

## Caquexia Cardíaca: Perspectivas para a Prevenção e Tratamento

*Cardiac Cachexia: Perspectives for Prevention and Treatment*

Marina Politi Okoshi, Rafael Verardino Capalbo, Fernando G Romeiro, Katashi Okoshi

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista - UNESP, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

Caquexia é condição patológica prevalente em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) associada. Sua ocorrência constitui marcador de gravidade da doença e está associada a aumento da morbidade e mortalidade independentemente de variáveis clínicas importantes como idade, função ventricular ou classe funcional da IC. As consequências clínicas da caquexia dependem tanto da perda de peso como da inflamação sistêmica que acompanha seu desenvolvimento. Perda da musculatura esquelética é importante componente da caquexia; ela frequentemente precede o desenvolvimento desta condição e está associada a mau prognóstico da IC. A caquexia afeta vários órgãos e sistemas. Sua origem é multifatorial; como os mecanismos fisiopatológicos envolvidos em seu desenvolvimento não estão completamente entendidos, há grande dificuldade no desenvolvimento de terapia específica para a prevenção e tratamento. Estratégias para a prevenção visam, principalmente, a preservação da massa muscular. Diferentes opções de tratamento têm sido descritas, a maioria delas avaliada em estudos experimentais ou pequenos estudos clínicos. Estas incluem suporte nutricional, bloqueio de sistemas neuro-hormonais, redução de translocação bacteriana intestinal, tratamento da anemia e ferrodeficiência, estimulantes de apetite, agentes imunomodulatórios, hormônios anabólicos, e diferentes programas de exercícios físicos. Atualmente, a terapia não farmacológica como o suporte nutricional e exercícios físicos tem sido considerada de grande importância na prevenção e tratamento da caquexia associada à IC.

### Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma importante questão de saúde pública, devido à sua elevada prevalência, gravidade das manifestações clínicas e prognóstico reservado. Dados estatísticos dos Estados Unidos estimam que 5,7 milhões de americanos com mais de 20 anos de idade tem IC; espera-se um aumento de aproximadamente 46% entre 2012 e 2030, resultando em mais de 8 milhões de adultos com IC.<sup>1</sup>

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Perda de Massa Muscular; Exercício Físico; Prognóstico; Nutrição; Anemia.

**Correspondência:** Marina Politi Okoshi •

Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Departamento de Clínica Médica. Rubião Júnior, S/N. CEP 18618-000, Botucatu, SP – Brasil  
E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

Artigo recebido em 05/02/16; revisado em 13/05/16; aceito em 23/05/16.

**DOI:** 10.5935/abc.20160142

A IC é causada por anormalidades estruturais e funcionais do coração, levando a deficiências da ejeção ventricular e/ou da capacidade de enchimento ventricular. No Brasil, as principais causas de IC são a isquemia do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica, cardiomiopatia dilatada e doença de Chagas, bem como doença valvular.<sup>2</sup> Após lesão cardíaca, as consequentes alterações ventriculares moleculares, estruturais e funcionais são conhecidas como remodelação cardíaca. Esse processo é acompanhado pela ativação inflamatória e neuro-hormonal cardíaca e sistêmica, que afeta de maneira adversa o coração em um ciclo vicioso e compromete diferentes órgãos e sistemas.<sup>3</sup> Nas últimas décadas, tornou-se claro que as mudanças patológicas envolvem não apenas o sistema cardiovascular, mas também os sistemas renal, neuroendócrino, imunológico, hematológico, gastrointestinal, e musculoesquelético, bem como o estado nutricional. Atualmente, estudos experimentais e clínicos têm se concentrado na fisiopatologia das complicações sistêmicas relacionadas à IC, a fim de estabelecer tratamentos para melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida.

A caquexia é uma condição patológica prevalente e importante associada com a IC crônica. Sua ocorrência prediz a redução da sobrevida, independente de variáveis relevantes, tais como idade, classe funcional da IC, fração de ejeção e capacidade física.<sup>4</sup> Avaliamos estudos sobre caquexia induzida pela IC e discutimos diferentes terapias para sua prevenção e tratamento.

