

Testosterona, Níveis de SHBG e Risco de Insuficiência Cardíaca: a Correlação Implica Causalidade?

Testosterone, SHBG Levels, and Heart Failure Risk: Does the Correlation Imply Causation?

Érique José Farias Peixoto de Miranda¹ 

Centro de Ensaios Clínicos e Farmacovigilância, Instituto Butantan (IB),¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Impacto dos Baixos Níveis de Testosterona e SHBG sobre o Risco de Insuficiência Cardíaca: uma Revisão Sistemática e Metanálise

Os autores descrevem uma metanálise¹ de seis estudos observacionais com baixo risco de viés, que sugere uma associação modesta entre baixos níveis de testosterona, mas não de Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (SHBG), e a incidência de insuficiência cardíaca (IC) em homens, mas não em mulheres. Em resumo, para cada redução de um desvio padrão nos níveis séricos de testosterona, a razão de risco de IC aumentou 10% (HR 1,10, IC 95%: 1,03-1,17).

Os dados coletados mostram que um total de 233.474 participantes de meia-idade foram acompanhados por pelo menos 7,7 anos; a grande maioria deles (90,2%) se registrou em uma única coorte;² 3.991 (1,71%) deles apresentaram eventos. Em outras palavras, observamos um pequeno aumento no risco absoluto em comparação com a população em geral.³ Entre indivíduos com idade ≥ 45 anos, a incidência de IC é de 6,0 por 1.000 pessoas-ano, aumentando para 21,1 por 1.000 pessoas-ano entre aqueles com 65 anos ou mais.⁴

Portanto, devemos encorajar a reposição de testosterona para qualquer homem com mais de 40 anos ou apenas para aqueles com hipogonadismo hipogonadal para prevenir a IC? A metanálise avaliou a associação, mas não a causalidade. Apesar das inconsistências, estudos epidemiológicos identificaram vias entre hormônios sexuais (SHs) e IC, já que o declínio relacionado à idade nesses hormônios resulta em mudanças fisiológicas que impactam o risco de IC não apenas em homens, mas também em mulheres,⁵ apesar dos resultados da metanálise. Apesar da associação entre baixos níveis de testosterona e IC em homens, baixos níveis de SHs em homens de meia-idade podem ser um marcador de saúde geral precária (por exemplo, má nutrição, estilo de vida sedentário, obesidade ou comorbidades, como hipertensão, dislipidemia e diabetes), mais fortemente correlacionados com o risco cardiovascular em si, em vez de uma causa direta da IC.⁵ Além disso, os ciclos de feedback dos SHs são interrompidos na IC.⁵

No entanto, os próprios autores destacam que as evidências são fracas (fator de Bayes de 0,99), indicando que a chance de a hipótese nula (ausência de associação) ser verdadeira é quase a mesma que a hipótese alternativa. A relevância clínica desse achado é discutível e certamente não justifica uma recomendação de suplementação de testosterona em larga escala.

Além disso, a metanálise teve uma seleção muito rigorosa, possivelmente devido à falta de estudos de alta qualidade que mediram a testosterona basal e monitoraram os resultados da IC. Apesar disso, os autores consideram que a chance de viés de publicação não é significativa. Além disso, a heterogeneidade dos estudos (devido a diferentes populações, métodos de medição hormonal, etc.) é outro fator limitante, conforme apontado pelos próprios autores, e pode influenciar a precisão dos resultados. Ebong et al. reconhecem que uma abordagem padronizada para a medição da SH é necessária para uma comparação confiável entre os estudos.⁵

Os achados referentes às mulheres neste estudo refletem a controvérsia na literatura.⁶ Embora a menopausa e a redução dos níveis de estrogênio estejam associados a um risco cardiovascular aumentado em mulheres, os estudos sobre terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres são complexos e controversos. O estudo da *Women's Health Initiative* de 2002,⁶ por exemplo, demonstrou que a TRH combinada (estrogênio e progesterona) aumentou o risco de eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso e câncer de mama, o que levou a um declínio drástico nas prescrições de TRH. Portanto, a motivação para a TRH em mulheres é principalmente aliviar os sintomas da menopausa e não prevenir a IC.

