

Caquexia Associada à Insuficiência Cardíaca

Heart Failure-Induced Cachexia

Marina Politi Okoshi, Fernando G. Romeiro, Sergio A. R. Paiva, Katashi Okoshi

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, Botucatu, SP – Brasil

Resumo

Pacientes com insuficiência cardíaca frequentemente desenvolvem estado de caquexia, que constitui fator independente de redução da sobrevida. Caquexia pode ser diagnosticada quando ocorre perda de peso corporal maior que 6% do peso habitual, na ausência de outras doenças. Embora sua fisiopatologia não esteja completamente esclarecida, vários fatores parecem estar envolvidos, como diminuição da ingestão alimentar, anormalidades do trato gastrointestinal, ativação imunológica e neuro-hormonal, e alteração da relação entre processos anabólicos e catabólicos. Como não há terapia específica para a caquexia associada à insuficiência cardíaca, o tratamento baseia-se no suporte nutricional, bloqueio neuro-hormonal, controle do edema e anemia e exercícios físicos. Fármacos com propriedades imunomodulatórias e anabólicas encontram-se em investigação clínica e experimental.

Introdução

A insuficiência cardíaca é causada por anormalidades cardíacas estruturais e/ou funcionais, adquiridas ou hereditárias, que levam à piora da capacidade de enchimento e ejeção ventricular. Nas últimas décadas, com o melhor entendimento sobre sua fisiopatogenia, tornou-se claro que as alterações patológicas envolvem não somente o sistema cardiovascular, mas também os sistemas renal, neuroendócrino, imunológico, musculoesquelético, hematológico e gastrointestinal, assim como o estado nutricional. Atualmente, desenvolvem-se estudos para elucidar a fisiopatologia de complicações sistêmicas decorrentes da insuficiência cardíaca e propor tratamento que promova melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevida. Entre estes, destacam-se as pesquisas sobre a caquexia associada à insuficiência cardíaca. Nesta revisão, apresentaremos definição, prevalência, fatores causais, repercussões clínicas e possibilidades terapêuticas para a caquexia associada à insuficiência cardíaca.

Palavras-chave

Caquexia, Insuficiência Cardíaca, Prognóstico, Anorexia.

Correspondência: Marina Politi Okoshi •

Departamento de Clínica Médica, Rubião Júnior, S/N, Rubião Junior, CEP 18618-000, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

Artigo recebido em 2/8/12; revisado em 20/8/12, aceito em 24/10/12.

A caquexia constitui importante fator preditivo de redução da sobrevida na insuficiência cardíaca, independentemente de variáveis importantes como idade, classe funcional, fração de ejeção e capacidade para realizar exercícios físicos¹⁻³. A importância do desenvolvimento da caquexia no prognóstico da insuficiência cardíaca ficou mais evidente com a descrição da epidemiologia reversa da obesidade nessa doença. Em indivíduos normais, o aumento do índice de massa do corpo (IMC) está associado a aumento no risco para desenvolver doenças cardiovasculares. Entretanto, em pacientes com insuficiência cardíaca, o IMC correlaciona-se positivamente com a sobrevida^{4,5}. O fator protetor do aumento do IMC nesses pacientes foi bem documentado em análise *post hoc* do estudo multicêntrico DIG (Digitalis Investigation Group), no qual a mortalidade foi maior nos pacientes com menores valores de IMC e menor naqueles com maiores valores⁴.

Definição de caquexia associada à insuficiência cardíaca

O termo caquexia tem origem grega e é formado pela junção de *kakós*, que significa má, e *hexis*, que significa condição. Alguns pacientes têm emagrecimento tão acentuado, que esse diagnóstico se torna evidente. Porém, muitas vezes pode ser difícil diagnosticar a caquexia em portadores de insuficiência cardíaca, uma vez que o edema prejudica a avaliação do peso corporal e de outras medidas antropométricas. Além disso, há dificuldades na interpretação de métodos laboratoriais para avaliação do estado nutricional como, por exemplo, a dosagem de marcadores nutricionais ou a determinação da composição do corpo por meio de impedância bioelétrica, que pode superestimar a massa sem gordura por efeitos do excesso de fluido extracelular⁶.

Para facilitar o diagnóstico da caquexia, Anker e cols.⁷ propuseram, em 1997, uma definição de simples aplicabilidade na avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca. Segundo os autores, caquexia deveria ser diagnosticada quando houvesse perda de peso corporal acima de 7,5% do peso habitual, não intencional e não edematosa, na ausência de sinais de outras doenças que possam causar desnutrição, como, por exemplo, neoplasias, infecção ou hipertireoidismo. A perda de peso deve ter ocorrido em período maior que seis meses. Perdas acentuadas em menores períodos de tempo também podem ser decorrentes da própria insuficiência cardíaca, mas outras doenças graves devem ser investigadas. O peso considerado deve ser aquele que prevalecia antes do desenvolvimento da doença cardíaca. Posteriormente, os mesmos autores mostraram que redução de apenas 6% do peso corporal já está associada à piora do prognóstico⁸. Portanto, caquexia cardíaca passou a ser definida como a perda de 6% do peso do corpo.

