

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA
E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Tese de Doutorado

PREVALÊNCIA E IMPACTO DE FATORES METABÓLICOS E NUTRICIONAIS NA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: CAQUEXIA, ÂNGULO DE FASE E MIOSTATINA

Ms. Nut. Fernanda Donner Alves

Orientadora

Prof. Dra. Andréia Biolo

Co-orientadora:

Prof. Nut. Gabriela Corrêa Souza

Porto Alegre, dezembro de 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA
E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

PREVALÊNCIA E IMPACTO DE FATORES METABÓLICOS E NUTRICIONAIS NA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: CAQUEXIA, ÂNGULO DE FASE E MIOSTATINA

Ms. Nut. Fernanda Donner Alves

Tese de doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares para Obtenção do título
de Doutor em Ciências Cardiovasculares.

Professores Orientadores:

Dra. Andréia Biolo

Dra. Gabriela Corrêa Souza

Porto Alegre, dezembro de 2015.

FICHA CATALOGRÁFICA

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e _____ em 18/12/2015, pela Comissão Examinadora constituída por:

Prof. Dra. Aline Marcadenti

Prof. Dr. Fernando Gerchman

Prof. Dr. Luis Eduardo Paim Rohde

S Alves, Fernanda D

Prevalência e impacto de fatores metabólicos e nutricionais na insuficiência cardíaca: caquexia cardíaca, ângulo de fase e miostatina. / Fernanda Donner Alves – Porto Alegre: UFRGS, 2015 p.

Tese (doutorado). UFRGS. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, João Carlos Maia Alves (*in
memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS, cuja estrutura e organização foram fundamentais na realização deste projeto de Doutorado; ao Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa e ao FIPE do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo auxílio financeiro e atendimento prestado durante todas as etapas deste projeto de pesquisa; e ao CNPq pelo auxílio financeiro obtido com o Projeto Universal, sem qual não seria possível a realização dessas pesquisas.

Ao Grupo de Insuficiência Cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Agradeço pelo acolhimento, confiança e estímulo. Em especial, à Dra. Nadine Clausell pelo exemplo de profissional, por acreditar no trabalho da Nutrição e pela colaboração em todas as etapas da minha formação acadêmica.

À equipe do laboratório de pesquisa cardiovascular, em especial à Bianca Fracasso, Daiane Silvello e Michael Andrades, pela ajuda com as análises bioquímicas.

Às minhas orientadoras, Dra. Andréia Biolo e Dra. Gabriela Corrêa Souza, meu agradecimento por compreenderem e permitirem minha continuidade no programa apesar das mudanças na minha vida profissional e à falta de tempo para dedicação exclusiva ao projeto. Em especial, um agradecimento pessoal e profissional à Gabriela Souza, por esses 6 anos de convivência, parceria, aprendizado e formação, que influenciaram extremamente no meu caráter profissional e na minha dedicação ao trabalho.

À Priscilla Zuchinali, não só pelos trabalhos que dividimos mas principalmente pela amizade sincera e fiel em todos esses anos desde a

Graduação até o Doutorado. Agradeço também à amiga Roseane Fernandes pela ajuda em todos os artigos com a edição das imagens e figuras.

Ao Grêmio Náutico União por me permitir finalizar esse projeto com mais dedicação abrindo mão de alguns dias de trabalho. E também às minhas estagiárias que me apoiaram e ajudaram nas minhas ausências.

À minha família, principalmente ao meu pai, João Carlos Maia Alves, que sem saber influenciou indiretamente nas minhas escolhas e principalmente no meu jeito de ser. Infelizmente ele não estará presente nessa etapa, mas sei que os momentos que ele presenciou foram suficientes para orgulhar-se e me motivar a crescer cada vez mais.

Esta tese de doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Doenças Cardiovasculares da UFRGS, sendo apresentada na forma de revisão da literatura e três manuscritos sobre o tema da tese:

1. Revisão da literatura, justificativa e objetivos.
2. Artigo 1: Metanálise - submetido para publicação no *JACC Heart Failure*, conforme normas do mesmo.
3. Artigo 2: Artigo original – submetido para publicação na *Clinical Nutrition*, conforme normas do mesmo.
4. Artigo 3: Artigo original - referente ao trabalho de pesquisa que deverá ser submetido para publicação em periódico científico de circulação internacional, conforme normas do mesmo.
5. Conclusões

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	09
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
I. REVISÃO DA LITERATURA	12
1. Insuficiência cardíaca	12
2. Insuficiência cardíaca descompensada	13
3. Avaliação do estado nutricional na insuficiência cardíaca agudamente descompensada	14
3.1 Ângulo de fase	15
3.2 Caquexia cardíaca	16
3.2.1 Diagnóstico e prevalência de caquexia cardíaca	17
3.2.2 Fisiopatologia da caquexia cardíaca	18
3.3 Catabolismo proteico e miostatina	20
II. JUSTIFICATIVA DE PESQUISA	24
III. OBJETIVOS	25
1. Objetivo geral	25
2. Objetivos específicos	25
IV. HIPÓTESES	26
V. REFERÊNCIAS	27
VI. ARTIGO 1	35
VII. ARTIGO 2	63
VIII. ARTIGO 3	82
IX. CONCLUSÕES, IMPLICAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	97
X. ANEXOS	99
XI. APÊNDICES	102

LISTA DE ABREVIATURAS

IC – insuficiência cardíaca;

ICAD – insuficiência cardíaca agudamente descompensada;

IMC – índice de massa corporal;

BIA – bioimpedância elétrica;

AF – ângulo de fase;

SN – sistema nervoso;

GEB – gasto energético basal;

GH – hormônio do crescimento;

TNF – fator de necrose tumoral;

IGF - fator de crescimento semelhante à insulina;

MSTN – miostatina;

JNK – quinase C-Jun N-terminal;

MAPKs - proteínas quinases ativadas por mitógenos;

ELK1/2 - gene1 tipo ETS;

ActRIIA - receptor tipo II A activina

ActRIIB – receptor tipo II B activina;

ALK - receptor tirosina-quinase de linfoma anaplásico;

PI3K - fosfatidilinositol 3-cinases;

MuRF-1 - músculo RING-finger proteína-1;

EIF-2 - fator de Iniciação Eucariótico 2;

Pax7 - *paired box proteína 7*;

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Critérios para diagnóstico de caquexia em doenças crônicas, adaptado de Evans et al (2008). 18

Figura 2 - Alterações metabólicas relacionadas com a caquexia cardíaca e IC. 20

Figura 3 - Sinalização da miostatina no músculo esquelético. 22

ARTIGO 1

Figure 1 – Flow diagram of the study selection process. 42

Figure 2 – Meta-analysis of cachexia prevalence. 48

Figure 3 – Subgroup analysis of cachexia prevalence according to different definitions of cachexia. 50

ARTIGO 2

Figure 1 - Kaplan-Meier survival curve for phase angle. 73

ARTIGO 3

Figura 1 – Mediana e intervalo interquartil dos níveis séricos de Mstn entre os pacientes na admissão hospitalar e após 3 meses da alta. 91

Figura 2 – Níveis séricos de Mstn entre os pacientes com e sem caquexia e grupo controle. 92

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 1 – Characteristics of studies included in the meta-analysis. 44

ARTIGO 2

Table 1 – Clinical and demographic variables of ICAD population at hospital. 71

Table 2 - Comparison of risk factors for mortality between death and survival. 72

Table 3 – Cox's multivariate regression for mortality risk factors. 73

ARTIGO 3

Tabela 1 – Descrição e comparação das variáveis na admissão hospitalar e nos 3 meses após alta hospitalar. 90

Tabela 2 – Regressão de Cox para variáveis associadas com mortalidade em 24 meses após hospitalização por ICAD. 93

I. REVISÃO DA LITERATURA

1. Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração, sendo considerado um problema de saúde pública, com alta prevalência, alto custo e elevada mortalidade¹. A IC é a causa mais comum de hospitalização na América no Sul e no Brasil, onde das internações por doenças circulatórias 21% foram por sua causa no ano de 2013^{2,3}.

