

Terapia Hormonal para Tratamento da Remodelação Cardíaca: Existem Evidências?

Hormone Therapy to Treat Cardiac Remodeling: Is There Any Evidence?

Luís Alexandre F. Cicchetto, Bertha F. Polegato, Leonardo A. M. Zornoff

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP, Botucatu, SP – Brasil

A remodelação cardíaca pode ser definida como o conjunto de variações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, que vão se manifestar clinicamente por alterações no tamanho, massa, geometria e função do coração em resposta a determinada agressão. Esse processo resulta em mau prognóstico, pois está associado com progressão da disfunção ventricular e arritmias malignas.¹ Nesse sentido, diferentes estratégias terapêuticas têm sido estudadas para a prevenção ou, pelo menos, atenuação desse processo.^{2,3} Alguns tratamentos já estão consolidados como, por exemplo, os inibidores da enzima conversora da angiotensina, os antagonistas dos receptores da angiotensina II, os betabloqueadores e os antagonistas da aldosterona. Outros tratamentos, apesar do potencial fisiopatológico, ainda estão em fase de estudos.⁴ Entre eles, destaca-se a terapia hormonal, particularmente testosterona, hormônio tireoidiano e hormônio de crescimento (GH).

A testosterona é um dos hormônios que têm recebido maior atenção nos últimos anos. Do ponto de vista fisiopatológico, na presença de disfunção ventricular, a testosterona pode modular o processo de remodelação cardíaca, fortalecer a musculatura esquelética, melhorar a capacidade de exercício e diminuir a atividade inflamatória.^{5,6} Devemos considerar que parcela significativa de pacientes com insuficiência cardíaca apresenta níveis de testosterona reduzidos. Adicionalmente, baixos níveis de testosterona foram fator de risco independente para a readmissão hospitalar dentro de 90 dias e para aumento de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca.⁷ Assim, a suplementação de testosterona é uma estratégia atraente no cenário da insuficiência cardíaca.

Em diferentes estudos clínicos, a suplementação de testosterona melhorou a capacidade de exercício em pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente dos níveis hormonais. No entanto, o tratamento hormonal não modificou parâmetros objetivos de remodelação cardíaca, como as dimensões do ventrículo esquerdo ou a função ventricular.⁸ Assim, as evidências disponíveis até o momento sugerem que os efeitos benéficos da

suplementação de testosterona podem ser por ações preferencialmente na musculatura esquelética, e não na remodelação cardíaca.

Em relação ao hormônio tireoidiano, diferentes ações foram descritas, incluindo atividade inotrópica, cronotrópica e lusitrópica.^{9,10} Adicionalmente, ações relacionadas à remodelação também já foram documentadas, incluindo propriedades anti-apoptóticas, anti-inflamatórias e antifibróticas, promoção da angiogênese, regeneração cardíaca e indução de perfil benéfico de micro RNAs. Assim, alterações da função tireoidiana afetam a morfologia e a função cardíaca e são fatores de risco para o aparecimento de insuficiência cardíaca.^{11,12}

Entre as alterações de função tireoidiana associadas ao processo de remodelação cardíaca, destaca-se a síndrome do T3 baixo, caracterizada principalmente por aumento da conversão de T4 a T3 reverso, uma forma inativa de hormônio tireoidiano. Essa síndrome pode estar presente em aproximadamente 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada e é um preditor independente de mortalidade cardiovascular. Adicionalmente, estudos experimentais mostram que baixos níveis de T3 cardíacos podem ser acompanhados por níveis séricos normais de hormônios tireoidianos. Importante, agressões cardíacas, como infarto do miocárdio, hipertensão arterial e diabetes, podem induzir a redução dos níveis tissulares cardíacos de T3.¹¹⁻¹³

Os comentários anteriores fundamentaram o uso de hormônios tireoidianos para prevenção ou atenuação do processo de remodelação cardíaca. Nesse sentido, em diferentes modelos experimentais de agressão, a administração de hormônios tireoidianos foi acompanhada por melhora de variáveis celulares, morfológicas e funcionais cardíacas. No entanto, em humanos, as poucas informações disponíveis são resultado de estudos pequenos, que avaliaram apenas efeitos inconsistentes hemodinâmicos e funcionais.¹¹⁻¹⁴

Apesar de o GH ter recebido especial atenção nos últimos anos pelo proclamado efeito de retardo de envelhecimento e potencial aumento do desempenho físico, aceita-se que seja um modulador da morfologia e da função cardíaca.¹⁵ Nesse sentido, tanto o excesso como a deficiência do GH e de seu mediador (fator de crescimento semelhante à insulina I - IGF-1) estão associados com a doença cardiovascular.