Deve-se ressaltar, entretanto, que essa definição não é universalmente utilizada em estudos gerais sobre caquexia. Em 2006, na Conferência para Consenso em Caquexia^{9,10}, a condição foi definida como a presença de doença crônica e perda de peso \geq a 5% em período menor < 12 meses ou IMC < 20 kg/m², associadas a pelo menos três dos seguintes critérios: 1) diminuição da força muscular, 2) fadiga, 3) anorexia, 4) redução do índice de massa livre de gordura e 5) anormalidades bioquímicas como inflamação, anemia ou redução da concentração sérica de albumina. Outro ponto a ser salientado é a diferença entre caquexia e estados de desnutrição ou anorexia, que são condições reversíveis com adequada ingestão alimentar, o que dificilmente pode ocorrer na caquexia^{9,10}.

Epidemiologia

Usando a definição de caquexia como estado de perda de peso equivalente a 6% do peso corporal, Anker e cols.⁸ observaram que 34% dos pacientes em tratamento ambulatorial da insuficiência cardíaca apresentaram caquexia durante período de acompanhamento de 48 meses. Outros estudos mostraram incidência de caquexia de aproximadamente 10% ao ano em pacientes em classes funcionais III e IV da New York Heart Association, e prevalência entre 12 a 15 % em classes funcionais II a IV^{11,12}.

Fisiopatologia da caquexia associada à insuficiência cardíaca

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na caquexia associada à insuficiência cardíaca ainda não estão completamente esclarecidos. A seguir, apresentaremos os diversos fatores que têm sido responsabilizados pelo seu desenvolvimento.

1) Redução da ingestão alimentar

A redução da ingestão alimentar pode ser secundária à anorexia, e seus mecanismos responsáveis não estão ainda completamente esclarecidos. Vários fatores podem estar envolvidos, como dietas pouco saborosas, principalmente por causa do baixo conteúdo de sódio, estado de depressão grave e congestão passiva visceral. Drogas frequentemente prescritas para o tratamento da doença podem, inadvertidamente, contribuir para a redução da ingestão alimentar. A intoxicação digitalica pode provocar anorexia, náuseas e vômitos. Alguns inibidores da enzima conversora de angiotensina, particularmente o captopril, podem alterar o paladar e exacerbar a anorexia¹³. O uso crônico e vigoroso de diuréticos pode acarretar depleção dos estoques corporais de zinco, levando a alteração do paladar, e de potássio, promovendo hipomotilidade intestinal. As citocinas inflamatórias, como veremos posteriormente, e concentrações inadequadas de leptina também levam à anorexia^{14,15}.

Além desses fatores, parece haver distúrbio intrínseco na regulação do apetite. O hipotálamo é o principal sítio regulador do apetite. Duas áreas foram identificadas no hipotálamo: uma área lateral, que quando estimulada induz o apetite, e uma área medial, que leva à saciedade. Vários neuropeptídeos estão envolvidos no controle da ingestão alimentar. Acredita-se

que, na insuficiência cardíaca, ocorra desequilíbrio entre a ação dos neuropeptídeos, com predomínio dos anorexígenos, que atuam no centro de saciedade sobre os orexígenos¹⁶.

Além da anorexia, outros fatores podem levar à redução da ingestão alimentar como plenitude precoce por hepatomegalia importante e diminuição da ingestão energética por baixa ingestão de lipídeos. A redução desse nutriente, com alta densidade energética, pode não ser compensada com aumento proporcional da ingestão de carboidratos. Finalmente, é importante ressaltar que, nos pacientes com insuficiência cardíaca em classe funcional IV, a presença de dispneia em repouso também passa a ser fator limitante para a ingestão alimentar.

2) Anormalidades do trato gastrointestinal

O papel do trato gastrointestinal na gênese da caquexia tem sido detalhadamente estudado nos últimos anos^{14,17-19}. Diversas alterações estruturais foram detectadas no trato gastrointestinal de pacientes com insuficiência cardíaca, como espessamento da parede intestinal, sugerindo edema de mucosa, e aumento do conteúdo de colágeno da parede intestinal e da distância entre a parede do capilar e a do enterócito²⁰⁻²². Atualmente, acredita-se que essas alterações levem à piora da nutrição do enterócito e facilitem o desenvolvimento de má-absorção intestinal. Alterações funcionais também foram descritas como diminuição da absorção de proteínas e gorduras e aumento da permeabilidade paracelular^{20,21,23}. Adicionalmente, observou-se aumento da concentração de bactérias no biofilme mucoso e da extensão de sua aderência à parede intestinal²⁰. O aumento da permeabilidade intestinal paracelular e da colonização bacteriana intestinal são os responsáveis pela absorção inadequada de constituintes bacterianos como, por exemplo, as endotoxinas bacterianas. O processo é conhecido como translocação bacteriana. As endotoxinas bacterianas, também conhecidas como lipopolissacárides, são consideradas um dos mais potentes indutores do fator de necrose tumoral- α , o TNF- α , e de outras substâncias pró-inflamatórias^{24,25}. Esses dados fortemente sugerem que, na insuficiência cardíaca, anormalidades do trato gastrointestinal estão envolvidas não somente no desenvolvimento de caquexia, mas também na ativação inflamatória sistêmica.

3) Ativação imunológica e neuro-hormonal

Alterações imunológicas e neuroendocrinológicas têm importante papel no desenvolvimento da caquexia. O estudo das alterações imunológicas na insuficiência cardíaca teve seu marco no estudo de Levine e cols.²⁶, em 1990. Os autores observaram que os pacientes apresentavam elevadas concentrações séricas de TNF- α , que era particularmente evidente nos doentes com caquexia. Esses achados foram marcantes no entendimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca e suas complicações sistêmicas. Logo se tornou claro, em grandes ensaios clínicos, como SOLVD²⁷ e VEST²⁸, que o TNF- α é bom marcador prognóstico, correlacionando-se com a classe funcional, a performance cardíaca e a sobrevivência. Em estudos experimentais, o aumento de TNF- α leva ao fenótipo

Artigo de Revisão

da insuficiência cardíaca, com caquexia e alterações da musculatura esquelética^{29,30}. Posteriormente, foi verificado que outras citocinas também estão alteradas na insuficiência cardíaca. Entre as citocinas pró-inflamatórias, destacam-se a interleucina (IL)-6 e a família das IL-1. Entre aquelas com atividade anti-inflamatória, destacam-se a família das IL-10 e o fator transformador do crescimento- β ³¹.

No organismo, há diversas fontes produtoras de citocinas³¹. O próprio miocárdio, estruturalmente lesado, pode expressar e produzir níveis aumentados de mediadores inflamatórios. Leucócitos circulantes, plaquetas, células endoteliais e células do pulmão e do fígado também parecem estar envolvidos na produção de citocinas. Entre os estímulos para a produção de citocinas, destacam-se: sobrecarga hemodinâmica, ativação neuro-hormonal, presença de hipoxemia e hipoperfusão tecidual, oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, presença de autoanticorpos e estimulação imunológica causada, principalmente, pela absorção de endotoxinas intestinais, como já referido³¹.

Além das alterações cardíacas, amplamente conhecidas, as citocinas induzem ainda à caquexia, disfunção endotelial, inibição da eritropoese, alteração da permeabilidade intestinal, redução da atividade de enzimas removedoras de radicais livres, diminuição do fluxo sanguíneo para musculatura esquelética, alteração funcional de proteínas musculares contráteis, apoptose de células musculares esqueléticas, e proteólise e atrofia muscular²⁵. Os efeitos relacionados às alterações da musculatura esquelética têm importante consequência no desenvolvimento da caquexia, uma vez que resultam em proteólise e perda da massa muscular.

Em relação à ativação neuro-hormonal, suas repercussões relacionam-se, principalmente, a aumento do gasto energético basal e ativação adicional de mediadores inflamatórios. Pacientes com insuficiência cardíaca e caquexia apresentam aumento da concentração plasmática de noradrenalina, adrenalina, cortisol e aldosterona, quando comparados com doentes com insuficiência cardíaca sem caquexia ou voluntários saudáveis, o que sugere que a ativação neuro-hormonal sistêmica participe na gênese da caquexia^{1,2}. De fato, ensaios clínicos mostram que o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina⁸ ou betabloqueadores³² pode reduzir a chance de perder peso. Em estudos *in vitro*, foi observado que angiotensina II, aldosterona e catecolaminas podem induzir ativação de células inflamatórias e aumento da produção de citocinas³³⁻³⁵. Adicionalmente, o estímulo adrenérgico promove vasoconstrição com piora da perfusão intestinal³⁶, podendo intensificar a translocação de endotoxinas bacterianas.

Alteração da relação entre processos anabólicos e catabólicos

Alteração no equilíbrio entre processos anabólicos e catabólicos tem importância na gênese da caquexia, particularmente em relação à proteólise da musculatura esquelética^{37,38}. O fator de transcrição nuclear-kappaB (NF- κ B) participa de uma das principais vias indutoras de catabolismo e proteólise muscular. Na insuficiência cardíaca, a ativação imunológica e neuro-hormonal, bem como o

aumento das espécies reativas de oxigênio, estimulam o NF- κ B muscular, que ativa a via da ubiquitina-proteassoma, levando à proteólise muscular. O sistema das ubiquitinas pode ser ativado pela miostatina e inibido por antagonistas da miostatina, como a follistatina, e pela insulina ou IGF-1¹⁶. Em ratos com insuficiência cardíaca, observamos que atrofia muscular foi acompanhada por alterações na expressão de proteínas da via miostatina/follistatina^{39,40}.