Os autores reconhecem a necessidade de ensaios clínicos randomizados para explorar a relação entre os níveis de testosterona e a IC. Poucos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que avaliaram a terapia de reposição de testosterona (TRT) em homens de meia-idade não incluíram a eficácia da prevenção de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) como desfecho primário, mas sim a segurança da reposição hormonal.^{7,8} Os MACE foram um composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal.

A TRT para Eventos Vasculares em Avaliação Estruturada (TRAVERSE)⁷ foi um ensaio clínico de não-inferioridade que incluiu quase 5.000 homens com idades entre 45 e 80 anos com hipogonadismo e histórico ou alto risco de doença cardiovascular. Este estudo avalia a segurança cardiovascular da TRT, especificamente sua não inferioridade ao placebo em

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca; Terapia de Reposição Hormonal; Testosterona.

Correspondência: Érique José Farias Peixoto de Miranda •

Instituto Butantan - Av. da Universidade, 210. CEP 05508-210, Butantã, São Paulo, SP -Brasil

E-mail: eriquemiranda@gmail.com

Artigo recebido em 21/08/2025, revisado em 03/09/2025, aceito em 03/09/2025

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20250593>

relação à incidência de MACE. O acompanhamento médio foi de $33,0 \pm 12,1$ meses. O estudo concluiu que a TRT não foi inferior ao placebo em relação à incidência de MACE, ou em outras palavras, a TRT não aumentou o risco cardiovascular nessa população de alto risco. Apesar dos resultados tranquilizadores obtidos no TRAVERSE, Basaria et al.⁸ mostraram que entre 209 homens (idade média de 74 anos) com mobilidade limitada, hipogonadismo e doença cardiovascular preexistente ou de alto risco. No entanto, este estudo foi interrompido precocemente

devido a preocupações com a segurança, sugerindo um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos, como infarto do miocárdio.

Portanto, não devemos incentivar a suplementação de testosterona para homens com ou sem hipogonadismo para a prevenção da IC. No entanto, a modesta associação encontrada na metanálise enfatiza a necessidade de ensaios clínicos randomizados com potência para explorar a relação entre os níveis de testosterona e os MACE.

Referências

1. Artioli T, Batista LB, Franchini K, Alencar JN. Impact of Low Testosterone and SHBG Levels on Heart Failure Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2025; 122(10):e20250244. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20250244i>.
2. Yeap BB, Marriott RJ, Antonio L, Raj S, Dwivedi G, Reid CM, et al. Associations of Serum Testosterone and Sex Hormone-Binding Globulin with Incident Cardiovascular Events in Middle-Aged to Older Men. *Ann Intern Med.* 2022;175(2):159-70. doi: 10.7326/M21-0551.
3. Khan MS, Shahid I, Bennis A, Rakisheva A, Metra M, Butler J. Global Epidemiology of Heart Failure. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(10):717-34. doi: 10.1038/s41569-024-01046-6.
4. Huffman MD, Berry JD, Ning H, Dyer AR, Garside DB, Cai X, et al. Lifetime Risk for Heart Failure among White and Black Americans: Cardiovascular Lifetime Risk Pooling Project. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1510-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.022.
5. Ebong IA, Appiah D, Mauricio R, Narang N, Honigberg MC, Ilonze OJ, et al. Sex Hormones and Heart Failure Risk. *JACC Adv.* 2025;4(4):101650. doi: 10.1016/j.jaccadv.2025.101650.
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
7. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, Mitchell LM, Basaria S, Boden WE, et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med.* 2023;389(2):107-17. doi: 10.1056/NEJMoa2215025.
8. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse Events Associated with Testosterone Administration. *N Engl J Med.* 2010;363(2):109-22. doi: 10.1056/NEJMoa1000485.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons