,11-14}.

Mesmo considerando que a terapia de testosterona não melhore a função cardíaca, diante da crescente aceitação da "hipótese muscular", que argumenta que a limitação ao exercício em pacientes com IC crônica está focada em características periféricas, incluindo anormalidades dos reflexos ativados durante o exercício^{15,16}, a terapia de testosterona pode ter efeitos benéficos sobre o estado neuro-humoral na IC. De fato, diminuição da sensibilidade dos barorreceptores e variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foram relatadas em pacientes com deficiência de testosterona¹⁷.

O objetivo deste estudo foi testar a hipótese de que a deficiência de testosterona está associada a risco aumentado para subseqüentes reinternações com 30, 60 e 90 dias. Além disso, avaliou-se a mortalidade em pacientes do sexo masculino com IC, internados por IC descompensada. Adicionalmente, para dar início à compreensão dos mecanismos inerentes a essa relação potencialmente inversa, testamos a hipótese de que pacientes com IC com deficiência de testosterona têm maior ativação neuro-humoral, isto é, aumento dos níveis de atividade nervosa simpática muscular, em comparação com pacientes com IC com níveis normais de testosterona.

Métodos

População do estudo

Foram avaliados, prospectivamente, 110 pacientes do sexo masculino com IC, hospitalizados consecutivos, com descompensação de IC aguda, de classe funcional IV, que preenchiam os critérios estabelecidos e que concordaram

em participar do estudo. Os critérios de inclusão foram: 1) idade entre 18 e 65 anos 2) diagnóstico de IC > 6 meses e 3) fração de ejeção (FEVE) <45%. Os critérios de exclusão foram: 1) história de revascularização coronária ou enfarte do miocárdio <6 meses antes do estudo, 2) qualquer tratamento hormonal, incluindo a terapia de testosterona exógena, antes ou durante o protocolo, 3) doença renal avançada, doença hepática ou diabetes, 4) obesidade (IMC > 30 kg/m²), 5) câncer de próstata ou hiperplasia prostática benigna, com ou sem terapia anti-androgênica (finasterida, doxazosina ou tansulosina). O termo de consentimento livre e esclarecido obtido para este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e está registrado nos Ensaios Clínicos (NCT01852994).

Medições laboratoriais

Todos os pacientes tiveram sangue coletado para dosagem de andrógenos na manhã da internação hospitalar. No caso do paciente ser admitido à tarde ou à noite, a dosagem de andrógenos era feita no dia seguinte. No laboratório de análises clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, os níveis séricos de testosterona total (faixa normal 300-965 ng/dL, CV intra-ensaio ≤ 7,5% e CV inter-ensaio ≤ 5,4%) e de globulina ligadora do hormônio sexual (SHBG, faixa normal de 12-75 nmol/L, CV intra-ensaio ≤ 2,3%, e CV inter-ensaio ≤ 6%) foram determinados de acordo com técnicas laboratoriais padrão. A testosterona livre (faixa normal 131-640 pmol/L) foi calculada usando SHBG e testosterona total na fórmula proposta por Vermeulen e cols.¹⁸. Hipogonadismo foi definido no laboratório considerando ambas, testosterona total < 300 ng/dL e testosterona livre < 131 pmol/L^{19,20}. Na manhã do dia da internação hospitalar, foram dosados também peptídeo natriurético de tipo B (BNP), proteína C-reativa (PCR), hemoglobina, nitrogênio ureico sanguíneo (BUN), creatinina, sódio, potássio e glicose em jejum. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada utilizando a equação da Modificação da Dieta em Doença Renal (MDRD) recomendada pelo programa educacional americano de doença renal (*National Kidney Disease Education Program*, NKDEP).

Atividade do nervo simpático muscular (ANSM)

Todos os pacientes, uma vez estabilizados em terapia oral, foram convidados a realizar a gravação microneurográfica da atividade nervosa simpática muscular (ANSM). Conforme relatos anteriores, a microneurografia do nervo fibular é uma técnica segura, precisa e direta para registrar a ANSM²¹. O registro da ANSM foi feito em uma subpopulação de 27 pacientes durante a internação. Resumidamente, um microeletrodo de tungstênio foi colocado no nervo fibular e o neurograma simpático foi registrado. Sinais nervosos foram amplificados por um fator de 50.000 a 100.000 e filtrado em filtro passa-faixa (700 a 2000 Hz). Para registro e análise, a atividade do nervo foi retificada e integrada (tempo constante 0,1 s) para obter uma exibição de tensão média. Disparos simpáticos musculares foram identificados por inspeção visual pelo M.R.S. cego ao protocolo de estudo. A ANSM foi expressa como frequência de disparos (disparos por minuto) e incidência de disparos (disparos por 100 batimentos cardíacos).

Ecocardiografia

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi avaliada (Teicholz) a partir de imagens 2-D, de acordo com métodos padrão²².

Acompanhamento

Após a alta, todos os pacientes foram acompanhados por uma enfermeira dedicada à pesquisa, por meio do registro eletrônico de saúde e por telefonemas periódicos.

Análise Estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar todos os dados quanto à distribuição normal. O teste *t* de Student e o de Mann-Whitney foram utilizados, respectivamente, para dados paramétricos e não-paramétricos. O teste Qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para medicamentos e etiologia da insuficiência cardíaca.

Riscos proporcionais de Cox foram utilizados para testar as associações entre as variáveis analisadas e os desfechos (reinternações dentro de 30, 60, 90 dias e mortalidade). Na análise de uma única variável preditora de reinternação, incluímos: tempo de permanência na primeira internação, idade, FEVE, presença ou ausência de doença arterial coronariana (DAC), BNP, PCR, hemoglobina, ureia, creatinina, TFG, sódio, potássio, glicose de jejum, testosterona total, testosterona livre e SHBG. Na análise de uma única variável preditora de mortalidade, incluímos as mesmas variáveis acima, bem como reinternações nos períodos de 30, 60 e 90 dias após a alta. Uma análise de modelo multivariado (de stepwise forward e backward, com $p = 0,10$) foi realizada para avaliar quais fatores previriam, de forma independente, reinternações e mortalidade, na análise de uma única variável preditora.

A sobrevivência foi avaliada por análise de Kaplan-Meier, com intervalos de confiança de 95%, entre testosterona total e mortalidade no prazo de um ano. Além disso, a análise de Kaplan-Meier foi avaliada entre testosterona total e reinternações no período de um ano. O teste de log-rank Cox-Mantel foi utilizado para as diferenças nas taxas de sobrevivência e readmissões.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Durante a internação, sessenta e seis pacientes foram classificados como com baixos níveis de testosterona (BT) e 44 foram classificados como testosterona normal (TN). A Tabela 1 mostra a comparação das características entre os grupos BT e TN. Os grupos BT e TN não diferiram quanto à idade, etiologia da IC, fração de ejeção ou medicamentos, porém BNP, PCR, ureia, creatinina e glicemia de jejum foram significativamente maiores no grupo BT em comparação com o grupo TN. Em contraste, hemoglobina, TFG, sódio, e como esperado, os níveis de testosterona total e livre, foram significativamente menores no grupo BT em relação ao grupo TN.

Tempo de internação hospitalar durante a primeira admissão

O grupo BT apresentou tempo de internação hospitalar significativamente maior quando comparado ao grupo TN (37 ± 4 vs. 25 ± 4 dias, respectivamente) (Figura 1; $p = 0,008$). Mesmo quando valores discrepantes (valores > 2 DP) foram excluídos, essa relação persistiu. Durante essa primeira internação, 6 pacientes foram a óbito no grupo BT contra 2 no grupo TN.

Reinternações após a primeira admissão

No momento da alta, os medicamentos não foram diferentes entre os grupos BT e TN (Tabela 2). O tempo médio para a primeira reinternação foi de 94 dias (grupo BT) e 137 dias (grupo TN). A taxa de reinternação, medida a cada momento clínico avaliado (30, 60 ou 90 dias), foi maior em pacientes BT em comparação com pacientes TN. No entanto, as reinternações dentro dos períodos de 30 e 60 dias não se correlacionaram com nenhuma das variáveis testadas na regressão de Cox. Na análise de uma única variável preditora de reinternação dentro de 90 dias, a testosterona total foi a única variável relacionada a esse mau prognóstico (HR = 2,77, IC 95% 1,58-4,85, $p = 0,02$, Tabela 3). Em modelos multivariados de riscos proporcionais de Cox, foram incluídas todas as variáveis que se relacionaram à reinternação dentro de 90 dias na análise de única variável preditora. Quando as análises de stepwise forward e backward foram realizadas, o modelo final foi composto apenas por testosterona total (forward: HR = 2,49, IC 95% 1,33-4,65, $p = 0,04$ e backward: HR = 2,48, IC 95% 1,33-4,65, $p = 0,004$) para a readmissão dentro de 90 dias. Além disso, o risco cumulativo para readmissão foi maior no grupo BT quando comparado com o grupo TN [Figura 2 ($n = 102$); $p = 0,001$], após um ano de acompanhamento.

Mortalidade em um ano de acompanhamento

Após a primeira alta, o grupo BT apresentou mortalidade significativamente maior quando comparado ao grupo TN [Figura 3 ($n = 102$); $p = 0,001$], em um ano de acompanhamento: 24 pacientes no grupo BT e 7 pacientes no grupo TN foram a óbito, no período de um ano após a alta hospitalar. Na análise de única variável preditora, a testosterona total (HR = 4,65, IC 95% 2,67-8,10, $p = 0,009$, Tabela 3) e a reinternação no prazo de 90 dias (HR = 3,27, IC 95% 1,23-8,69, $p = 0,02$, Tabela 3) foram preditores de mortalidade. Em modelos multivariados de riscos proporcionais de Cox, foram incluídas todas as variáveis que se relacionaram à mortalidade na análise de única variável preditora. Quando a análise de stepwise (forward) foi realizada, o modelo final consistiu na testosterona total (forward: HR = 3,86, IC 95% 2,06-7,21, $p < 0,001$) e na reinternação total dentro de 90 dias (forward: HR = 3,08, IC 95% 1,57-6,04, $p = 0,001$) para a mortalidade. O stepwise backward para a mortalidade foi relacionado a quatro preditores independentes: testosterona total (HR = 3,86, IC 95% 2,06-7,21, $p < 0,0001$), TFG (HR = 0,97, IC 95% 0,95-0,99,