Consequências clínicas da caquexia

As manifestações clínicas da caquexia são decorrentes tanto da perda de peso como do processo inflamatório sistêmico. Reduções acentuadas do peso corporal, mesmo na ausência de inflamação sistêmica, acarretam efeitos deletérios em praticamente todos os órgãos e sistemas. Entre as repercussões da caquexia, destacam-se alterações cardíacas, anormalidades da função respiratória, diminuição da massa muscular e óssea, redução da capacidade de concentração e acidificação urinária, diminuição da cicatrização, predisposição a úlceras de pressão em pacientes acamados, alterações do trato gastrointestinal, anemia, e redução da imunidade com aumento no risco de infecções.

Em relação ao comprometimento cardíaco, há dificuldades no estudo dos efeitos da caquexia sobre o próprio coração, uma vez que já ocorrem alterações estruturais e funcionais pela cardiopatia de base. Estudos experimentais avaliam os efeitos cardíacos da caquexia de origem não cardíaca causada por neoplasias. Nesses trabalhos, foram observadas alterações moleculares características do processo de remodelação cardíaca e piora da função ventricular⁴¹. Em nosso laboratório, avaliamos o comprometimento cardíaco em situações de restrição importante da ingestão alimentar, tanto em ratos normais como hipertensos. Verificamos que a redução do peso do corpo foi acompanhada por diminuição da massa muscular cardíaca. Nos animais normotensos, observamos anormalidades miocárdicas morfológicas e ultraestruturais e alterações funcionais discretas⁴²⁻⁴⁴. Entretanto, no coração hipertrofiado de ratos hipertensos, as alterações ultraestruturais foram mais evidentes e intensamente distribuídas pelo miocárdio, caracterizando-se por desorganização e perda de miofilamentos e miofibrilas, degeneração de mitocôndrias e presença de numerosas invaginações da membrana plasmática⁴⁵. Provavelmente em decorrência de alterações ultraestruturais mais intensas, observamos evidente disfunção sistólica ventricular e miocárdica⁴⁵⁻⁴⁸. À estimulação inotrópica do miocárdio, Sugizaki e cols.⁴⁹ e Gut e cols.^{50,51} observaram que as alterações funcionais são compatíveis com anormalidades em proteínas envolvidas no trânsito intracelular de cálcio. Portanto, a restrição alimentar acarreta alterações morfológicas e funcionais em corações normais, que são agravadas em condições de sobrecarga mecânica do coração.

Como já referido, a insuficiência cardíaca induz alterações no trato gastrointestinal. A perda de peso corporal leva a efeitos deletérios adicionais promovendo atrofia de enterócitos, diminuição das vilosidades e aumento no risco de translocação bacteriana¹⁷.

Outro sistema frequentemente acometido na insuficiência cardíaca e exacerbado com a caquexia é o muscular esquelético. Diminuição da massa muscular é frequentemente mencionada, sendo mais evidente nos doentes com caquexia^{52,53}. A redução da massa muscular pode ser decorrente de atrofia, apoptose ou necrose^{39,40,54,55}. Outras alterações musculares incluem diminuição da densidade capilar e do número de mitocôndrias, modificação na composição das miofibrilas e metaloproteases, aumento do estresse oxidativo, e anormalidades do metabolismo e do trânsito intracelular de cálcio⁵⁶⁻⁵⁹. Há fortes evidências que as anormalidades metabólicas sejam intrínsecas e não dependentes de má perfusão tecidual, como se imaginava previamente^{60,61}. Como consequência das anormalidades, observa-se redução da capacidade para desenvolver força muscular, mesmo quando a força é corrigida pela massa muscular⁶².

Finalmente, a anemia, complicação frequente da insuficiência cardíaca, pode ser exacerbada pela caquexia⁶³. Embora sua etiologia seja multifatorial, fatores relacionados à caquexia – como diminuição da ingestão alimentar e da absorção intestinal, e estado de inflamação crônica – têm papel importante em sua gênese⁶⁴. Apesar de não ter sido sistematicamente avaliada em grandes estudos, deficiência de ferro tem sido relatada em frequência variável entre 1 e 44 % dos casos, dependendo da gravidade da insuficiência cardíaca e da amostra estudada^{65,66}. Essa deficiência, além de alterar a eritropoese, pode também prejudicar a função cardíaca, induzindo ativação do sistema nervoso simpático, dilatação ventricular, alterações ultraestruturais e mitocondriais cardíacas e trombocitose⁶⁷.

Tratamento da caquexia associada à insuficiência cardíaca

Como não há tratamento específico, diversas possibilidades têm sido aventadas para a prevenção e tratamento da caquexia: terapia nutricional, bloqueio neuro-hormonal, redução do edema, diminuição da translocação intestinal, estimulantes do apetite, imunomodulação, correção da anemia, esteroides anabolizantes e exercícios físicos.