Em diferentes modelos experimentais, a administração de GH foi associada com atenuação da remodelação cardíaca secundária a diversos estímulos.¹⁶⁻¹⁸ Aproximadamente 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca apresentam deficiência de GH, sendo valores baixos de IGF-1 preditores de mortalidade.⁸ Todas essas considerações fornecem embasamento para a suplementação de GH em pacientes com disfunção

Palavras-chave

Terapia de Reposição Hormonal; Insuficiência Cardíaca; Remodelação Ventricular; Testosterona; Hormônios Tireoideais.

Correspondência: Leonardo A. M. Zornoff •

Faculdade de Medicina de Botucatu
Distrito de Rubião Júnior, s/n. CEP 18618-687, Botucatu, SP – Brasil

DOI: 10.5935/abc.20160106

cardíaca. Apesar de os primeiros estudos clínicos suportarem efeitos benéficos do GH, dois estudos controlados com placebo apresentaram resultados neutros em pacientes com insuficiência cardíaca.^{19,20} Assim, o papel do GH em situações de remodelação cardíaca permanece por ser determinado.

Pelo exposto, apesar das sólidas evidências fisiopatológicas e dos resultados experimentais bastante consistentes, até o momento não existem evidências do benefício clínico da administração de testosterona, hormônio tireoideano e GH, de forma rotineira, para pacientes com remodelação cardíaca.

Referências

1. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(1):62-9.
2. Reis Filho JR, Cardoso JN, Cardoso CM, Pereira-Barretto AC. reverse cardiac remodeling: a marker of better prognosis in heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):502-6.
3. Tarone G, Balligand JL, Bauersachs J, Clerk A, De Windt L, Heymans S, et al. Targeting myocardial remodelling to develop novel therapies for heart failure: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):494-508.
4. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet.* 2015;385(9970):812-24.
5. Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Testosterone and heart failure. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(3):262-8.
6. Kloner RA, Carson C 3rd, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER 3rd. Testosterone and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(5):545-57.
7. Santos MR, Sayegh AL, Groehs RV, Fonseca G, Trombetta IC, Barretto AC, et al. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(3):256-64.
8. Arcopinto M, Salzano A, Isgaard J, Cittadini A. Hormone replacement therapy in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(3):277-84.
9. Szkudlarek AC, Aldenucci B, Miyagui NI, Silva IK, Moraes RN, Ramos HE, et al. Short-term thyroid hormone excess affects the heart but does not affect adrenal activity in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(3):270-8.
10. Souza FR, Resende ES, Lopes L, Gonçalves A, Chagas R, Fidale T, et al. Hypertrophic response of the association of thyroid hormone and exercise in the heart of rats. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(2):187-90.
11. Martinez F. Thyroid hormones and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016 Apr 20. [Epub ahead of print].
12. Rajagopalan V, Gerdes AM. Role of thyroid hormones in ventricular remodeling. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12(2):141-9.
13. Gerdes AM. Restoration of thyroid hormone balance: a game changer in the treatment of heart failure? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308(1):H1-10.
14. Pingitore A, Nicolini G, Kusmic C, Iervasi G, Crigolini P, Forini F. Cardioprotection and thyroid hormones. *Heart Fail Rev.* 2016 Mar 24. [Epub ahead of print].
15. Lombardi G, Di Somma C, Grasso LF, Savanelli MC, Colao A, Pivonello R. The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(11):1021-9.
16. Kanashiro-Takeuchi RM, Tziomalos K, Takeuchi LM, Treuer AV, Lamirault G, Dulce R, et al. Cardioprotective effects of growth hormone-releasing hormone agonist after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(6):2604-9.
17. Moreira VO, Pereira CA, Silva MO, Felisbino SL, Cicogna AC, Okoshi K, et al. Growth hormone attenuates myocardial fibrosis in rats with chronic pressure overload-induced left ventricular hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009;36(3):325-30.
18. Junqueira A, Cicogna AC, Engel LE, Aldá MA, Tomasi LC, Giuffrida R, et al. Effects of growth hormone on cardiac remodeling during resistance training in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(1):18-25.
19. Osterziel KJ, Strohm O, Schuler J, Friedrich M, Hänlein D, Willenbrock R, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 1998;351(9111):1233-7.
20. Isgaard J, Bergh CH, Caidahl K, Lomsky M, Hjalmarson A, Bengtsson BA. A placebo-controlled study of growth hormone in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19(11):1704-11.