Tabela 1 – Características físicas, clínicas e hormonais de pacientes do sexo masculino com insuficiência cardíaca na primeira internação

Variáveis	Baixos níveis de testosterona (n = 66)	Níveis normais de testosterona (n = 44)	Valor de p
Idade, a	52 ± 1	51 ± 2	0,70
Peso, kg	72 ± 2	71 ± 2	0,52
Altura, m	1,70 ± 0,01	1,69 ± 0,01	0,78
IMC, kg/m ²	25 ± 1	24 ± 1	0,54
FEVE, %	25 ± 1	27 ± 1	0,24
TT, ng/dL	237 ± 11	652 ± 41	< 0,001
TL, pmol/L	124 ± 9	323 ± 21	< 0,001
SHBG, nmol/L	60 ± 3	73 ± 5	0,037
Etiologia da IC			0,81
Com DAC	17 (26%)	9 (20%)	
Sem DAC	49 (74%)	35 (80%)	
Chagásica	17	14	
Hipertensiva	3	3	
Idiopática	29	18	
Tratamento, N (%)			
IECA/ARB	29 (44%)	24 (55%)	0,28
Bloqueadores β	51 (77%)	26 (59%)	0,04
Diuréticos	57 (86%)	33 (75%)	0,13
Digoxina	13 (20%)	10 (23%)	0,70
Estatina	18 (27%)	8 (18%)	0,27
Aspirina	26 (39%)	11 (25%)	0,12
Biomarcadores			
BNP, pg/mL	1725 ± 153	804 ± 112	0,006
PCR, mg/L	35 ± 6	15 ± 3	0,007
BUN, mg/L	70 ± 4	56 ± 4	0,04
Creatinina, mg/L	1,66 ± 0,10	1,32 ± 0,05	0,02
Glicose de jejum, mg/L	114 ± 3	94 ± 2	0,01
Hemoglobina, g/dL	12,30 ± 0,26	13,57 ± 0,30	0,007
TFG, mL min ⁻¹ 1,73 m ²	49 ± 2	55 ± 1	0,03
Sódio, mEq/L	135 ± 1	137 ± 0,4	0,04
Potássio, mEq/L	4,38 ± 0,07	4,51 ± 0,08	0,29

Durante essa primeira internação, 6 pacientes do grupo com baixos níveis de testosterona e dois pacientes do grupo com testosterona normal foram a óbito e foram excluídos da análise subsequente. IMC: Índice de Massa Corporal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TT: Testosterona total; TL: Testosterona livre; SHBG: Globulina de ligação do hormônio sexual; DAC: Doença arterial coronariana; IECA/ARB: Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina; BNP: Peptídeo natriurético tipo B; PCR: Proteína C-reativa sérica; BUN: Nitrogênio ureico sanguíneo; TFG: taxa de filtração glomerular

p = 0,034), reinternação dentro de 90 dias (HR = 2,39, IC 95% 1,05-5,45, p = 0,038) e reinternação dentro de 60 dias (HR = 2,96, IC 95% 1,01-8,67, p = 0,047).

Atividade nervosa simpática muscular (ANSM)

A ANSM foi significativamente maior no grupo BT contra o grupo TN, quando calculada como disparos por 100 batimentos cardíacos (65 ± 3 vs. 51 ± 4 disparos/100HB, p < 0,001). A ANSM também tendeu a ser mais elevada no grupo BT em comparação com o grupo TN, quando calculada como disparos/minuto (47 ± 3 vs. 43 ± 4 disparos/min, p = NS), mas não alcançou significância estatística.

Discussão

Embora associada à doença cardíaca e à mortalidade elevada²³, a deficiência de testosterona não é normalmente utilizada na prática clínica para avaliar a gravidade e o prognóstico da IC. Nossos achados, demonstrando que baixos níveis de testosterona estão associados ao aumento da mortalidade em uma coorte com IC, corroboram com o conceito de que baixos níveis de testosterona estão associados ao aumento do risco cardíaco. Além disso, a deficiência de testosterona total foi um fator de risco independente para o aumento da morbidade, conforme evidenciado pelo aumento de reinternações hospitalares no período de 90 dias.