Estudos mais recentes têm mostrado que o prognóstico da IC está melhorando com os avanços no diagnóstico e tratamento da doença, mas mesmo assim ainda possui elevadas taxas de mortalidade e morbidade³. Aproximadamente 50% das pessoas com IC morrem em 4 anos após diagnóstico, e 40 a 50% dos hospitalizados morrem ou são readmitidos em 1 ano⁴. Os principais fatores de risco associados com o desenvolvimento da IC são: história familiar, diabetes mellitus, hipertensão arterial, etilismo, tabagismo e dislipidemia⁵.

A síndrome clínica da IC pode resultar de qualquer distúrbio estrutural ou funcional que leve à um remodelamento cardíaco, prejudicando a capacidade do ventrículo esquerdo de preencher ou ejetar sangue. As manifestações mais frequentes da doença são dispnéia e fadiga, que podem limitar a tolerância ao exercício, e retenção de líquidos podendo levar ao edema pulmonar e periférico. Ambas as alterações podem comprometer a capacidade funcional e a qualidade de vida dos indivíduos afetados, mas não necessariamente dominam o quadro clínico ao mesmo tempo⁶. Além dos fatores já mencionados, o desenvolvimento da IC ao longo dos anos leva a alterações no metabolismo com efeitos catabólicos e aumento do

metabolismo basal, aumento da taxa respiratória, hipóxia e ativação neuro-hormonal, resultando em alterações do estado nutricional do paciente⁷.

Além dos fatores metabólicos envolvidos no desenvolvimento e progressão da doença, os pacientes com IC que necessitam ser hospitalizados para compensação da doença constituem grupo de maior gravidade, que evoluem com alta mortalidade e altas taxas de re-hospitalizações⁸.

2. Insuficiência cardíaca descompensada

A hospitalização por IC agudamente descompensada (ICAD) acarreta problemas específicos que podem mudar a história natural da doença. As taxas de mortalidade no ano seguinte à internação são mais elevadas do que naqueles que não foram internados, e a hospitalização por IC permanece como um dos marcadores prognósticos mais importantes para mortalidade nesta população⁹. Vale ressaltar que a parcela de estudos em ICAD só passou a ser expressiva na última década, onde só então, dados descritivos ganharam maior destaque, aumentando exponencialmente o volume de informações sobre essa condição.

Como definição, a ICAD ocorre com início rápido ou mudança clínica dos sinais e sintomas de IC, resultando na necessidade urgente de terapia¹⁰. A própria internação por descompensação da doença representa um período de alto risco para o paciente, onde as chances de morte e re-hospitalização são significativamente maiores em comparação ao período crônico, porém estável da IC¹¹. O aumento do número de hospitalizações após um episódio de descompensação chega em torno de 50% dentro dos 12 meses após alta¹².

No Brasil, o estudo BREATHE com 1263 pacientes, mostrou que a maioria dos pacientes internados por ICAD são idosos, com pouca adesão à terapia

medicamentosa e possuem uma alta mortalidade intra-hospitalar (12,6%)¹³. Além das altas taxas de hospitalização, o prognóstico da doença pode ser ainda pior quando alterações metabólicas e nutricionais, associadas ao catabolismo, estão presentes.

3. Avaliação do estado nutricional na insuficiência cardíaca agudamente descompensada

As diversas condições clínicas e metabólicas que afetam a IC irão resultar em uma piora do estado nutricional desses indivíduos, evidenciando a necessidade de se determinar critérios para uma avaliação nutricional completa. Os estudos que relacionam estado nutricional ou composição corporal e IC, em sua maioria, utilizam o índice de massa corporal (IMC) para classificação¹⁴. Embora o IMC seja o método mais comumente usado para definir excesso de peso ou obesidade em estudos epidemiológicos, ele claramente não reflete a composição corporal¹⁵, apresentando uma baixa sensibilidade para predizer excesso de gordura corporal¹⁶.

Na ICAD, são ainda mais escassos os dados sobre composição corporal avaliada durante a hospitalização. Nesse cenário, algumas das avaliações são feitas na admissão e associadas com prognóstico. Um estudo de uma coorte israelense de pacientes com ICAD não encontrou associação entre obesidade avaliada pelo IMC e melhor prognóstico após ajustes para potenciais confundidores¹⁷. Já, outros dois, confirmaram a teoria do “paradoxo da obesidade” nos pacientes com ICAD^{18,19}, onde os menores valores de IMC foram associados com pior prognóstico em comparação aos obesos. Porém, uma limitação importante destes estudos é que ao utilizar o IMC como parâmetro de avaliação não detalharam se a retenção hídrica foi levada em consideração ou descontada do peso aferido.

Dadas as limitações dos diversos métodos de avaliação da composição corporal frente a alteração hídrica, o uso das medidas cruas do aparelho de bioimpedância elétrica (BIA), como o ângulo de fase, reactância e resistência, tem ganhado atenção. Essas medidas podem fornecer informações sobre o estado de hidratação e massa celular corporal, como também a integridade das mesmas, sem erros inerentes de algoritmos e sem assumir uma constante de hidratação^{20,21}.

3.1 Ângulo de fase

A análise da composição corporal por meio da BIA é baseada na condução de uma corrente elétrica imperceptível, de baixa intensidade, aplicada ao corpo por meio de cabos conectados a eletrodos ou superfícies condutoras, colocados em contato com a pele. O método baseia-se nas propriedades elétricas dos tecidos biológicos, onde alterações na condução de uma corrente pelo corpo estimam diferentes compartimentos corporais²².

Os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à corrente elétrica, essa oposição é chamada de impedância e seus dois vetores denominados resistência e reactância²³. No modelo tetrapolar de frequência simples, uma corrente de 50 kHz é capaz de passar tanto nos fluidos intra como nos extracelulares.

Além disso, a relação dos componentes da corrente resulta em um gráfico geométrico, onde a relação da resistência e da reactância resultará em um ângulo, chamado de ângulo de fase (AF). AF mais baixos estão associados com baixa reactância e morte celular ou alteração na permeabilidade seletiva da membrana. Nesse sentido, o AF tem sido um indicador de prognóstico em muitas patologias, refletindo a saúde celular, onde maiores valores refletem maior integridade de

membrana e melhor função celular²⁰. Em indivíduos saudáveis, os valores desse parâmetro usualmente variam entre 5 a 8^{o24}.