### Definição de caquexia cardíaca

A caquexia tem sido definida como, pelo menos, 5% de perda de peso corporal livre de edema nos 12 meses anteriores (ou um índice de massa corporal  $< 20 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) em pacientes com doença crônica e, pelo menos, três dos seguintes critérios clínicos e laboratoriais: diminuição da força muscular, fadiga, anorexia, baixo índice de massa livre de gordura e bioquímica anormal, caracterizada por aumento dos marcadores inflamatórios [proteína C-reativa, interleucina (IL)-6], anemia (Hb  $< 12 \text{ g/dL}$ ), ou baixos níveis de albumina sérica ( $< 3,2 \text{ g/dL}$ ).<sup>5</sup> Como a IC é uma doença inflamatória, Anker et al.<sup>6</sup> propuseram que a caquexia cardíaca deveria ser diagnosticada quando a perda de peso corporal é  $> 6\%$  independente de outros critérios e na ausência de outras doenças graves. Mais recentemente, os investigadores utilizaram um ponto de corte de perda de peso corporal  $> 5\%$  para caracterizar a caquexia cardíaca.<sup>7,8</sup> Deve-se salientar que a caquexia é diferente da desnutrição ou anorexia, que podem ser facilmente revertidas com nutrição adequada.<sup>5</sup>

Atualmente, diversos biomarcadores têm sido estudados para ajudar a diagnosticar a caquexia cardíaca.<sup>9</sup> A perda de massa muscular é um importante componente da caquexia.

Ela muitas vezes precede o desenvolvimento da caquexia e pode também prever um prognóstico reservado na IC.<sup>10</sup> Diferentemente da caquexia, o diagnóstico de perda de massa muscular depende da avaliação laboratorial de massa muscular, como a absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA), tomografia computadorizada e ressonância magnética.<sup>11</sup> A perda muscular também pode ser sugerida pelo mau desempenho durante a ergoespirometria, teste de caminhada de 6 minutos, velocidade da marcha, ou força de preensão manual.<sup>11</sup>

A importância da caquexia no prognóstico da IC tornou-se mais evidente após a descrição da epidemiologia reversa da obesidade nessa condição. Em pessoas saudáveis, o aumento do índice de massa corporal está associado com um risco elevado de desenvolver doenças cardiovasculares. No entanto, o índice de massa corporal correlacionou-se positivamente com a sobrevivência em pacientes com IC.<sup>12</sup> Em uma meta-análise de nove estudos observacionais, a mortalidade foi menor nos pacientes com IC com sobrepeso e obesidade.<sup>13</sup> Os mecanismos envolvidos em ambos o paradoxo da obesidade e o prognóstico pior induzido por caquexia não são completamente claros.<sup>14</sup>

A prevalência da caquexia cardíaca varia entre 8 e 42%, de acordo com a definição de caquexia e população do estudo.<sup>6,7,15</sup> Anker et al.<sup>6</sup> observaram que 34% dos pacientes ambulatoriais com IC tiveram uma perda de peso corporal  $\geq 6\%$  durante 48 meses de seguimento. Mais recentemente, em pacientes ambulatoriais não diabéticos tratados de forma otimizada, uma perda de peso corporal  $> 5\%$  foi observada em 10,5%.<sup>7</sup> A etiologia da caquexia associada à IC é multifatorial e os mecanismos fisiopatológicos subjacentes não estão bem estabelecidos.<sup>16</sup> Fatores importantes incluem a redução da ingestão de alimentos, anormalidades gastrointestinais, ativação imunológica e neuro-hormonal, e um desequilíbrio entre os processos anabólicos e catabólicos.<sup>16,17</sup>

## Consequências clínicas da caquexia

As consequências clínicas da caquexia dependem tanto da perda de peso como da inflamação sistêmica, que acompanha o desenvolvimento da caquexia. A perda severa de peso corporal, mesmo na ausência de inflamação sistêmica, está associada a efeitos deletérios na maior parte dos órgãos e sistemas. A perda de tecido de três compartimentos, tecido magro, massa de gordura e ossos, é geralmente encontrado.<sup>7</sup> Nos músculos esqueléticos, um desequilíbrio entre a síntese e a degradação proteica leva a alterações moleculares e atrofia muscular, com diminuição da força e comprometimento das atividades diárias.<sup>18-23</sup>

As consequências cardíacas da caquexia foram estudadas em condições de coração livre de doenças, tais como o câncer e a desnutrição.<sup>24-30</sup> Em indivíduos caquéticos, a massa ventricular esquerda correlacionou-se com a massa corporal magra, mostrando que o coração é submetido a consequências semelhantes às do tecido magro durante a caquexia.<sup>31</sup> Em experimentos com animais, a caquexia associada ao câncer induziu disfunção cardíaca e alterações moleculares característicos do processo de remodelação patológica com redução da via de sinalização anabólica.<sup>24,25</sup> Observamos que

severa restrição alimentar induz alterações ultraestruturais, morfológicas e funcionais leves em corações normais de ratos, que são exacerbadas pela sobrecarga hemodinâmica em ratos hipertensos.<sup>32-37</sup> Portanto, a ocorrência de caquexia pode aumentar ainda mais as alterações cardíacas e a IC, em um círculo vicioso fatal. A caquexia também pode exacerbar a anemia associada à IC e alterações gastrointestinais.<sup>38</sup>