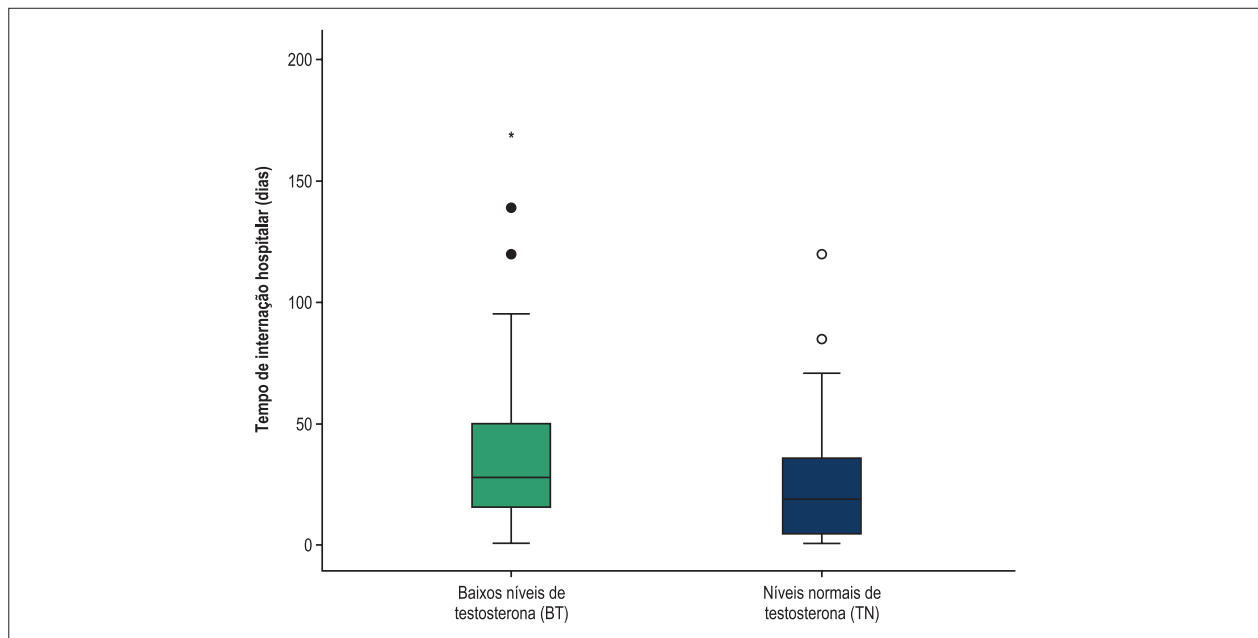


Figura 1 – Tempo de internação hospitalar em pacientes com IC com baixos níveis de testosterona ($n = 66$) e níveis normais de testosterona ($n = 44$). Note-se que o grupo BT apresentou maior tempo de internação em relação ao grupo TN na primeira internação. * = Diferença entre os grupos, $p = 0,008$.

Tabela 2 – Medicamentos e dose diária na alta (primeira internação) em pacientes do sexo masculino com insuficiência cardíaca

Variáveis	Baixos níveis de testosterona ($n = 60$)	Níveis normais de testosterona ($n = 42$)	Valor de p
Tratamento, N (%)			
Bloqueador β	52 (87%)	39 (93%)	NS
IECA/ARB	41 (68%)	36 (86%)	NS
Espironolactona	25 (42%)	19 (45%)	NS
Diuréticos	43 (72%)	34 (81%)	NS
Digoxina	10 (17%)	15 (36%)	NS
Hidralazina	36 (60%)	20 (48%)	NS
Estatina	22 (37%)	8 (19%)	NS
Aspirina	19 (32%)	10 (24%)	NS

Note-se que, na primeira internação, 6 pacientes do grupo com baixos níveis de testosterona e 2 pacientes do grupo com níveis normais de testosterona foram a óbito. IECA/ARB: Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina; NS: Não significativo.

Em nosso estudo, a análise stepwise para a mortalidade associou-se fortemente à reinternação dentro de 90 dias (forward) e à reinternação dentro de 60 dias (backward), bem como à testosterona total e TFG. Em um artigo de revisão, a reinternação hospitalar tardia (> 30 dias) foi relatada como associada à insuficiência renal e a BNP elevado². Curiosamente, não observamos uma associação com reinternações precoces (dentro de 30 dias) em pacientes com deficiência de testosterona. Esse resultado é consistente com o conceito de que a reinternação em 30 dias pode estar mais relacionada à baixa assistência social e baixo nível socioeconômico, do que a um aumento de comorbidades clínicas². De fato, em nosso estudo, a deficiência de testosterona foi associada à maior ativação simpática, que é

sabidamente um fator de risco para aumento de mortalidade na IC²⁴. A maior ativação simpática pode proporcionar um mecanismo potencial, que será discutido abaixo.

Estudos anteriores relataram associações inconsistentes entre níveis de testosterona e mortalidade na IC. No primeiro relato explorando a relação entre baixos níveis de testosterona e mortalidade na IC, Jankowska e cols.⁹ relataram que baixos níveis de testosterona total estavam associados ao aumento da mortalidade. Em contraste, Guder e cols.¹⁰ observaram que baixos níveis de testosterona não constituíram um fator de risco independente para a diminuição da sobrevivência de seus pacientes com IC. Esses resultados díspares podem ser explicados pelas diferenças nas populações com IC estudadas. Em contraste com os pacientes com IC incluídos

Tabela 3 – Modelos de uma única variável preditora da análise de risco proporcional de Cox para a reinternação no prazo de 90 dias e mortalidade. Grupo com baixos níveis de testosterona (n = 60) e grupo com níveis normais de testosterona (n = 42)

Reinternação dentro de 90 dias	Razão de risco	IC 95%	Valor de p
Testosterona total, ng/dL	2,77	1,58-4,85	0,02
Mortalidade	Razão de risco	IC 95%	Valor de p
Sódio, mEq/L	0,89	0,81-0,97	0,01
Testosterona total, ng/dL	4,65	2,67-8,10	0,009
Reinternação - 90 dias	3,27	1,23-8,69	0,02

Note-se que 6 pacientes do grupo de baixos níveis de testosterona e dois pacientes do grupo de testosterona normal foram a óbito e foram excluídos da análise subsequente. IC: intervalo de confiança.