No cenário da IC, ainda são poucos os estudos que exploram essa avaliação. Menores valores de AF foram encontrados em pacientes com IC com excesso de líquidos e anemia, em comparação aos pacientes com IC sem essas condições, indicando que esse parâmetro pode refletir a gravidade do estado clínico²⁵. Também já foi associado com prognóstico em pacientes ambulatoriais, mostrando que menores valores de AF (<4,2°) estavam associados com maior mortalidade²⁶. Na ICAD, nosso grupo avaliou este parâmetro na admissão hospitalar e na alta, observando um aumento dos valores de AF durante a hospitalização, em paralelo com a melhora clínica desses pacientes²⁷.

Essas alterações de composição corporal nos pacientes com IC podem resultar em uma redução de massa magra, massa gorda e até massa óssea²⁸. Em relação à massa magra, a proteólise mais importante ocorre no músculo esquelético e os mecanismos ainda não estão bem estabelecidos, dificultando ainda mais o alvo terapêutico. O que se sabe é que o TNF- α também atua na musculatura, propiciando um maior catabolismo muscular devido à ativação de proteases²⁹. Dependendo da ativação e do tempo de ativação, isso pode colaborar em muito para a caquexia cardíaca.

3.2 *Caquexia cardíaca*

Alterações de parâmetros antropométricos, bioquímicos e/ou imunológicos compatíveis com comprometimento nutricional moderado são achados frequentes na IC em fase avançada³⁰ onde a caquexia cardíaca está frequentemente associada³¹.

A caquexia é uma condição grave que pode estar presente em muitos pacientes com doenças crônicas. Com relação ao estado nutricional, estudos têm mostrado que cerca de 50% dos pacientes com IC crônica apresentam algum grau de desnutrição³² e isso está associado com maior mortalidade^{33,34}. Quando a caquexia está presente, a mortalidade na IC pode chegar a 50% em 18 meses³⁵, dependendo do critério adotado para sua definição.

Apesar de já ser reconhecida como uma síndrome presente na IC, a maioria dos estudos avalia prevalência e impacto clínico da caquexia no contexto de outras doenças crônicas, principalmente no câncer. Entretanto, as alterações sistêmicas decorrentes das doenças cardiovasculares podem resultar num comportamento específico dessa síndrome que deve ser melhor estudada e, principalmente, diagnosticada.

3.2.1 Diagnóstico e prevalência de caquexia cardíaca

Até o momento, os poucos dados disponíveis e sem padronização de critérios, mostram uma prevalência de caquexia que varia de 5 a 15% em doenças crônicas como a IC e a doença pulmonar obstrutiva crônica¹⁹.

As definições para caquexia existentes na literatura até poucos anos envolviam critérios relacionados com a perda de peso involuntária, frequentemente associada com uma doença crônica. As definições também já abordaram as diferentes composições corporais tendo sido definida como baixo percentual de gordura (<15% para homens e <22% para mulheres)³² ou perda de pelo menos 10% da massa magra³⁶. Entretanto, uma definição mais adequada para essa síndrome não deveria envolver apenas um critério, uma vez que não existe uma razão única para seu desenvolvimento.

A partir de 2006 um grupo de especialistas iniciou a busca por um consenso do que poderia estar envolvido na patogênese da caquexia para então chegar a uma definição mais completa³⁷. Chegou-se a definição de que “caquexia é uma síndrome metabólica complexa associada com a presença de uma doença crônica e caracterizada por perda muscular com ou sem perda de massa gorda. O fator proeminente da caquexia é a perda de peso em adultos (corrigido para retenção hídrica) ou déficit de crescimento em crianças. Anorexia, inflamação, resistência insulínica e aumento da quebra proteica muscular são frequentemente associados com doença consumptiva. Essa por sua vez é diferente de inanição, perda muscular relacionada à idade, depressão primária, má-absorção e hipertireodismo, estando associada com aumento da morbidade”³⁷. O racional e os critérios específicos estão citados na **Figura 1**.

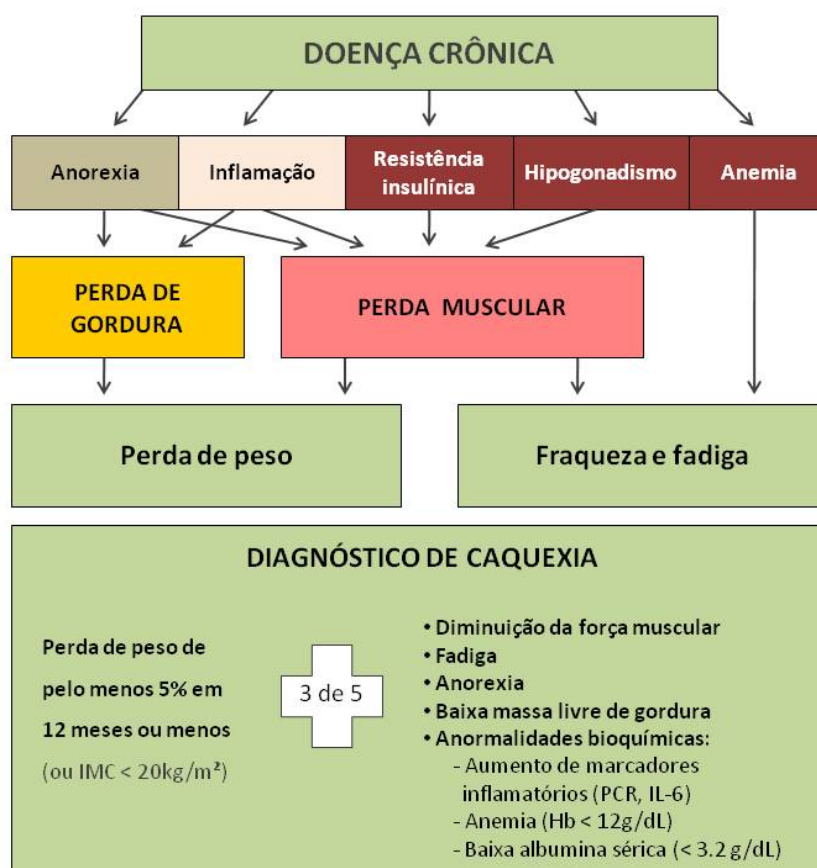


Figura 1 – Critérios para diagnóstico de caquexia em doenças crônicas, adaptado de Evans et al (2008)³⁷.

Esses critérios acima descritos tentam abordar o conjunto de modificações sistêmicas que a caquexia pode ocasionar em situação de doença crônica.

3.2.2 Fisiopatologia da caquexia cardíaca

A caquexia na doença cardiovascular é uma desordem neuroendócrina com um desbalanço complexo de diferentes sistemas corporais, causando a síndrome consumptiva³⁸. Salieta-se que a anorexia não é o único mecanismo para a caquexia, alterações metabólicas estão atuando em conjunto levando a perdas nutricionais. Exemplos seriam a má-absorção, perdas ósseas, musculares e a própria progressão da falência da bomba cardíaca. O desenvolvimento da caquexia é multifatorial envolvendo ativação neuroendócrina e inflamatória, que acabam sendo os principais responsáveis pelas alterações características da síndrome e seu desenvolvimento está intimamente ligado à própria fisiopatologia da IC.