## Prevenção e tratamento da caquexia

Como a caquexia cardíaca é multifatorial, tem sido difícil desenvolver uma terapia específica para a sua prevenção e tratamento.<sup>11</sup> Uma vez que a perda muscular esquelética pode preceder a caquexia, estratégias preventivas têm sido principalmente dirigidas para a preservação da massa muscular.<sup>39</sup> Opções diferentes foram descritas, a maior parte avaliada em pequenos estudos clínicos ou cenários experimentais. Esses incluem suporte nutricional, bloqueio neuro-hormonal, redução da translocação bacteriana intestinal, tratamento da anemia e ferrodeficiência, estimulantes de apetite, agentes imunomoduladores, hormônios anabólicos e esquemas de exercícios físicos (Tabela 1).<sup>11</sup> Atualmente, a terapia não farmacológica, como o suporte nutricional e exercícios físicos tem sido considerada como a base para a prevenção e tratamento de caquexia.<sup>40</sup>

### Suporte Nutricional

Pacientes não-obesos com IC estável, muitas vezes têm ingestão inadequada de alimentos.<sup>41</sup> Portanto, o suporte nutricional é recomendado para obter e manter um peso corporal dentro ou um pouco abaixo da faixa normal, sem edema. Atualmente, não há recomendações específicas para a ingestão de proteínas e energia. A ingestão de 35 kcal/kg/dia mostrou-se segura e eficaz no aumento da massa magra em pacientes com IC.<sup>42</sup> Alguns autores recomendaram uma ingestão calórica de pelo menos 31,8 kcal/kg/dia.<sup>41</sup> O suporte nutricional deve ser iniciado com pequenas quantidades e aumentado lentamente até o peso corporal desejado ser atingido. O consumo de energia em excesso aumenta as concentrações plasmáticas de catecolaminas e insulina e causam estresse fisiológico. Um aumento nos níveis de insulina induz a reabsorção renal de água e sódio e pode descompensar a IC. Assim, os pacientes devem ser aconselhados a avaliar o seu peso corporal diariamente e adaptar a terapia diurética. A ingestão de proteína deve seguir as recomendações para pessoas saudáveis e pode ser aumentada em casos de perda de proteínas pela má absorção intestinal ou nefropatia.

No entanto, um pequeno estudo mostrou que o uso de suplementos nutricionais orais altamente calóricos e ricos em proteínas melhorou o peso corporal e reduziu os marcadores inflamatórios.<sup>43</sup> A ingestão de sódio depende da classe funcional da IC, sendo mais restrito (0,5 a 2g/dia) em casos graves, quando os pacientes precisam ser educados sobre o conteúdo alimentar de sódio.

O uso crônico e vigoroso de diuréticos pode depletar os níveis de potássio e magnésio. Com o aumento da ingestão de carboidratos e aminoácidos e aumento dos

**Tabela 1 – Caquexia cardíaca: perspectivas para a prevenção e tratamento**

### Abordagem não farmacológica

Suporte Nutricional  
Exercícios Físicos

### Abordagem farmacológica

*Tratamento clinicamente útil*

Bloqueio neuro-hormonal  
Redução da translocação bacteriana intestinal através do controle do edema periférico  
Correção da anemia e ferrodeficiência

*Apenas uso experimental*

Suplementação de aminoácidos essenciais  
Suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada  
Estimulantes de apetite  
Agentes imuno-modulatórios (pentoxifilina, talidomida, estatinas, metotrexato, N-acetilcisteína, inibidores da ativação de células T, antagonistas de quimiocina, interleucina-10, antagonistas de receptores de interleucina-1)  
Hormônios anabolizantes (testosterona, indutores de liberação de hormônio do crescimento, hormônio do crescimento)  
Vários mecanismos: inibidores e antagonistas da miostatina, bortezomib, inibidores da bioatividade de lipopolissacarídeos, e bloqueadores de melanocortina.

níveis de insulina, há um deslocamento de potássio, magnésio e fósforo dos compartimentos extracelulares para os intracelulares, diminuindo, assim, as concentrações plasmáticas destes eletrólitos, o que pode induzir a arritmias cardíacas e morte súbita.