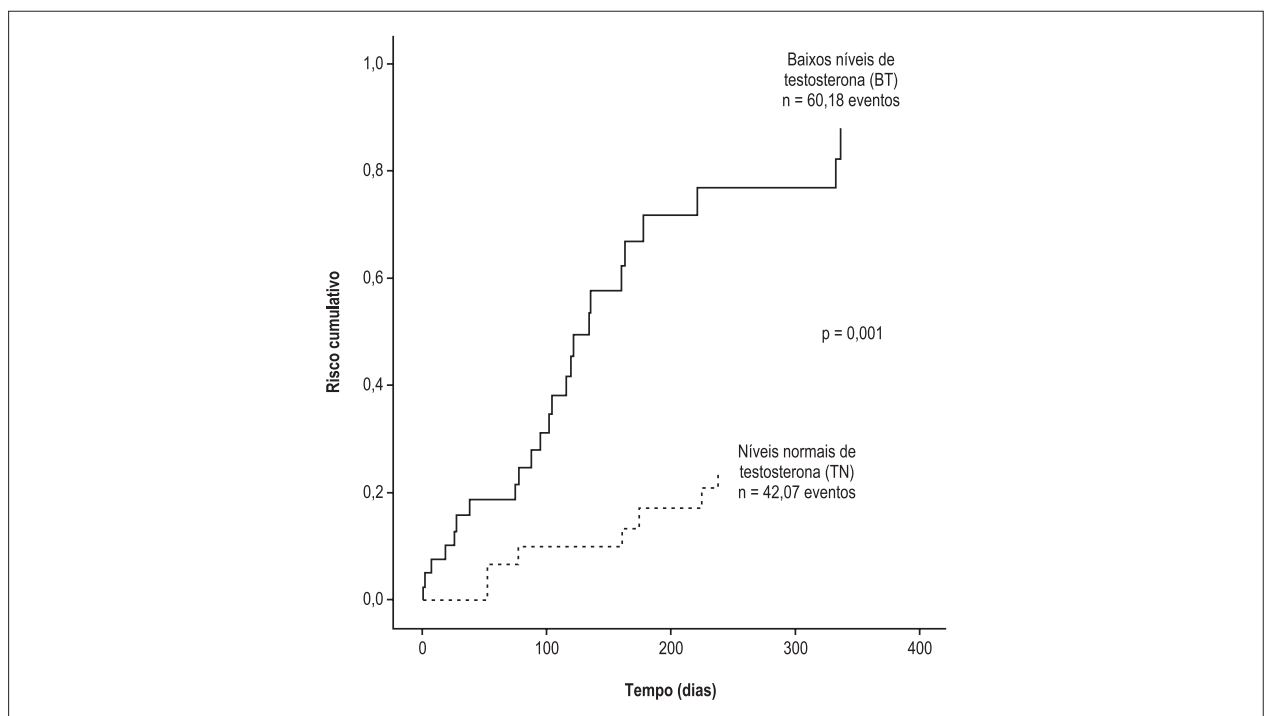


Figura 2 – Reinternações de Kaplan-Meier em pacientes com IC, no período de um ano de acompanhamento. Note-se que o grupo BT mostrou reinternações cumulativas mais elevadas em relação ao grupo NT no período de um ano ($p = 0,001$). Note-se que o acompanhamento de um ano teve início com a alta hospitalar (tempo zero).

por Jankowska e cols.⁹, a população estudada por Guder e cols.¹⁰ incluiu uma grande proporção (~50%) de pacientes com IC com fração de ejeção preservada. Além disso, esses autores especularam que as diferenças entre seus resultados e os de Jankowska e cols.⁹ seriam atribuíveis à inclusão de variáveis prognósticas adicionais, como o uso de medicamentos, marcadores inflamatórios e outros. É importante ressaltar que, no presente estudo, apesar da inclusão das variáveis adicionais incluídas por Guder e cols.¹⁰ e de várias outras, baixo nível de testosterona permaneceu ainda um preditor independente de aumento de mortalidade em pacientes com IC avançada com disfunção sistólica.

Em nosso estudo, observamos que a testosterona total, mas não a testosterona livre, estava associada a um pior prognóstico. A testosterona total consiste no somatório da testosterona livre

com a testosterona ligada a SHBG e albumina; a testosterona livre é a fração ativa. Em uma meta-análise, diminuição da testosterona total foi associada a aumentos de 35 e 25% do risco de mortalidade por todas as causas e por doença cardiovascular, respectivamente, em pacientes do sexo masculino²⁵. Um estudo interessante com pacientes com IC mostrou que a deficiência de SHBG estava associada a um maior risco de morte cardíaca²⁶. Em contraste, sabe-se que níveis elevados de SHBG levam a uma menor biodisponibilidade de testosterona livre e são associados à mortalidade em pacientes do sexo masculino²⁷. Embora, em nosso estudo, tenha havido uma diferença significativa nos níveis de SHBG entre o grupo com baixos níveis de testosterona e o grupo com níveis normais de testosterona (60 ± 3 vs. 73 ± 5 $p = 0,037$, respectivamente), o resultado permaneceu dentro da faixa considerada de normalidade