A caquexia parece estar mais fortemente associada com mudanças hormonais na IC do que com medidas de gravidade comumente feitas, sugerindo que um desbalanço entre catabolismo e anabolismo é o principal fator para o desenvolvimento da síndrome³⁹. Pacientes com caquexia e IC apresentam níveis aumentados de norepinefrina e epinefrina, sendo acima dos níveis dos pacientes com IC sem caquexia⁴⁰; e também alteração na capacidade de exercício, redução da força muscular e fadiga precoce⁴¹. As interações metabólicas irão resultar em modificações do estado nutricional, principalmente da composição corporal, com uma consequente perda de peso decorrente da redução tanto de massa gorda quanto magra (**Figura 2**).

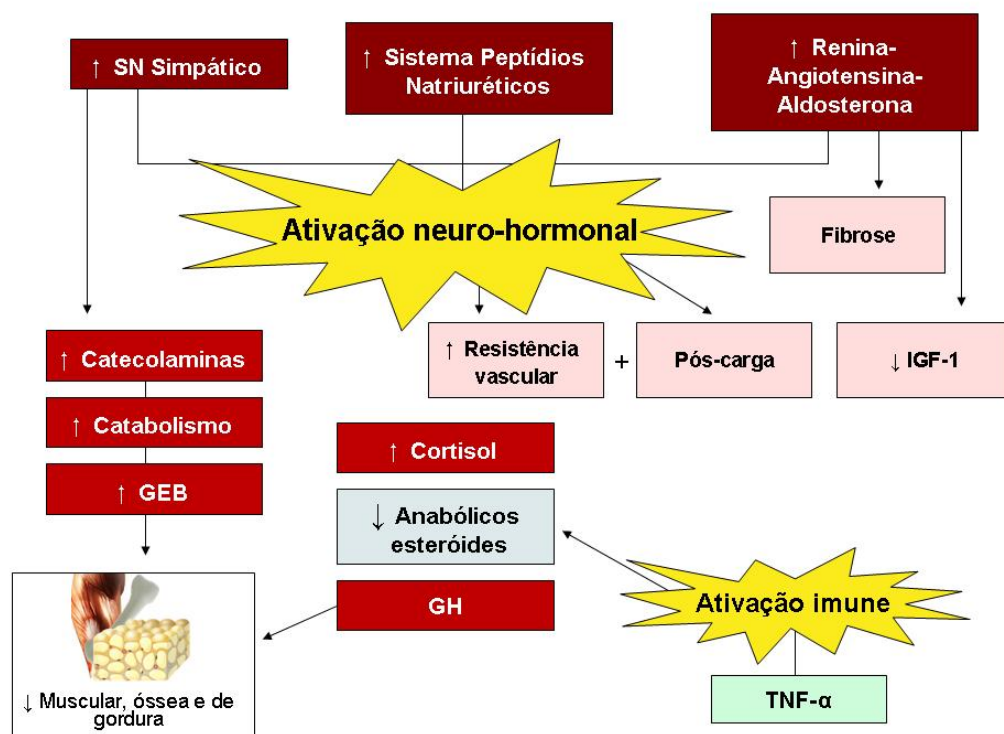


Figura 2 - Alterações metabólicas relacionadas com a caquexia cardíaca e IC. SN: sistema nervoso; GEB: gasto energético basal; GH: hormônio do crescimento; TNF: fator de necrose tumoral; IGF: fator de crescimento semelhante à insulina

3.3 Catabolismo proteico e miostatina

A perda de massa muscular é um dos aspectos mais relevantes que determinam a capacidade funcional e a gravidade de sintomas na IC. A ativação inflamatória e as alterações hormonais, reduzindo o anabolismo são as principais causas para esse catabolismo muscular mais acentuado nas fases avançadas da IC⁴². Duas condições que levam a esse catabolismo muscular são a sarcopenia e caquexia. A sarcopenia é a perda lenta e progressiva de massa muscular associada à idade, mesmo na ausência de doença crônica⁴³. O critério diagnóstico proposto pela

European Working Group on Sarcopenia in Older People é baseado na perda de massa muscular (densitometria de raios X ou bioimpedância) e perda da força (dinamometria manual) ou baixa performance física (teste de caminhada)⁴⁴. Porém, ainda há discrepância entre os métodos fazendo com que o diagnóstico e a prevalência variem de acordo com as ferramentas utilizadas⁴⁵.

Essa redução de massa muscular, aos 70 anos de idade, pode chegar a 30% na área transversal do músculo e 40% de declínio na força⁴⁶. Já, a caquexia, como mencionado anteriormente é uma síndrome multifatorial associada à presença de doenças crônicas. Porém é importante salientar que, em idosos com IC, as duas condições podem ocorrer em paralelo. Isso não só irá potencializar o catabolismo proteico, como também piorar a qualidade de vida e prognóstico desses pacientes⁴⁷.

Na tentativa de se buscar parâmetros para a perda muscular dos pacientes com IC mais fidedignos e fáceis de se medir, está sendo estudada a miostatina (Mstn), uma proteína intimamente ligada com o catabolismo protéico⁴⁸. É uma proteína pertencente à família do fator de transformação do crescimento (TGF-beta) que circula na sua forma inativa na circulação. Com a progressão da IC, a Mstn, que fisiologicamente inibe uma hipertrofia demasiada de músculos, perde sua parte inibitória e se ativa, além de aumentar sua afinidade pelo seu receptor. Após sua ativação e sua ligação no receptor, inicia-se uma cascata com bloqueio de fibroblastos, bloqueio da diferenciação muscular, culminando com uma grande perda muscular (**Figura 3**)⁴⁹. Já foi sugerido que a Mstn pode também estar envolvida na fisiopatogênese da caquexia cardíaca, principalmente relacionada ao catabolismo proteico⁵⁰.