Não há recomendação específica para micronutrientes em IC. Ingestão reduzida de alimentos e uso crônico de diuréticos pode causar deficiência de vitaminas solúveis em água. A tiamina precisa de atenção especial, pois sua deficiência pode prejudicar a função cardíaca.<sup>44</sup> A má absorção intestinal pode reduzir os níveis plasmáticos de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K.<sup>44</sup> Como a congestão hepática e a ascite causam intolerância à ingestão de alimentos, as refeições devem ser frequentes e pequenas. Deve-se ressaltar que, apesar da importância do suporte nutricional, ainda não foi estabelecido se a ingestão adequada de proteínas e energia pode reverter o estado nutricional na IC crônica.<sup>45</sup> Além disso, o aumento da ingestão de alimentos pode compensar um pouco da perda de peso, mas pode alterar a distribuição do tecido para o aumento da massa gorda, especialmente quando a perda muscular está presente.<sup>46</sup> Portanto, para preservar ou recuperar a massa muscular, o suporte nutricional deve ser combinado com exercícios físicos.

Pequenos estudos recentes têm sugerido que alterações em componentes específicos da dieta podem ser úteis na caquexia cardíaca. Por exemplo, o uso de suplementos de aminoácidos essenciais melhorou o estado nutricional e metabólico na maioria dos pacientes com IC e perda muscular.<sup>45</sup> A suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada, os quais consistem em leucina, isoleucina e valina, preservou o peso corporal, massa muscular esquelética e função cardíaca em ratos;<sup>47</sup> no entanto, não conseguiu beneficiar pacientes com IC.<sup>48</sup>

### Bloqueio da ativação neuro-hormonal

A IC crônica é caracterizada pela ativação cardíaca e sistêmica sustentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistemas nervosos adrenérgicos que, em longo prazo, prejudicam a remodelação ventricular. Portanto, o bloqueio

desses sistemas é recomendado para todos os pacientes com IC e fração de ejeção reduzida.<sup>2,49</sup> O controle de IC com bloqueio neuro-hormonal pode reverter a caquexia independentemente do suporte nutricional.

No entanto, a ativação neuro-hormonal também está diretamente envolvida na atrofia do músculo esquelético. Os efeitos da angiotensina II podem ser evitados pelos inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) e pelos bloqueadores do receptor da angiotensina 1. Mais recentemente, foi demonstrado que a angiotensina II tem um papel na caquexia e na perda do músculo esquelético através de diferentes mecanismos, tais como o aumento do estresse oxidativo e degradação de proteínas; equilíbrio energético prejudicado; redução do apetite através de alteração nos neuropeptídeos orexígenos/anorexígenos no hipotálamo; e inibição da função das células satélite e regeneração muscular.<sup>50,51</sup> A administração do inibidor da ECA enalapril diminuiu o risco de perda de peso em pacientes com IC.<sup>6</sup> Pode-se argumentar que, como o antagonista da angiotensina II melhora a remodelação cardíaca e função ventricular, também reduziria o risco de desenvolvimento da caquexia. Assim, o bloqueio neuro-hormonal também foi avaliado em caquexia associada ao câncer. Em ratos portadores de tumores, antagonistas da angiotensina e aldosterona, bem como o bloqueio do sistema nervoso adrenérgico atenuaram a perda de peso corporal e de massa magra.<sup>25</sup> Em um ensaio clínico de fase III, o inibidor de ECA imidapril preveniu a perda de peso em pacientes com caquexia causada por câncer de pulmão de células não-pequenas e câncer colorretal, mas não por câncer de pâncreas. Quando os dados foram combinados, no entanto, a prevenção da perda de peso não alcançou significância estatística.<sup>51</sup> Futuros estudos são necessários para elucidar o papel do bloqueio neuro-hormonal em diferentes causas de caquexia.

### Redução da translocação bacteriana intestinal

Pacientes com IC e edema periférico apresentam aumento da espessura da parede do intestino, o que sugere edema da parede intestinal.<sup>38</sup> Entre os parâmetros ecocardiográficos,

a combinação de disfunção ventricular direita e elevação da pressão atrial direita fornece a melhor distinção entre pacientes caquéticos e não caquéticos<sup>52</sup>. Além disso, a caquexia cardíaca foi associada à congestão intestinal, independentemente do estágio da IC e função cardíaca.<sup>52</sup> Os pacientes com IC também têm redução do fluxo sanguíneo intestinal e aumento do crescimento bacteriano justa-mucoso.<sup>53</sup> Essas anomalias levam à translocação bacteriana intestinal e ativação do sistema imune.<sup>53,54</sup>