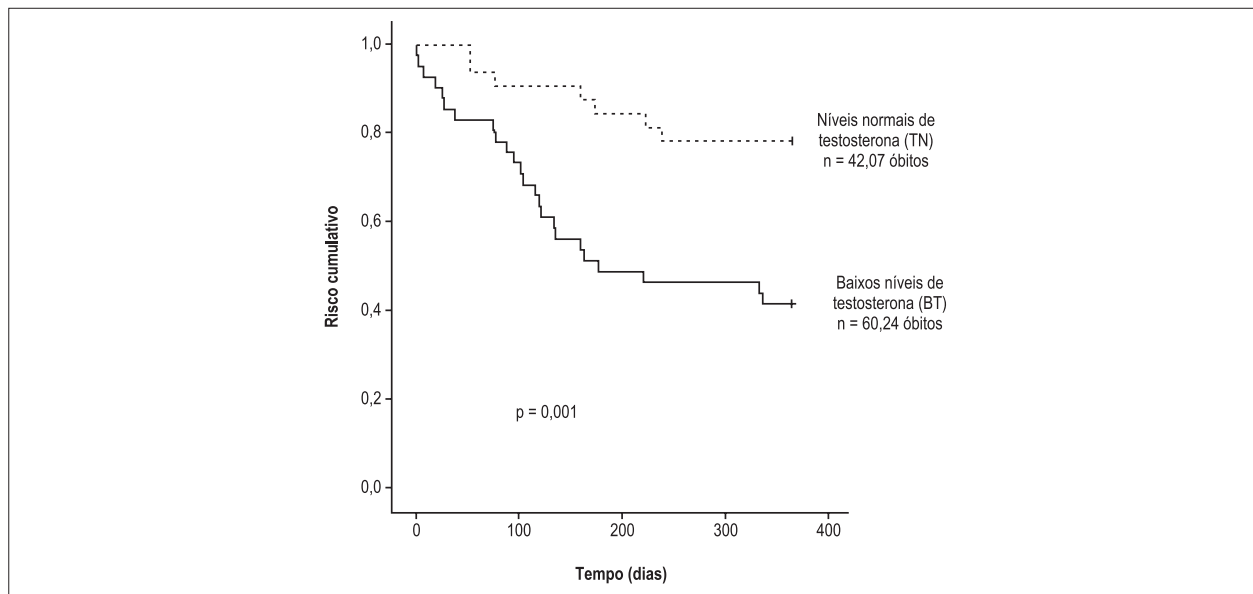


Figura 3 – Sobrevivência de Kaplan-Meier em pacientes com IC, no período de um ano de acompanhamento. Note-se que o grupo BT mostrou maior taxa de mortalidade em relação ao grupo TN no período de um ano ($p = 0,001$). Note-se que o acompanhamento de um ano teve início com a alta hospitalar (tempo zero).

em nosso laboratório (20,6-76,7 nmol/L). Os níveis de SHBG podem ser alterados por medicamentos não cardíacos, dieta e doenças específicas, mas a importância relativa desses fatores não era conhecida para nossos pacientes.

Embora a deficiência androgênica tenha sido associada ao aumento da morbidade, especialmente à diminuição da capacidade de exercício, nosso estudo é o primeiro a examinar a associação entre baixos níveis de testosterona e reinternações hospitalares, um resultado criticamente importante nessa era de aumento dos custos médicos. Pacientes com IC com baixos níveis de testosterona apresentavam fração de ejeção, classe funcional de NYHA, etiologia da IC e tratamento medicamentoso semelhantes às dos pacientes com IC com níveis normais de testosterona. Curiosamente, baixos níveis de testosterona estavam acompanhados de vários marcadores de aumento da gravidade da IC, incluindo BNP e CRP mais elevados, disfunção renal mais grave e anemia, mas a deficiência de testosterona ainda permaneceu um preditor independente da reinternação no prazo de 90 dias após a alta hospitalar.

Não se sabe se a deficiência de testosterona é apenas um forte marcador de mau prognóstico na IC ou se os baixos níveis de testosterona contribuem diretamente para o aumento da morbidade e mortalidade. A deficiência de testosterona está associada a vários sinais e sintomas, muitos dos quais indistinguíveis do processo normal de envelhecimento, incluindo diminuição da libido, aumento da gordura corporal, osteoporose, anemia leve, depressão e fadiga²⁸. A manifestação mais facilmente reconhecível da deficiência de testosterona é uma diminuição da força e da massa muscular, associada a uma diminuição da capacidade de exercício²⁸. A testosterona exógena é conhecida por melhorar a capacidade de exercício na saúde e na doença^{29,30}. Em 5 pequenos ensaios controlados de tratamento com testosterona em pacientes com IC, incluindo

pacientes com baixos níveis de testosterona, alguns com testosterona normais, e até mesmo um ensaio com mulheres com IC, os níveis basais de testosterona estavam diretamente relacionados à capacidade de exercício. Além disso, a terapia de testosterona por até três meses, em comparação com placebo, foi associada ao aumento da capacidade de exercício em todos os estudos^{8,11-14}. Como as internações por IC são frequentemente devidas ao aumento da fadiga e da dispnéia, e como o mecanismo subjacente a esses sintomas é variável³¹⁻³³, e inclui também fraqueza muscular progressiva, é possível especular que a deficiência de testosterona seja um importante contribuinte para a diminuição muscular periférica contínua e, portanto, um contribuinte direto para o risco de reinternação. Um estudo controlado de terapia de testosterona em pacientes com IC avançada esclareceria esta questão.