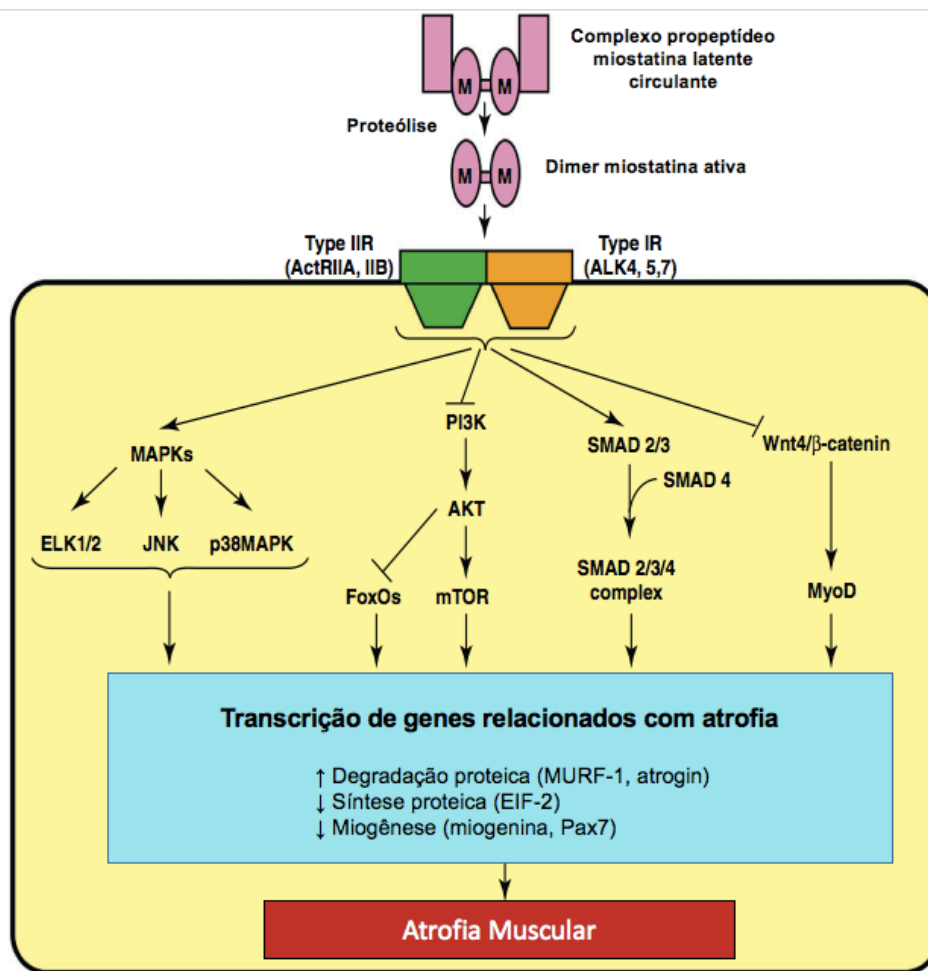


Figura 3 - Sinalização da miostatina no músculo esquelético. A miostatina aumenta a degradação proteica e diminui a síntese de proteínas por meio da ativação do complexo SMAD e por MAPKs, e da via PI3K / Akt. Isto resulta na ativação da expressão do gene iatrogênico e inativação da síntese de proteínas. Além disso, a miostatina inibe o programa miogênico, resultando assim numa diminuição da proliferação de mioblastos. Abreviaturas: JNK: quinase c-Jun N-terminal; MAPKs: proteínas quinases ativadas por mitógenos. ELK1/2: gene1 tipo ETS; ActRIIA: receptor tipo II A activina; ActRIIB: receptor tipo II B activina; ALK: receptor tirosina-quinase de linfoma anaplásico; PI3K: fosfatidilinositol 3-cinases; MuRF-1: proteína muscular *RING-finger-1*; EIF-2: fator de iniciação eucariótico 2; Pax7: *paired box proteína 7*. Adaptado de Wolfman et al (2003)⁴⁹.

Os dados na literatura até o momento são controversos sobre o que se refere aos níveis séricos de Mstn estarem elevados ou não em pacientes com IC, e também na caquexia. George et al (2010)⁵¹, Gruson et al (2011)⁵² e Wintgens et al (2012)⁵³

avaliaram níveis de Mstn no plasma ou soro de pacientes com IC e quando comparados a um grupo controle saudável apresentaram maiores níveis séricos, apesar da discrepância de valores encontrados entre eles. Já, outros autores encontraram menores valores de Mstn na IC em comparação aos controles⁵⁴⁻⁵⁶, e Zamora et al (2010)⁵⁶ não encontraram associação com mortalidade ou classe funcional. Em relação à caquexia, Christensen et al (2013)⁵⁵ comparou os valores de Mstn no soro de 38 pacientes IC com e sem caquexia não encontrando diferença significativa.

Por outro lado, já foi identificado que a expressão gênica de Mstn está aumentada no envelhecimento e em doenças como síndrome da imunodeficiência adquirida, câncer e na própria IC⁵⁷⁻⁵⁹. Essas condições clínicas especificamente resultam em aumento do catabolismo e uma maior predisposição para caquexia e perda de massa muscular. A maior parte dos estudos são experimentais e mostram aumento da expressão gênica da Mstn em condições catabólicas, e com redução quando alguma intervenção, seja nutricional ou funcional, foi aplicada⁵⁹⁻⁶¹.

Além disso, ainda são escassos os dados sobre a associação da Mstn sérica com marcadores ou parâmetros clínicos de estado nutricional. Faltam marcadores de caquexia confiáveis nesses pacientes e dados para que se possa afirmar se os níveis de Mstn estão relacionados com maior taxa de internação ou mortalidade ou de limitação funcional, e até mesmo com o grau de IC. A progressão da IC está relacionada com alterações metabólicas comuns à caquexia e estudos que caracterizem e diferenciem essas alterações podem adicionar informação sobre sua progressão e também auxiliar na avaliação clínica e nas tomadas de decisão quanto ao manejo desses pacientes.

II. JUSTIFICATIVA DE PESQUISA

A IC é uma síndrome clínica complexa e pacientes com internações por ICAD constituem grupo de maior gravidade, onde avaliações prognósticas mais acuradas são necessárias. As alterações metabólicas frequentemente observadas com a progressão da doença são pouco estudadas em condições agudas como na ICAD, e as variações de parâmetros nutricionais durante as crises de descompensação poderiam trazer informações adicionais para prevenção ou tratamento da piora do estado nutricional nessa condição.

Ainda, a caquexia cardíaca é uma complicação clínica que se associa à gravidade da IC e as revisões existentes na literatura apresentam uma ampla prevalência avaliada em apenas poucos estudos. A variedade de critérios utilizados para diagnosticar pacientes com caquexia ainda é desconhecida, assim como o impacto dessa variação no diagnóstico e prevalência.

As alterações metabólicas causadas pela caquexia se confundem com a história natural da progressão da IC, onde ambas condições podem levar a alterações importantes do estado nutricional dos pacientes, com catabolismo proteico acentuado e consequências para a saúde e prognóstico.

Portanto, o conhecimento da prevalência e impacto de fatores nutricionais e metabólicos serão importantes para o manejo clínico tanto na descompensação da IC como no processo de recuperação e estabilização da doença.

III. OBJETIVOS

1. Objetivo geral

Avaliar a prevalência, variação e o impacto de fatores metabólicos e nutricionais em pacientes com insuficiência cardíaca e como episódios de descompensação influenciam estes fatores.

2. Objetivos específicos

1. Estimar a prevalência de caquexia na IC através de meta-análise, comparando os diversos critérios diagnósticos utilizados na literatura.
2. Avaliar o papel do ângulo de fase na admissão hospitalar por ICAD como marcador prognóstico de mortalidade.
3. Comparar variáveis de composição corporal, estado nutricional e os níveis séricos de miostatina na descompensação da insuficiência cardíaca e na estabilidade clínica, como também entre os pacientes com e sem caquexia e sua influência em prognóstico.

IV. HIPÓTESES

H1: A prevalência de caquexia cardíaca irá variar de acordo com o critério diagnóstico adotado, sendo que o critério que inclui apenas perda de peso resultará em maior prevalência.

H2: Pacientes com ICAD e com menores valores de ângulo de fase terão pior prognóstico;

H3: Parâmetros de composição corporal e os valores de miostatina sérica serão diferentes entre os momentos de internação por ICAD e estabilidade clínica.