Endotoxinas bacterianas, também conhecidas como lipopolissacarídeos, são potentes indutores de substâncias pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ . Como a terapia diurética intensiva normalizou o aumento dos níveis de endotoxinas em pacientes com IC com edema periférico,<sup>54</sup> os pacientes devem ter o mínimo de edema possível, usando um ou uma combinação de diuréticos.<sup>49</sup> Apesar de estudos experimentais que mostram que a antibioticoterapia diminui a translocação bacteriana intestinal, não está provado se a modulação da microflora é segura ou útil na redução da ativação do sistema imune na IC. Portanto, essa abordagem não é recomendada.<sup>55</sup>

#### Tratamento da anemia e ferrodeficiência

A prevalência de anemia na IC varia de 4% a 55%, de acordo com a população do estudo e definição da anemia.<sup>56</sup> A anemia está associada ao aumento da mortalidade, hospitalização e diminuição da qualidade de vida.<sup>57</sup> A etiologia da anemia na IC é multifatorial. A ferrodeficiência está presente em aproximadamente metade dos pacientes com IC, independente da presença de anemia.<sup>56</sup> Ambas a anemia e a ferrodeficiência estão associadas com a redução da tolerância ao exercício.<sup>58</sup> Como a diminuição da capacidade de exercício está relacionada com redução da massa do músculo esquelético, a anemia e a ferrodeficiência podem estar envolvidas no desenvolvimento da caquexia. A avaliação diagnóstica das causas reversíveis da anemia e seu posterior tratamento são apropriados em todos os pacientes. Atualmente, várias associações médicas sugerem que a ferrodeficiência deve ser rotineiramente avaliada em todos os pacientes com IC e corrigida, se presente.<sup>56</sup> Preparações de ferro por via intravenosa são seguras e eficazes no tratamento da ferrodeficiência;<sup>58</sup> há pouca informação disponível sobre a eficácia da administração oral de ferro.<sup>56</sup> O uso do ferro na correção intravenosa da ferrodeficiência foi associada com a melhora do estado funcional.<sup>59</sup> Como o agente estimulador da eritropoiese, darbepoetina alfa, não conseguiu melhorar os resultados clínicos em pacientes com IC com anemia leve a moderada,<sup>60</sup> essa classe de fármaco não é recomendada para o tratamento de anemia associada à IC.

#### Perspectivas para o tratamento futuro da caquexia

Vários agentes farmacológicos foram testados em cenários experimentais e clínicos para prevenir e tratar a caquexia cardíaca. No entanto, eles atualmente representam perspectivas futuras e não são recomendados para uso clínico.

A perda de apetite é um achado comum em caquexia cardíaca e sua origem é multifatorial.<sup>15</sup> Embora estimulantes de apetite como o acetato de megestrol tenham sido usados

em outras condições de caquexia, eles não são aprovados para a caquexia cardíaca.

Como dito anteriormente, a IC crônica é seguida pela ativação imunológica, a qual desempenha um papel importante no desenvolvimento da caquexia. Portanto, vários agentes imunomoduladores foram testados na IC. Os antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  etanercept e infliximab foram testados em grandes ensaios clínicos com resultados negativos ou neutros.<sup>61</sup> A pentoxifilina e a talidomida, também consideradas agentes imunomoduladores, foram usadas em pequenos ensaios com resultados neutros ou favoráveis.<sup>62,63</sup> Outros medicamentos imunomoduladores, tais como estatinas, metotrexato, N-acetilcisteína, inibidores de ativação de células T, os antagonistas de quimiocinas, IL-10, e antagonistas dos receptores da IL-1 foram testados em estudos experimentais.<sup>19,64</sup>

Hormônios anabólicos também foram avaliados na preservação e/ou aumento da massa muscular. Os níveis de testosterona diminuem com a idade; este fenômeno ocorre mais rápido em homens com IC do que em seus pares masculinos saudáveis.<sup>65</sup> Baixas concentrações de testosterona foram relacionadas ao aumento do risco de morte, independente da função do ventrículo esquerdo ou a capacidade funcional.<sup>39,65</sup> No músculo esquelético, a testosterona aumenta a síntese de proteínas, reduz a degradação de proteínas, e estimula a proliferação e diferenciação de células satélites, aumentando, assim, a massa muscular e a força e melhorando a capacidade de exercício.<sup>39</sup> Portanto, a deficiência de androgênios pode estar envolvida no desequilíbrio entre processos anabólicos e catabólicos e contribuir para a perda de massa muscular induzida pela IC e caquexia.<sup>65</sup> A suplementação com testosterona foi avaliada em pequenos estudos duplo-cego randomizados, incluindo homens<sup>66</sup> e mulheres<sup>67</sup> idosos com IC. Como a testosterona melhorou a capacidade funcional e a força muscular, foi considerada a hipótese de que seu uso poderia ser seguro e útil para a IC e a caquexia cardíaca.