De acordo com a hipótese muscular, a limitação ao exercício na IC reside na periferia, especificamente, nos músculos esqueléticos^{15,16,34,35}. Além disso, anormalidades dos músculos esqueléticos na IC podem contribuir para a ativação neuro-humoral anormal na IC, incluindo aumentos exagerados na atividade do nervo simpático³⁵⁻³⁸. Em um estudo com ratos machos com IC, a castração foi associada a alterações na atividade nervosa simpática cardíaca e a aumento dos níveis de noradrenalina plasmática³⁹. Essa simpato-excitação foi revertida pela terapia de testosterona, como observado pela diminuição da noradrenalina plasmática, aumento da noradrenalina do miocárdio e densidade de fibras nervosas marcadas por proteína tirosina-hidroxilase (TH), bem como por uma expressão regulada positivamente de proteína TH do miocárdio. Em um estudo recente de pacientes com IC leve, Rydlewska e cols.¹⁷ observaram que a deficiência de testosterona estava diretamente relacionada à menor sensibilidade dos barorreceptores e variabilidade da frequência cardíaca. Da mesma forma, a castração em ratos causou atenuação significativa do controle de barorreceptores

da bradicardia reflexa em comparação com nenhum efeito na taquicardia reflexa. A reposição de testosterona aumentou a sensibilidade do barorreflexo e restaurou as respostas de bradicardia reflexa⁴⁰. Em nosso estudo, a ANSM de repouso foi maior em pacientes com baixos níveis de testosterona. É intrigante especular que a testosterona pode ter um efeito modulador sobre a ativação simpática na IC, que pode ser mediada pela melhora dos reflexos anormais que se originaram em músculos periféricos e/ou, eventualmente, por meio de um efeito sobre os próprios barorreceptores.

Limitações

Os níveis de andrógenos só foram dosados em um momento durante a internação inicial por IC descompensada. Não se sabe se os níveis de andrógenos flutuam em função do estado clínico do indivíduo com IC. Todos os pacientes com IC estavam descompensados no momento em que os níveis de testosterona foram dosados. Não se sabe se a testosterona fornece informações de prognóstico similarmente importantes em pacientes com IC de menor gravidade.

O registro de ANSM em 25% dos pacientes durante a internação foi feito após a estabilização dos pacientes, uma vez que a realização do procedimento não seria possível durante a descompensação aguda. Os níveis de ANSM são representativos apenas de um pequeno subgrupo de pacientes e os resultados precisam ser confirmados em um grupo maior.

Não obtivemos dados sobre o exercício desses pacientes; sabe-se que o pico de VO_2 fornece informações de prognóstico importantes na IC avançada. Por outro lado, todos os pacientes estavam descompensados no momento do estudo para realizarem o teste cardiopulmonar o Teste cardiopulmonar (TECP), um sinal prognóstico uniformemente ruim. É importante ressaltar que, dentro desse grupo de pacientes com IC, cuja condição clínica não permitia a obtenção de dados sobre exercícios, os níveis de testosterona foram capazes de fornecer informações prognósticas importantes. A incidência de apneia do sono, que é outro fator de risco importante, não foi avaliada nesse grupo de pacientes; esse fator deve ser avaliado no futuro.

Finalmente, o presente estudo foi realizado em uma única instituição (Instituto do Coração da Universidade de São Paulo, Brasil) e incluiu apenas pacientes do sexo masculino.

Conclusões

Os resultados do presente estudo apoiam o conceito de que baixos níveis de testosterona constituem um fator de

risco independente para reinternação hospitalar no prazo de 90 dias e para aumento de mortalidade em pacientes com IC. Além disso, observou-se um possível efeito modulador sobre a ativação simpática da IC associada com baixos níveis de testosterona.

Financiamento e Agradecimentos

Este estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP nº 2010/50048-1). MRS e RVRG receberam apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). ALCS e CEN receberam apoio do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq nº 141856/2012-2 e nº 301867/2010-0, respectivamente). Todas as fundações pertencem ao estado de São Paulo-SP, Brasil. Os autores sinceramente agradecem ao Laboratório de hormônios e genética molecular (Endocrinologia - Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo) pela realização das dosagens de testosterona. Não há relações com o setor industrial.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos MR, Fonseca G, Middlekauff HR, Alves MJNN. Obtenção de dados: Santos MR, Sayegh ALC, Groehs RVR, Fonseca G, Trombetta IC, Barreto ACP, Arap MA, Alves MJNN. Análise e interpretação dos dados: Santos MR, Sayegh ALC, Groehs RVR, Fonseca G, Trombetta IC, Middlekauff HR, Alves MJNN. Análise estatística: Santos MR, Sayegh ALC, Fonseca G, Middlekauff HR, Alves MJNN. Obtenção de financiamento: Santos MR, Negrão CE, Alves MJNN. Redação do manuscrito: Santos MR, Sayegh ALC, Trombetta IC, Barreto ACP, Arap MA, Negrão CE, Middlekauff HR, Alves MJNN. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos MR, Groehs RVR, Trombetta IC, Barreto ACP, Arap MA, Middlekauff HR, Alves MJNN.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por FAPESP (2010/50048-1) e Capes.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Marcelo Rodrigues dos Santos pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Rohde LE, Clausell N, Ribeiro JP, Goldraich L, Netto R, William Dec G, et al. Health outcomes in decompensated congestive heart failure: a comparison of tertiary hospitals in Brazil and United States. *Int J Cardiol.* 2005;102(1):71-7.
2. Butler J, Fonarow CC, Gheorghiane M. Strategies and opportunities for drug development in heart failure. *JAMA.* 2013;309(15):1593-4.
3. Gheorghiane M, Vaduganathan M, Fonarow CC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):391-403.
4. Stevenson LW, Hellkamp AS, Leier CV, Sopko G, Koelling T, Warnica JW, et al. Changing preferences for survival after hospitalization with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(21):1702-8.