V. REFERÊNCIAS

- 1) Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, Rashidee A. Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am Heart J* 1999; 137:352–360.
- 2) Bocchi EA. Heart failure in South America. *Curr Cardiol Rev* 2013;9(2):147-56.
- 3) Ministério da Saúde. Datasus: mortalidade - 1996 a 2012, pela CID-10 – Brasil [Internet]. Brasília (DF); Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
- 4) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail* 2012; 4(8):803-69.
- 5) Fonseca C, Morais H, Mota T, Matias F, Costa C, Gouveia-Oliveira A, Ceia F; EPICA Investigators. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail* 2004;6:795-800.
- 6) Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001;110(7A):37S-46.
- 7) Von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovas Res* 2007;73:298-309.
- 8) Barretto ACP, Carlo CHD, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, et al. Re-Hospitalizações e Morte por Insuficiência Cardíaca - Índices Ainda Alarmantes. *Arq Bras Cardiol* 2008;91(5):335-341.
- 9) Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al. Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on

- subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-7.
- 10)Teerlink JR. Diagnosis and management of acute heart failure in Libby. In: Braunwald E, Libby P, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. p. 583. 15. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev* 2007;12 (2):87-90.
- 11)Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993–2001. *Heart* 2003;89:615–20.
- 12)Fonarow GC. The treatment target in acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2(2):S7-12.
- 13)Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015 [Epub ahead of print].
- 14)Shirley S, Davis LL, Carlson BW. The relationship between body mass index/body composition and survival in patients with heart failure. *J Am Acad Nurse Pract* 2008; 20:326-32.
- 15)Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Romero-Corral A. Body Composition and Heart Failure Prevalence and Prognosis: Getting to the Fat of the Matter in the “Obesity Paradox”. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:605-608.
- 16)Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Bailey KR, Collazo-Clavell ML, Allison TG, Korinek J, Batsis A, Lopez-Jimenez F. Accuracy of Body Mass Index to Diagnose Obesity In the US Adult Population. *Int J Obes* 2008; 32:959–966.

- 17) Schwartzberg S, Benderly M, Malnick S, George J, Goland S. The "obesity paradox": does it persist among Israeli patients with decompensated heart failure? A subanalysis of the Heart Failure Survey in Israel (HFSIS). *J Card Fail* 2012; 18:62-7.
- 18) Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007; 153:74-81.
- 19) Zapatero A, Barba R, Gonzalez N, Losa JE, Plaza S, Canora J, Marco J. Influence of obesity and malnutrition on acute heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65:421-6.
- 20) Mattar JA. Application of total body bioimpedance to the critically ill patient. Brazilian Group for Bioimpedance Study. *New Horiz* 1996; 4:493-503.
- 21) Zdolsek HJ, Lindahl OA, Sjoberg F. Non-invasive assessment of fluid volumestatus in the interstitium after haemodialysis. *Physiol Meas* 2000; 21:211-20.
- 22) Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C; Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23: 1226-43.
- 23) Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr* 1992; 2:199-209.
- 24) Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson Jr RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:49e52.

- 25)Colin-Ramirez E, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Asensio Lafuente E, Torres Villanueva F, Rebollar González V, Narváez David R, Dorantes García J. Body composition and echocardiographic abnormalities associated to anemia and volume overload in heart failure patients. *Clin Nutr* 2006; 25:746e57.
- 26)Colín-Ramírez E, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition* 2012;28(9):901-5.
- 27)Alves FD, Souza GC, Aliti GB, Rabelo-Silva ER, Clausell N, Biolo A. Dynamic changes in bioelectrical impedance vector analysis and phase angle in acute decompensated heart failure. *Nutrition* 2015;31(1):84-9.
- 28)Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, Teixeira MM, Hellewell PG, Hooper J, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;20:683–693.
- 29)von Haehling S, Jankowska EA, Anker SD. Tumor necrosis factor-alpha and the failing heart – pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Res Cardiol* 2004;99:18–28.
- 30)Veloso LG, Junior MTO, Munhoz RT, Morgado PC, Ramires JAF, Barretto ACP. Repercussão nutricional na insuficiência cardíaca avançada e seu valor na avaliação prognóstica. *Arq Bras Cardiol* 2006;84(6):480-785.
- 31)Von Healing S, Lainscak M, SpringerJ, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharm & Therap* 2009;121:227–252.
- 32)Carr JG, Stevenson LW, Walden JA, Heber D. Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989;63:709–713.

- 33)Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F, Krumholz HM. The obesity paradox body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:55-61.
- 34)Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:789-795.
- 35)Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*1997;349:1050–53.
- 36)Freeman LM, Roubenoff R. The nutritional implications of cardiac cachexia. *Nutr Rev* 1994;52:340–347.
- 37)Evans JW, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-799.
- 38)Anker SD, Coats AJS. Cardiac Cachexia: A Syndrome With Impaired Survival and Immune and Neuroendocrine Activation. *CHEST* 1999;115:836–47.
- 39)Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Hormonal Changes and Catabolic/Anabolic Imbalance in Chronic Heart Failure and Their Importance for Cardiac Cachexia. *Circulation* 1997;96:526-534.
- 40)Steinborn W, Anker, D. Cardiac cachexia: Pathophysiology and Clinical Implications. *Basic Appl Myol* 2003;13(4):191-201.

- 41) Anker SD, Swan W, Volterrani M, Chua TP, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:259-269.
- 42) Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: *hic et nunc*. *Int J Cardiol* 2015, 201:e1-e12.
- 43) Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab* 2013; 20: 1–10.
- 44) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing* 2010;39:412-23.
- 45) Beaudart C, Reginster JY, Slomian J, Buckinx F, Dardenne N, Quabron A, Slangen C, Gillain S, Petermans J, Bruyère O. Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools. *Exp Gerontol* 2015;61:31-7.
- 46) Porter MM, Vandervoort AA, Lexell J. Aging of human muscle: structure, function and adaptability. *Scand J Med Sci Sports* 1995; 5: 129–142.
- 47) Bowen TC, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2015; 6: 197–207
- 48) McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997;387:83– 90.
- 49) Wolfman NM, McPherron AC, Pappano WN, Davies MV, Song K, Tomkinson KN, Wright JF, Zhao L, Sebald SM, Greenspan DS, Lee SJ. Activation of latent

- myostatin by the BMP-1/tolloid family of metalloproteinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:15842– 6.
- 50)Hoenig MR. Hypothesis: Myostatin is a mediator of cardiac cachexia. *International Journal of Cardiology* 2008;124:131–133.
- 51)George I, Bish LT, Kamalakkannan G, Petrilli CM, Oz MC, Naka Y, Sweeney HL, Maybaum S. Myostatin activation in patients with advanced heart failure and after mechanical unloading. *Eur J Heart Fail* 2010;12:444– 53.
- 52)Gruson D, Ahn SA, Ketelslegers JM, Rousseau MF. Increased plasma myostatin in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13(7):734-6.
- 53)Wintgens KF, Dschietzig T, Stoeva S, Paulsson M, Armbruster FP. Plasma myostatin measured by a competitive ELISA using a highly specific antiserum. *Clin Chim Acta* 2012;16;413(15-16):1288-94.
- 54)Breitbart A, Auger-Messier M, Molkentin JD, Heineke J. Myostatin from the heart – local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H1973– 1982.
- 55)Christensen HM, Kistorp C, Schou M, Keller N, Zerahn B, Frystyk J, Schwarz P, Faber J. Prevalence of cachexia in chronic heart failure and characteristics of body composition and metabolic status. *Endocrine* 2013;43(3):626-34.
- 56)Zamora E, Simó R, Lupón J, Galán A, Urrutia A, González B, Mas D, Valle V. Serum myostatin levels in chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(8):992-6.
- 57)Gonzalez-Cadavid NF, Taylor WE, Yarasheski K, Sinha-Hikim I, Ma K, Ezzat S, Shen R, Lalani R, Asa S, Mamita M, Nair G, Arver S, Bhasin S. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14938 –14943.