A grelina, indutor da liberação do hormônio de crescimento, aumenta a adiposidade e ingestão de alimentos através da modulação de circuitos neurais que controlam a ingestão alimentar, o gasto energético, e o centro de recompensa.<sup>68</sup> A grelina foi avaliada em pequenos ensaios em diferentes condições de caquexia.<sup>15</sup> Na IC, a administração continuada de grelina melhorou a capacidade de exercício e perda de massa muscular, o que sugere que a grelina e o agonista de seu receptor anamorelina podem ser uma abordagem atraente para futuras investigações.<sup>68,69</sup> O hormônio de crescimento (GH) também tem o potencial de melhorar a massa muscular e a capacidade funcional.<sup>70</sup> Entretanto, como seus efeitos ainda não foram completamente estabelecidos em pacientes com IC,<sup>71,72</sup> estudos adicionais são necessários para esclarecer o papel do GH na IC e caquexia.

Atualmente, vários fármacos tais como inibidores e antagonistas de miostatina, bortezomide (um inibidor da via da ubiquitina-proteassoma), inibidores de bioatividade de lipopolissacarídeos, e bloqueadores de melanocortina têm sido investigados com o propósito de preservar e/ou aumentar a massa muscular em caquexia cardíaca.<sup>9,20,22</sup>



### Exercícios Físicos

Os exercícios físicos são a opção mais promissora para o tratamento da perda de massa muscular em várias doenças. As diretrizes atuais de IC recomendam fortemente a prática regular de exercícios físicos para pacientes estáveis a fim de prevenir e/ou atenuar a remodelação cardíaca e alterações no músculo esquelético.<sup>2,49,73</sup> Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que o exercício aeróbico melhora a remodelação cardíaca e função ventricular, bem como aumenta a capacidade funcional e a qualidade de vida.<sup>74-76</sup> No músculo esquelético, o treinamento físico reduz o estresse oxidativo, a ativação do sistema ubiquitina-proteassoma, a expressão da miostatina e citocinas pró-inflamatórias, atividade nervosa simpática e a vasoconstrição periférica, restabelece a expressão de proteínas envolvidas no trânsito intracelular de cálcio, e impede a rarefação de capilares e a atrofia de fibras musculares.<sup>77-79</sup>

Outras modalidades de exercício também têm demonstrado resultados promissores em IC. Por exemplo, um programa de exercícios de resistência melhorou a capacidade funcional<sup>48</sup> e uma combinação de hidroterapia com treinamento de resistência melhorou a tolerância ao exercício e perfil hemodinâmico de pacientes com IC.<sup>81</sup> Além disso, exercícios aeróbicos de alta intensidade foram seguros e superiores ao treinamento aeróbico de intensidade moderada no aumento do consumo máximo de oxigênio.<sup>82</sup> Portanto, estudos adicionais são necessários para estabelecer o melhor protocolo de treinamento em relação ao tipo de exercício, intensidade, duração e frequência para melhorar os resultados na caquexia cardíaca.

### Conclusão

A caquexia desempenha um papel importante na morbidade e mortalidade em pacientes com IC. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que causam caquexia é um passo essencial para o desenvolvimento de

estratégias farmacológicas e não-farmacológicas destinadas a prevenir e tratar a caquexia induzida por IC antes que uma significativa perda de peso corporal e de massa muscular ocorra. Atualmente, a terapia não-farmacológica, tal como suporte nutricional e exercícios físicos, são a base para a prevenção e tratamento da caquexia.

### Agradecimento

Agradecemos à Colin Edward Knaggs pela edição da versão em Inglês.