5. Dracup K, Walden JA, Stevenson LW, Brecht ML. Quality of life in patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11(2 Pt 1):273-9.
6. Agapitou V, Dimopoulos S, Kapelios C, Karatzanos E, Manetos C, Georgantas A, et al. Hormonal imbalance in relation to exercise intolerance and ventilatory inefficiency in chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(4):431-6.
7. Jankowska EA, Filippos G, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Anker SD, Banasiak W, et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2009;15(5):442-50.
8. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*. 2006;27(1):57-64.
9. Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation*. 2006;114(17):1829-37.
10. Guder G, Frantz S, Bauersachs J, Allolio B, Ertl G, Angermann CE, et al. Low circulating androgens and mortality risk in heart failure. *Heart*. 2010;96(7):504-9.
11. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(10):919-27.
12. Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, Karam R, Massaro R, Fini M, et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(16):1310-6.
13. Pugh PJ, Jones RD, West JN, Jones TH, Channer KS. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart*. 2004;90(4):446-7.
14. Stout M, Tew GA, Doll H, Zwierska I, Woodroffe N, Channer KS, et al. Testosterone therapy during exercise rehabilitation in male patients with chronic heart failure who have low testosterone status: a double-blind randomized controlled feasibility study. *Am Heart J*. 2012;164(6):893-901.
15. Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J*. 1994;72(2 Suppl):S36-9.
16. Middlekauff HR. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3(4):537-46.
17. Rydlewska A, Maj J, Katkowski B, Biel B, Ponikowska B, Banasiak W, et al. Circulating testosterone and estradiol, autonomic balance and baroreflex sensitivity in middle-aged and elderly men with heart failure. *Aging Male*. 2013;16(2):58-66.
18. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3666-72.
19. Huhtaniemi IT, Tajar A, Lee DM, O'Neill TW, Finn JD, Bartfai G, et al; EMAS Group. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(6):983-91.
20. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):534-43.
21. Fagius J, Wallin BG. Long-term variability and reproducibility of resting human muscle nerve sympathetic activity at rest, as reassessed after a decade. *Clin Auton Res*. 1993;3(3):201-5.
22. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2(5):358-67.
23. Tirabassi G, Gioia A, Giovannini L, Boscaro M, Corona G, Carpi A, et al. Testosterone and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*. 2013;8 Suppl 1:S65-9.
24. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009;135(3):302-7.
25. 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.
26. Pascual-Figal DA, Tornel PL, Nicolas F, Sanchez-Mas J, Martinez MD, Gracia MR, et al. Sex hormone-binding globulin: a new marker of disease severity and prognosis in men with chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(12):1381-7.
27. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, Marz W, Grammer TB, Obermayer-Pietsch B. Sex steroids and mortality in men referred for coronary angiography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(5):613-21.
28. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(3):427-48.
29. Harman SM, Blackman MR. The effects of growth hormone and sex steroid on lean body mass, fat mass, muscle strength, cardiovascular endurance and adverse events in healthy elderly women and men. *Horm Res*. 2003;60(Suppl 1):121-4.
30. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C, Foxworth J, Coggan AR, Wolfe RR, et al. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol*. 1995;269(5 Pt 1):E820-6.
31. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992;86(3):909-18.
32. Mancini DM, Walter G, Reichel N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*. 1992;85(4):1364-73.
33. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49(5):366-84.
34. Coats AJ. Origin of symptoms in patients with cachexia with special reference to weakness and shortness of breath. *Int J Cardiol*. 2002;85(1):133-9.
35. Piepoli M, Ponikowski P, Clark AL, Banasiak W, Capucci A, Coats AJ. A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J*. 1999;137(6):1050-6.
36. Middlekauff HR, Chiu J, Hamilton MA, Fonarow GC, Maclellan WR, Hage A, et al. Muscle mechanoreceptor sensitivity in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(5):H1937-43.
37. Middlekauff HR, Chiu J, Hamilton MA, Fonarow GC, Maclellan WR, Hage A, et al. Cyclooxygenase products sensitize muscle mechanoreceptors in humans with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(4):H1956-62.
38. Middlekauff HR, Sinoway LI. Increased mechanoreceptor stimulation explains the exaggerated exercise pressor reflex seen in heart failure. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(1):492-4.
39. Han Y, Fu L, Sun W, Cao J, Xie R, Zhou P, et al. Neuroprotective effects of testosterone upon cardiac sympathetic function in rats with induced heart failure. *Eur J Pharmacol*. 2009;619(1-3):68-74.
40. El-Mas MM, Afify EA, Mohy El-Din MM, Omar AG, Sharabi FM. Testosterone facilitates the baroreceptor control of reflex bradycardia: role of cardiac sympathetic and parasympathetic components. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;38(5):754-63.