Atualmente, a terapia nutricional constitui um dos pilares para a prevenção e tratamento da caquexia^{11,16,68}. Com a terapia, procura-se obter e manter, sem edema, o peso corporal dentro da faixa de peso ideal ou, de acordo com alguns autores, pouco abaixo do peso ideal. Nesse objetivo, estão incluídas a recuperação das reservas de energia, como o tecido gorduroso e, o que é mais difícil de ser obtido, a recuperação da massa magra e da massa óssea. Não existem recomendações específicas para a oferta calórica e proteica na caquexia associada à insuficiência cardíaca. Segundo Heymsfield e Casper⁶⁹, a administração de 35 kcal/kg/dia, via enteral, é segura e efetiva em aumentar a massa magra. Entretanto, recomenda-se que a oferta calórica não ultrapasse 28 kcal/kg/dia⁷⁰. O suporte deve ser iniciado em pequena quantidade, seguido, se possível, de aumento gradual para a obtenção e manutenção do peso desejado. Deve-se evitar excesso de energia, que está associado a aumento do estresse fisiológico com elevação das concentrações plasmáticas de catecolaminas e insulina e disfunção hepática. O aumento dos níveis circulantes de insulina pode causar maior reabsorção renal de sódio e água, piorando a insuficiência

cardíaca. As proteínas devem ser prescritas de acordo com as recomendações para adultos normais, que variam entre 1,0 e 1,2 g/kg/dia. A necessidade de proteínas pode ser maior se existirem perdas por nefropatia ou má absorção intestinal.

Alguns eletrólitos devem receber especial atenção. A quantidade de sódio que pode ser consumida depende da classe funcional da insuficiência cardíaca. Em casos moderados, recomenda-se entre 3 a 4 gramas ao dia. Nos casos graves, deve variar entre 0,5 a 2 gramas ao dia; nesta situação, é importante orientar os pacientes sobre o conteúdo de sódio nos alimentos. Em virtude do uso crônico e, frequentemente, em doses elevadas de diuréticos, pode ocorrer depleção de potássio e magnésio com sintomas associados. Com o aumento da oferta de carboidratos e aminoácidos, e a elevação da concentração sérica de insulina, ocorre a passagem de potássio, fósforo e magnésio do espaço extracelular para o intracelular, podendo acarretar manifestações clínicas graves, como arritmias e morte súbita. Restrição hídrica nem sempre é necessária, dependendo da gravidade da doença. Se os pacientes ingerem menos sódio, têm menos sede, não sendo, portanto, necessário restringir a ingestão de líquidos. Em casos mais avançados, com intensa ativação neuro-hormonal, que estimula o centro da sede e a retenção renal de sódio e água, a restrição hídrica pode ser necessária. Se houver hiponatremia, a restrição hídrica passa a ser mandatória. É importante salientar que, com o aumento da ingestão de sódio e carboidratos, pode ocorrer maior retenção renal de água e sódio com piora da insuficiência cardíaca. Portanto, é importante obter o peso corporal diário para ajuste individualizado da terapia diurética.

Como as necessidades de micronutrientes na insuficiência cardíaca não estão estabelecidas, deve-se seguir as recomendações habituais. Pode haver déficit de vitaminas hidrossolúveis por causa da redução de sua ingestão e do uso crônico de diuréticos. Atenção particular deve ser dada à tiamina, cuja deficiência pode agravar o quadro basal da doença cardíaca. Em casos de alteração da absorção intestinal, pode haver necessidade de reposição das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K.

Para a administração do suporte nutricional, muitas vezes a via oral é eficaz, e a ingestão voluntária de alimentos pode reverter o balanço negativo energético e proteico. Entretanto, nem sempre é possível fornecer a quantidade desejada de alimentos apenas por via oral, sendo necessário iniciar suporte dietético por sonda nasoesofágica que, em geral, é bem aceita pelos pacientes. As refeições, sejam por via oral ou enteral, devem ser frequentes e em pequena quantidade. Fatores como congestão hepática, distensão gástrica e ascite causam intolerância à ingestão de grande quantidade de alimentos. Quando não é possível utilizar o trato gastrointestinal, ou em condições perioperatórias, a via intravenosa pode ser usada para nutrição parenteral total ou complementar à dieta administrada pelo trato gastrointestinal. Como os pacientes com insuficiência cardíaca têm pouca tolerância à administração de grandes quantidades de volume, a nutrição parenteral por acesso venoso central é mais utilizada que por acesso periférico, pois permite infusão de soluções concentradas, hiperosmolares, em menor volume.

É importante salientar que, apesar da importância do suporte nutricional na insuficiência cardíaca, ainda há dúvidas se a caquexia pode ser revertida com a implementação adequada dessa medida.

Outro pilar importante no tratamento da caquexia associada é o bloqueio neuro-hormonal, que deve ser feito de acordo com as diretrizes atuais. Devido à importância da ativação neuro-hormonal em estados caquéticos, o bloqueio do sistema renina angiotensina está sendo investigado em estudo multicêntrico, que avalia os efeitos do imidapril sobre a caquexia de origem não cardiogênica, em pacientes com câncer gastrointestinal¹⁶.

Como congestão venosa sistêmica está associada a alterações do trato gastrointestinal, deve-se manter os pacientes com o menor grau de edema possível. Apesar de estudos experimentais terem mostrado redução de translocação intestinal com antibioticoterapia^{19,36}, ainda não está definido se modulação da microflora intestinal pode ser útil no controle do processo inflamatório sistêmico. Portanto, descontaminação intestinal seletiva não está indicada na insuficiência cardíaca.