Apoio financeiro foi fornecido pelo CNPq (306857/2012-0, 306845/2012-1, e 479085/2013-7), FAPESP (2012/50512-5, 2014/21972-3), CAPES, e PROPe, UNESP.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K; Obtenção de dados: Capalbo RV, Okoshi K; Análise e interpretação dos dados: Okoshi MP, Capalbo RV; Obtenção de financiamento e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Okoshi MP, Okoshi K; Redação do manuscrito: Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP e CNPq.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Referências

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-54.
2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 Suppl 1):1-33.
3. Mann DL. Pathophysiology of heart failure. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. (eds.). *Braunwald's heart disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 487-504.
4. Rossignol P, Masson S, Barlera S, Giererd N, Castelnovo A, Zannad F, et al; GISSI-HF and Val-HeFT Investigators. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and VAL-HEFT trials. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(4):424-33.
5. 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.
6. 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.
7. Christensen HM, Kistorp C, Schou M, Keller N, Zerahn B, Fryskj J, et al. Prevalence of cachexia in chronic heart failure and characteristics of body composition and metabolic status. *Endocrine*. 2013;43(3):626-34.
8. Trullas JC, Formiga F, Montero M, Carrera-Izquierdo M, Grau-Amorós J, Chivite-Guillén D, et al; RICA Investigators. Impact of weight loss on mortality in chronic heart failure: findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):306-11.
9. Martins T, Vitorino R, Amado F, Duarte JA, Ferreira R. Biomarkers for cardiac cachexia: reality or utopia. *Clin Chim Acta*. 2014;436:323-8.
10. Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013;34(7):512-9.
11. Ebner N, Elsner S, Springer J, von Haehling S. Molecular mechanisms and treatment targets of muscle wasting and cachexia in heart failure: an overview. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(1):15-24.

12. 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.
13. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;156(1):13-22.
14. Lavie CJ, De Schutter A, Alpert MA, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Obesity paradox, cachexia, frailty, and heart failure. *Heart Fail Clin*. 2014;10(2):319-26.
15. von Haehling S, Anker SD. Treatment of cachexia: an overview of recent developments. *Int J Cardiol*. 2015;184:736-42.
16. Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, Nagpal AD, Pisani B, Agarwala R. Malnutrition and cachexia in heart failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(4):475-86.
17. Okoshi MP, Romeiro FG, Paiva SA, Okoshi K. Heart failure-induced cachexia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(5):476-82.
18. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LA, Carvalho RF, Oliveira Junior SA, Lima AR, et al. Chronic heart failure-induced skeletal muscle atrophy, necrosis, and myogenic regulatory factors changes. *Med Sci Monit*. 2010;16(12):BR374-83.
19. Martinez PF, Bonomo C, Guizoni DM, Junior SA, Damatto RL, Cezar MD, et al. Influence of N-acetylcysteine on oxidative stress in slow-twitch soleus muscle of heart failure rats. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(1):148-59.
20. 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 Path*. 2010;91(1):54-62.
21. Lima AR, Martinez PF, Damatto RL, Cezar MD, Guizoni DM, Bonomo C, et al. Heart failure-induced diaphragm myopathy. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(2):333-45.
22. Damatto RL, Martinez PF, Lima AR, Cezar MD, Campos DH, Oliveira SA, et al. Heart failure-induced skeletal myopathy in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):698-703.
23. 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.
24. 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.
25. Springer J, Tschirmer A, Haghikia A, von Haehling S, Lal H, Grzesiak A, et al. Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35(14):932-41.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Fioretto JR, Queiroz SS, Padovani CR, Matsubara LS, Okoshi K, Matsubara BB. Ventricular remodeling and diastolic myocardial dysfunction in rats submitted to protein-calorie malnutrition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(4):H1327-33.
30. Sugizaki MM, Leopoldo AS, Okoshi MP, Bruno A, Conde SJ, Lima-Leopoldo AP, et al. Severe food restriction induces myocardial dysfunction related to Serca2 activity. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009;87(9):666-73.
31. Molfino A, Papa A, Gasperini-Zacco ML, Muscaritoli M, Amoroso A, Cascino A, et al. Left ventricular mass correlates with lean body mass in patients with disease-associated wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(3):251-2.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Okoshi MP, Okoshi K, Matsubara LS, Pai-Silva MD, 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.
37. 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.
38. Romeiro FG, Okoshi K, Zornoff LA, Okoshi MP. Gastrointestinal changes associated to heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(3):273-7.
39. Josiak K, Jankowska EA, Piepoli MF, Banasiak W, Ponikowski P. Skeletal myopathy in patients with chronic heart failure: significance of anabolic-androgenic hormones. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(4):287-96.
40. Alves CR, da Cunha TF, da Paixão NA, Brum PC. Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia. *Life Sci*. 2015;125:9-14.
41. 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.
42. Heymsfield SB, Casper K. Congestive heart failure: clinical management by use of continuous nasogastric feeding. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(3):539-44.
43. 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.
44. Krim SR, Campbell P, Lavie CJ, Ventura H. Micronutrients in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(1):46-53.
45. Aquilani R, Opasich C, Gualco A, Verri M, Testa A, Pasini E, et al. Adequate energy-protein intake is not enough to improve nutritional and metabolic status in muscle-depleted patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(11):1127-35.
46. Ebner N, Springer J, Kalantar-Zadeh K, Lainscak M, Doehner W, Anker SD, et al. Mechanism and novel therapeutic approaches to wasting in chronic disease. *Maturitas*. 2013;75(3):199-206.
47. Tanada Y, Shioi T, Kato T, Kawamoto A, Okuda J, Kimura T. Branched-chain amino acids ameliorate heart failure with cardiac cachexia in rats. *Life Sci*. 2015;137:20-7.
48. Pineda-Juarez JA, Sanchez-Ortiz NA, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Cervantes-Gaytan R, Keirns-Davis C, et al. Changes in body composition in heart failure patients after a resistance exercise program and branched chain amino acid supplementation. *Clin Nutr*. 2016;35(1):41-7.
49. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
50. Du Bois P, Pablo Tortola C, Lodka D, Kny M, Schmidt F, Song K, et al. Angiotensin II induces skeletal muscle atrophy by activating TFE $\beta$ -mediated MuRF1 expression. *Circ Res*. 2015;117(5):424-36.

51. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of cachexia in chronic disease states. *Am J Med Sci.* 2015;350(4):250-6.
52. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1684-91.
53. Sandek A, Swidinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11):1092-102.
54. Azhar G, Wei JY. New approaches to treating cardiac cachexia in the older patient. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2013;7(6):480-4.
55. Sandek A, Anker SD, von Haehling S. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure. *Curr Drug Metab.* 2009;10(1):22-8.
56. Silverberg DS, Wexler D, Schwartz D. Is correction of iron deficiency a new addition to the treatment of the heart failure? *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):14056-74.
57. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006;113(20):2454-61.
58. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail.* 2015;17(3):248-62.
59. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48.
60. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al; RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1210-9.
61. 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.
62. Shaw SM, Shah MK, Williams SC, Fildes JE. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):113-8.
63. Fildes JE, Shaw SM, Yonan N, Williams SC. The immune system and chronic heart failure: is the heart in control? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(12):1013-20.
64. El Desoky ES. Drug therapy of heart failure: an immunologic view. *Am J Ther.* 2011;18(5):416-25.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Muller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. *Mol Metab.* 2015;4(6):437-60.
69. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, et al. Effects of Ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2004;110(24):3674-9.
70. Santos DP, Okoshi K, Moreira VO, Seiva FR, Almeida FL, Padovani CR, et al. Growth hormone attenuates skeletal muscle changes in experimental chronic heart failure. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(2):149-55.
71. Osterziel KJ, Strohm O, Schuler J, Friedrich M, Hanlein 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.
72. 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.
73. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2013;15(3):361-2.
74. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(14):1451-9. Erratum in: *JAMA.* 2009;302(21):2322.
75. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Tavazzi L; ELVD-CHF Study Group. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the exercise in left ventricular dysfunction and chronic heart failure (ELVD-CHF) trial. *Circulation.* 2003;108(5):554-9.
76. Pagan LU, Damatto RL, Cezar MD, Lima AR, Bonomo C, Campos DH, et al. Long-term low intensity physical exercise attenuates heart failure development in aging spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(1):61-74.
77. Gomes MJ, Martinez PF, Campos DH, Pagan LU, Bonomo C, Lima AR, et al. Beneficial effects of physical exercise on functional capacity and skeletal muscle oxidative stress in rats with aortic stenosis-induced heart failure. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8695716.
78. Souza RW, Piedade WP, Soares LC, Souza PA, Aguiar AF, Vechetti-Junior IJ, et al. Aerobic exercise training prevents heart failure-induced skeletal muscle atrophy by anti-catabolic, but not anabolic actions. *PLoS One.* 2014;9(10):e110020.
79. Negrao CE, Middlekauff HR, Gomes-Santos IL, Antunes-Correa LM. Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308(8):H792-802.
80. Bueno CR Jr, Ferreira JC, Pereira MG, Bacurau AV, Brum PC. Aerobic exercise training improves skeletal muscle function and Ca<sup>2+</sup> handling-related protein expression in sympathetic hyperactivity-induced heart failure. *J Appl Physiol* (1985). 2010;109(3):702-9.
81. Caminiti G, Volterrani M, Marazzi G, Cerrito A, Massaro R, Sposato B, et al. Hydrotherapy added to endurance training versus endurance training alone in elderly patients with chronic heart failure: a randomized pilot study. *Int J Cardiol.* 2011;148(2):199-203.
82. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation.* 2007;115(24):3086-94.