- 58)Yarasheski KE, Bhasin S, Sinha-Hikim I, Pak-Loduca J, Gonzalez- Cadavid NF. Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60–92 year old women and men with muscle wasting. *J Nutr Health Aging* 2002;6:343–348.
- 59)Lenk K, Schur R, Linke A, Erbs S, Matsumoto Y, Adams V, Schuler G. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *Eur J Heart Fail* 2009;11:342–348.
- 60)Benny Klimek ME, Aydogdu T, Link MJ, Pons M, Koniaris LG, Zimmers TA. Acute inhibition of myostatin-family proteins preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;15;391(3):1548-54.
- 61)Heineke J, Auger-Messier M, Xu J, Sargent M, York A, Welle S, Molkentin JD. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure. *Circulation* 2010;26;121(3):419-25.

VI. 1º ARTIGO ORIGINAL

JACC Heart Failure

META-ANALYSIS OF CACHEXIA PREVALENCE IN HEART FAILURE: HIGH VARIABILITY RESULTING FROM THE USE OF DIFFERENT DEFINITIONS

PREVALENCE OF CACHEXIA IN HEART FAILURE

Fernanda Donner Alves, MSc^{a,b}; Priccila Zuchinali, MSc^{a,b}; Nadine Clausell, MD,
ScD^{a,b,c}; Luis Eduardo Rohde, MD, ScD^{a,b,c}; Gabriela Corrêa Souza, ScD^{b,d}; Andréia
Biolo, MD, ScD^{a,b,c}

^aGraduate Program in Cardiovascular Sciences, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos 2400, 90035-003 – Porto Alegre, RS, Brazil.

^bHospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, 90035-003 – Porto Alegre, RS, Brazil.

^cDepartment of Internal Medicine and ^dDepartment of Nutrition, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos 2400, 90035-003 – Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author:

Andréia Biolo, MD, ScD

Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, Santa Cecília, 90035-003 – Porto Alegre, RS, Brazil

Phone/FAX: +55 51 3359.8344

Email: biolo.andreia@gmail.com

ABSTRACT

Background: Cardiac cachexia is a complex syndrome that negatively impacts the prognosis of heart failure. Nevertheless, the exact prevalence of cardiac cachexia is unknown, in part because a standardized definition for this clinical entity is lacking. The objective of this meta-analysis was to estimate the prevalence of cachexia in patients with heart failure and to investigate whether the use of different definitions affects the prevalence rates reported in the literature.

Methods and results: MEDLINE, SciELO, and Embase were searched for studies focusing on adults (≥ 18 years) with heart failure. Studies meeting these criteria were included regardless of the definition of cachexia they employed. Of 2,346 articles, 23 were analyzed (2,288 patients). Seven definitions of cachexia were found. The overall prevalence of cachexia was 28% (95%CI 22-35%). A subgroup analysis according to cachexia definition revealed a prevalence of 37% (95%CI 31-42%) if only weight loss $\geq 7.5\%$ in 6 months was used to define cachexia; a prevalence of 18% (95%CI: 15-21%) was recorded when a more comprehensive definition combining weight loss with strength, muscle mass, anorexia, fatigue, and biochemical markers was adopted. Between-study heterogeneity was also lowest considering the stricter definition. Ejection fraction, New York Heart Association functional class, body mass index, and age were not associated with cachexia prevalence.

Conclusions: Cardiac cachexia seems highly prevalent in heart failure. However, the adoption of different definitions led to high variability in prevalence estimates. The use of comprehensive and standardized criteria is essential to elucidate the clinical significance of cachexia in heart failure.

Key words: cachexia, heart failure, cardiovascular diseases, epidemiology

INTRODUCTION

The development and progression of heart failure are associated with changes in body composition. While obesity increases the incidence of heart failure, it is also paradoxically associated with better prognosis in patients with diagnosed heart failure – the so called "obesity paradox" (1-3). In fact, weight loss in patients with heart failure is associated with worse prognosis and greater mortality (4,5). The mechanisms underlying this process appear to involve alterations in metabolism, with an imbalance between anabolic and catabolic factors leading to wasting and subsequently to cachexia (6,7).

Cardiac cachexia is a complex syndrome involving neuroendocrine abnormalities, inflammatory activation, increased lipolysis, and loss of muscle mass (8,9). Its development might be related to several hemodynamic and neurohumoral factors, but studies have failed to identify an association with left ventricular function and other severity criteria (10-15). An association with right ventricular dysfunction has been recently suggested, but the complex interplay between cachexia and heart failure has yet to be elucidated (16).

Mortality from cardiac cachexia may reach 50% in 18 months (5,10). However, the results reported by individual studies are highly variable, and the clinical significance of cachexia is possibly underestimated by the diversity of definitions employed to describe this condition. While some investigations define cachexia as strictly unintentional weight loss, others incorporate measures such as body mass index (BMI), ideal weight percentage, or loss of lean mass or body fat (11,12). In 2008, a consensus definition was proposed, encompassing weight loss (5% of body weight in 12 months) and at least 3 out of 5 criteria that correlate with loss of muscle mass and strength, anorexia, fatigue, and abnormal biochemistry markers (13). Since then,

however, the evidence available in the literature has not been reviewed in light of this unifying definition with the aim of estimating the prevalence of cachexia in a large sample of patients.

Nevertheless, a better understanding of cardiac cachexia and its determinants depends on reliable knowledge regarding the prevalence of this disorder in heart failure. Thus, the purpose of this meta-analysis was to estimate the prevalence of cachexia in patients with heart failure and to determine the impact of using different definitions of cachexia on prevalence rates.

METHODS

Search strategy

The literature search was performed according to the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹⁷ and Guidelines for Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies (MOOSE).¹⁸ Two independent reviewers (FDA and PZ) searched electronic databases MEDLINE, SciELO, and Embase using “humans” as search filter. No limits were set regarding date of publication or language. The following search strategy was used for MEDLINE: "cachexia"[Mesh] AND ("heart failure"[Mesh] OR cardiac failure OR congestive heart failure OR "cardiovascular diseases"[Mesh] OR (disease, cardiovascular)). For Embase, the following strategy was employed: 'clinical article'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'human'/de OR 'meta-analysis'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de) AND ('cachexia'/de OR 'cardiovascular disease'/de OR 'heart failure'/de) AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Editorial'/it OR 'Letter'/it OR 'Review'/it).

Finally, only two Portuguese terms, “*caquexia*” and “*insuficiência cardíaca*,” were used in SciELO, to prevent restricting the search.