Estimulantes do apetite, como megestrol ou medroxiprogesterona, têm sido utilizados na caquexia associada a outras doenças. Em virtude de resultados controversos, nenhum deles está aprovado para uso na insuficiência cardíaca¹⁶.

Na última década, diversos estudos avaliaram efeitos cardíacos e sistêmicos de agentes imunomoduladores⁷¹. Considerando os efeitos maléficos do TNF- α , foi natural o desenvolvimento de fármacos que pudessem antagonizá-los. Dois grandes estudos, o Renaissance e o Recover, avaliaram os efeitos do etanercept, receptor solúvel do TNF- α , na insuficiência cardíaca⁷². Como não houve benefícios clínicos, os estudos foram interrompidos precocemente. Já o infliximab, anticorpo monoclonal anti-TNF- α , foi associado a aumento da mortalidade e hospitalizações por insuficiência cardíaca^{71,72}. Esses resultados foram desanimadores para os entusiastas da hipótese de que seria possível melhorar a sobrevida na insuficiência cardíaca por meio de modulação da atividade inflamatória. Outro medicamento avaliado foi a pentoxifilina, que pode inibir a síntese de citocinas, particularmente do TNF- α . O fármaco foi testado apenas em estudos pequenos, que tiveram resultados favoráveis ou nulos⁷³. Também a talidomida, potencialmente imunomodulatória, apresentou resultados favoráveis ou nulos⁷¹. Entre as perspectivas para o futuro, há diversos agentes imunomodulatórios em investigação experimental como inibidores da ativação de células T, antagonistas de quimioquinas, IL-10, antagonistas de receptores da IL-1, imunoglobulinas, estatinas, metotrexate e n-acetilcisteína^{16,31,74}.

Visando, principalmente, preservar a massa muscular, diversos fármacos têm sido investigados como o esteroide anabolizante testosterona, hormônio do crescimento, inibidores e antagonistas da miostatina, inibidores da

via ubiquitina-proteassoma (bortezomide), inibidores da bioatividade dos lipopolissacáridos e bloqueadores de melanocortina. A testosterona foi recentemente avaliada em estudo randomizado, duplo cego, que incluiu homens idosos com insuficiência cardíaca. Sua administração resultou em efeitos benéficos na capacidade funcional, força muscular e metabolismo da glicose, permitindo levantar a hipótese de que possa ser útil na insuficiência cardíaca⁷⁵. Como a anemia está associada a menor disponibilidade de oxigênio para os tecidos, acredita-se que sua correção melhore a tolerância aos esforços físicos e ajude a preservar a massa muscular. Embora controverso, o tratamento específico da anemia envolve a correção de deficiências nutricionais e o uso de agentes estimuladores da eritropoese⁶⁴.

Finalmente, os exercícios físicos são importantes para a manutenção e recuperação das condições físicas e dos músculos esqueléticos^{58,76}. A realização esporádica de exercícios pode levar à hipoxemia periférica com ativação de citocinas inflamatórias^{77,78}. Por outro lado, a prática regular de exercícios não induz ativação de citocinas pró-inflamatórias ou de marcadores de dano endotelial, podendo ainda reduzir as concentrações séricas de TNF- α e de IL-6^{76,79,80}. Portanto, os pacientes devem ser estimulados a realizarem exercícios físicos sob orientação especializada.

As metas para o futuro, em termos de caquexia associada à insuficiência cardíaca, envolvem o desenvolvimento de tratamento efetivo e a capacidade para prever o processo e detê-lo antes que ocorra significativa redução do peso corporal.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fapesp, CNPq e Fundunesp pelo apoio financeiro.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Okoshi MP, Romeiro FG; Redação do manuscrito: Okoshi MP, Romeiro FG, Okoshi K; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Okoshi MP, Paiva SAR, Okoshi K.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPESP, CNPq e Fundunesp.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de livre-docência de Marina Politi Okoshi pela Faculdade de Medicina de Botucatu.

Referências

1. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation*. 1997;96(2):526-34.
2. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1999;20(9):683-93.
3. Veloso LG, de Oliveira MT Jr, Munhoz RT, Morgado PC, Ramires JA, Barretto AC. [Nutritional repercussion in advanced heart failure and its value in prognostic assessment]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(6):480-5.
4. Curtis JP, Selter JC, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):55-61.
5. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1439-44.
6. Araújo JP, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Nutritional markers and prognosis in cardiac cachexia. *Int J Cardiol*. 2011;146(3):359-63.
7. Anker SD, Ponikowski P, Vamey S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor of mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;349(9058):1050-3.
8. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*. 2003;361(9363):1077-83.
9. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008;27(6):793-9.
10. von Haehling S, Stepney R, Anker SD. Advances in understanding and treating cardiac cachexia: highlights from the 5th Cachexia Conference. *Int J Cardiol*. 2010;144(3):347-9.
11. Anker SD, Laviano A, Filippatos G, John M, Paccagnella A, Ponikowski P, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: on cardiology and pneumology. *Clin Nutr*. 2009;28(4):455-60.
12. Velloso LG, Csengeri LF, Alonso RR, Ciscato CM, Barreto AC, Bellotti G, et al. [Malnutrition in dilated cardiomyopathy: correlation with echocardiographic indices of left ventricular function]. *Arq Bras Cardiol*. 1992;58(3):189-92.
13. Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest*. 1999;115(3):836-47.
14. Celik T, Yaman H. Elevated adiponectin levels in patients with chronic heart failure: an independent predictor of mortality or a marker of cardiac cachexia? *Int J Cardiol*. 2010;144(2):319-20.
15. Araújo JP, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Adiponectin is increased in cardiac cachexia irrespective of body mass index. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(6):567-72.
16. Von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther*. 2009;121(3):227-52.
17. Romeiro FG, Okoshi K, Zornoff LA, Okoshi MP. Gastrointestinal changes associated to heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(3):273-7.
18. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, Crane R, Meddings JB, Niebauer J, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;157(1):80-5.
19. Sandek A, Anker SD, von Haehling S. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure. *Curr Drug Metab*. 2009;10(1):22-8.
20. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(16):1561-9.
21. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):240-5.
22. Raja K, Kochhar R, Sethy PK, Dutta U, Bali HK, Varma JS. An endoscopic study of upper-GI mucosal changes in patients with congestive heart failure. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(6):887-93.
23. Krack A, Richartz BM, Gastmann A, Greim K, Lotze U, Anker SD, et al. Studies on intragastric PCO₂ at rest and during exercise as a marker of intestinal perfusion in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(4):403-7.
24. Wrigley BJ, Lip GYH, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(11):1161-71.
25. von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, Doehner W, Anker SD. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin*. 2009;5(4):549-60.
26. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323(4):236-41.
27. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1201-6.
28. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103(16):2055-9.
29. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, Michael LH, Didenko VV, Homsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998;97(14):1382-91.
30. Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, MacLellan WR, DeMayo FJ, Spinale FG, et al. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation*. 2001;104(7):826-31.
31. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure - the whys and wherefores. *Heart Fail Rev*. 2006;11(1):83-92.
32. Boxall BW, Clark AL. Beta-blockers and weight change in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2012;18(3):233-7.
33. Brasier AR, Recinos A 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(8):1257-66.
34. Hansen PR, Rieneck K, Bendtzen K. Spironolactone inhibits production of proinflammatory cytokines by human mononuclear cells. *Immunol Lett*. 2004;91(2-3):87-91.
35. Werner C, Werdan K, Ponicke K, Brodde OE. Impaired beta-adrenergic control of immune function in patients with chronic heart failure: reversal by beta-1-blocker treatment. *Basic Res Cardiol*. 2001;96(3):290-8.
36. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2368-74.
37. Schulze PC. Protein catabolism and impairment of skeletal muscle insulin signalling in heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119(11):465-6.
38. Toth MJ, LeWinter MM, Ades PA, Matthews DE. Impaired muscle protein anabolic response to insulin and amino acids in heart failure patients: relationship with markers of immune activation. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119(11):467-76.
39. Lima AR, Martinez PF, Okoshi K, Guizoni DM, Zornoff LA, Campos DH, et al. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure. *Int J Exp Pathol*. 2010;91(1):54-62.
40. Damatto RL, Martinez PF, Lima AR, Cezar MD, Campos DH, Oliveira Junior SA, et al. Heart failure-induced skeletal myopathy in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol*. 2012 Mar 29. [Epub ahead of print].

Artigo de Revisão

41. Tian M, Asp ML, Nishijima Y, Belury MA. Evidence for cardiac atrophic remodeling in cancer-induced cachexia in mice. *Int J Oncol.* 2011;39(5):1321-6.
42. Okoshi MP, Okoshi K, Pai VD, Pai-Silva MD, Matsubara LS, Cicogna AC. Mechanical, biochemical, and morphological changes in the heart from chronic food restricted rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2001;79(9):754-60.
43. Okoshi K, Matsubara LS, Okoshi MP, Cicogna AC, Fioretto JR, Padovani CR, et al. Food restriction-induced myocardial dysfunction demonstrated by the combination of in vivo and in vitro studies. *Nutr Res.* 2002;22(11):1353-64.
44. Cicogna AC, Padovani CR, Okoshi K, Matsubara LS, Aragon FF, Okoshi MP. The influence of temporal food restriction on the performance of isolated cardiac muscle. *Nutr Res.* 2001;21(4):639-48.
45. Okoshi MP, Okoshi K, Matsubara LS, Dal Pai-Silva M, Gut AL, Padovani CR, et al. Myocardial remodeling and dysfunction are induced by chronic food restriction in spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res.* 2006;26(11):567-72.
46. Okoshi K, Fioretto JR, Okoshi MP, Cicogna AC, Aragon FF, Matsubara LS, et al. Food restriction induces in vivo ventricular dysfunction in spontaneously hypertensive rats without impairment of in vitro myocardial contractility. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(4):607-13.
47. Cicogna AC, Padovani CR, Georgette JC, Aragon FF, Okoshi MP. Efeito da restrição proteico-calórica sobre a função mecânica dos músculos cardíacos hipertrofiados. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(4):431-5.
48. Cicogna AC, Padovani CR, Okoshi K, Aragon FF, Okoshi MP. Myocardial function during chronic food restriction in isolated hypertrophied cardiac muscle. *Am J Med Sci.* 2000;320(4):244-8.
49. Sugizaki MM, Carvalho RF, Aragon FF, Padovani CR, Okoshi K, Okoshi MP, et al. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to morphological damage in normotensive middle-aged rats. *J Biomed Sci.* 2005;12(4):641-9.
50. Gut AL, Okoshi MP, Padovani CR, Aragon FF, Cicogna AC. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to calcium cycling and beta-adrenergic system changes. *Nutr Res.* 2003;23(7):911-9.
51. Gut AL, Sugizaki MM, Okoshi MP, Carvalho RF, Pai-Silva MD, Aragon FF, et al. Food restriction impairs myocardial inotropic response to calcium and beta-adrenergic stimulation in spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res.* 2008;28(10):722-7.
52. 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.
53. Poehlman ET. Special considerations in design of trials with elderly subjects: unexplained weight loss, body composition and energy expenditure. *J Nutr.* 1999;129:2605-2635.
54. Martinez PF, Okoshi K, Zomoff LA, Carvalho RF, Oliveira Junior SA, Lima AR, et al. Chronic heart failure-induced skeletal muscle atrophy, necrosis, and changes in myogenic regulatory factors. *Med Sci Monit.* 2010;16(12):BR374-83.
55. Dalla Libera L, Sabbadini R, Renken C, Ravara B, Sandri M, Betto R, et al. Apoptosis in the skeletal muscle of rats with heart failure is associated with increased serum levels of TNF-alpha and sphingosine. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33(10):1871-8.
56. Carvalho RF, Cicogna AC, Campos GE, Assis JM, Padovani CR, Okoshi MP, et al. Myosin heavy chain expression and atrophy in rat skeletal muscle during transition from cardiac hypertrophy to heart failure. *Int J Exp Pathol.* 2003;84(4):201-6.
57. Carvalho RF, Darioli R, Justulin Junior LA, Sugizaki MM, Politi Okoshi M, Cicogna AC, et al. Heart failure alters matrix metalloproteinase gene expression and activity in rat skeletal muscle. *Int J Exp Pathol.* 2006;87(6):437-43.
58. Bueno CR Jr, Ferreira JC, Pereira MG, Bacurau AV, Brum PC. Aerobic exercise training improves skeletal muscle function and Ca²⁺ handling-related protein expression in sympathetic hyperactivity-induced heart failure. *J Appl Physiol.* 2010;109(3):702-9.
59. Esposito F, Mathieu-Costello O, Shabetai R, Wagner PD, Richardson RS. Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure: partitioning the contributors. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(18):1945-54.
60. Rosca MC, Okere IA, Sharma N, Stanley WC, Recchia FA, Hoppel CL. Altered expression of the adenine nucleotide translocase isoforms and decreased ATP synthase activity in skeletal muscle mitochondria in heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;46(6):927-35.
61. De Sousa E, Veksler V, Bigard X, Mateo P, Ventura-Clapier R. Heart failure affects mitochondrial but not myofibrillar intrinsic properties of skeletal muscle. *Circulation.* 2000;102(15):1847-53.
62. Toth MJ, Ades PA, Tischler MD, Tracy RP, LeWinter MM. Immune activation is associated with reduced skeletal muscle mass and physical function in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2006;109(2):179-87.
63. Groeneweld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(10):818-27.
64. Ghali JK. Anemia and heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2009;24(2):172-8.
65. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2485-9.
66. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26(21):2232-7.
67. Jankowska EA, Ponikowski P. Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency. *Heart Fail Clin.* 2010;6(3):295-304.
68. Rozentryt P, von Haehling S, Lainscak M, Nowak JU, Kalantar-Zadeh K, Polonski L, et al. The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010;1(1):35-42.
69. Heymsfield SB, Casper K. Congestive heart failure: clinical management by use of continuous nasogastric feeding. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(3):539-44.
70. Aquilani R, Opasich C, Verri M, Boschi F, Febo O, Pasini E, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1218-23.
71. Fildes JE, Shaw SM, Yonan N, Williams SG. The immune system and chronic heart failure: is the heart in control? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(12):1013-20.
72. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109(13):1594-602.
73. Shaw SM, Shah MK, Williams SG, Fildes JE. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):113-8.
74. El Desoky ES. Drug therapy of heart failure: an immunologic view. *Am J Ther.* 2011;18(5):416-25.
75. 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.
76. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(6):561-9.
77. Kinugawa T, Kato M, Ogino K, Osaki S, Tomikura Y, Igawa O, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels increase in response to maximal exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2003;87(1):83-90.
78. Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, Coats AJ. Exercise training in chronic heart failure: effects of pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(2):189-93.
79. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):861-8.
80. Adamopoulos S, Parisis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):653-63.