Study selection

Cross-sectional, prevalence, cohort, or case-control studies with adults (≥ 18 years of age) were included. All definitions of cachexia were accepted and all types of publications were included – original articles, reviews, letters, and abstracts published in conference proceedings. Studies were excluded if they had actively enrolled/accrued cachexia patients. Two investigators (FDA and PZ) independently extracted data from the selected articles for later comparison and analysis. Disagreements were resolved by a third reviewer (AB).

Data extraction and outcome measures

The following information was extracted from the articles: author, publication year, country, population, design, mean age, gender, BMI, New York Heart Association (NYHA) functional class, and left ventricular ejection fraction (LVEF). For the variable of interest (prevalence of cachexia), the definition of cachexia employed in the study was extracted, along with the number of patients included in the total sample and the number of patients with cachexia.

Quality assessment

The quality of the studies and the presence of bias were evaluated qualitatively based on the recommendations for observational studies described in the STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE) statement (19). The following were assessed for each of the selected studies: statement of objectives and prespecified hypotheses; description of eligibility criteria;

description of recruitment methods; description of outcomes, exposures, and confounders; sampling strategy; description of potential sources of bias; and description of how loss to follow-up was addressed.

Data synthesis and statistical analysis

The overall estimate of the prevalence of cachexia was calculated using a fixed model and a random effects model. The heterogeneity among studies was evaluated using the I^2 statistic. Data were combined using meta-analysis of random effects. Der Simonian and Laird estimate was used to evaluate between-study variance. LOGIT transformation of proportion was performed to normalize distribution. Sensitivity analysis was performed for the following diagnostic subgroups: 1) studies defining cachexia as weight loss $\geq 7.5\%$ (most common criteria found), 2) studies using the definition proposed by Evans et al. (13), and 3) studies using other diagnostic criteria (Table 1). To evaluate the effect of risk factors or severity of heart failure on the prevalence of cachexia, meta-regression analysis was performed including LVEF, age, or BMI; and analysis of functional class for two subgroups, NYHA I-III or NYHA III-IV. Analyses were performed using the R software, version 3.1.2, meta package v. 4.2-0 (Schwarzer G.: Package 'meta' The R Foundation for Statistical Computing 2015 Source:

<http://cran.r-project.org/web/packages/meta/index.html>).

RESULTS

The study selection flow chart appears in **Figure 1**. Of 2,346 titles identified, 296 duplicate studies were excluded. Additionally, 1,980 items were excluded following screening of titles and abstracts. Thus, the full text of 70 articles was examined for inclusion criteria, and 47 were further excluded. Finally, 23 articles published between 1997 and 2014 were included in the present study.

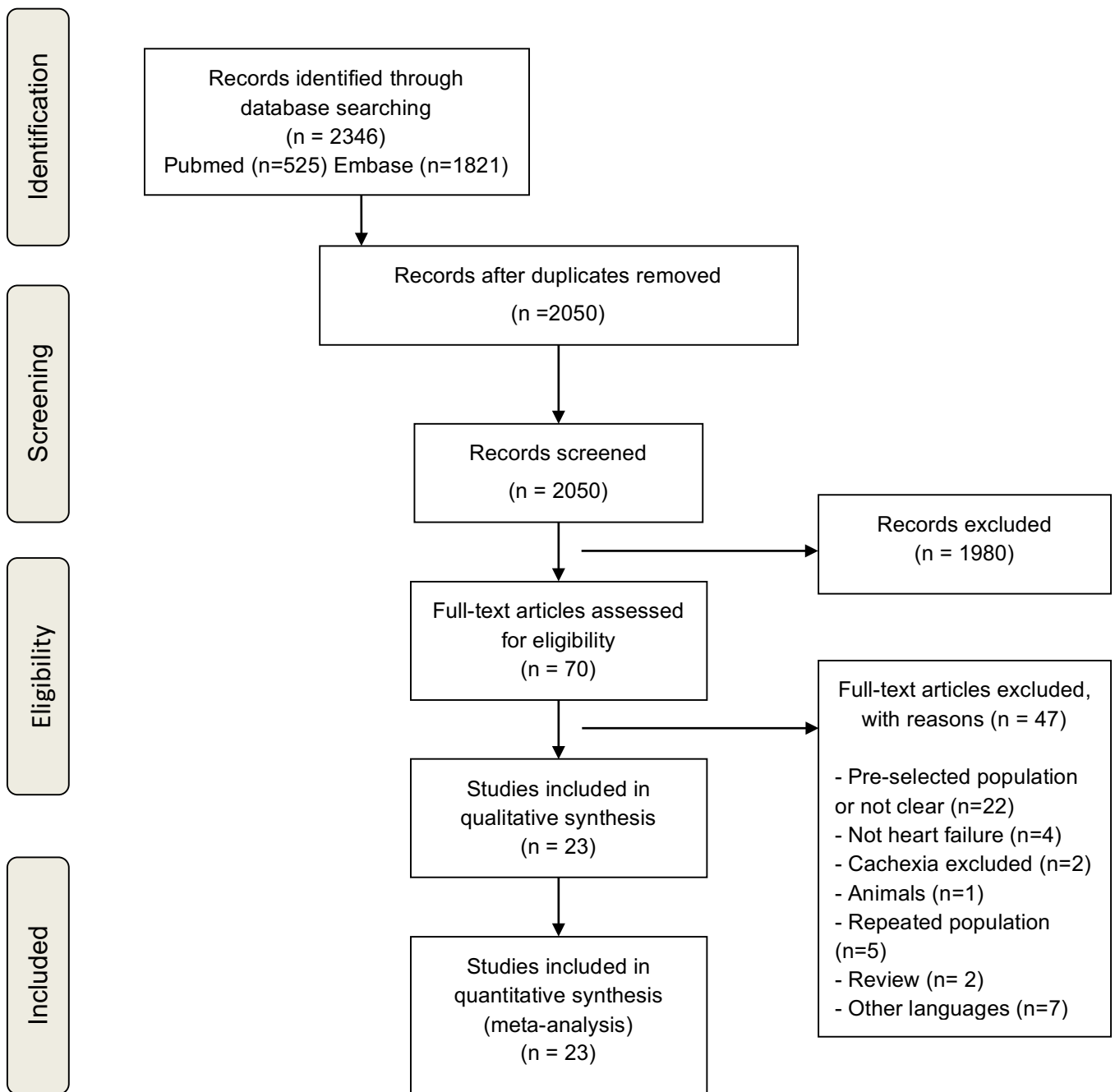


Figure 1 – Flow diagram of the study selection process

All 23 studies were included in the meta-analysis, totaling 2,288 patients. Most patients were elderly and most were male. Three studies were conducted with hospitalized patients. Study design was cross-sectional or case-control in most cases; in these studies, the population with cachexia was a percentage of the cases of heart failure that had not been pre-selected. The studies were conducted predominantly in Europe. The definitions of cachexia used in each study were grouped, revealing 7 different criteria. One study did not state the criteria used to diagnose cachexia. The population characteristics, definition of cachexia, and prevalence of cachexia are described in **Table 1**.

About the results of quality and risk of bias analysis, of 23 studies, 96% had objective and prespecified hypotheses; 78% described eligibility criteria; 34% described recruitment methods; 86% described outcomes, exposures, and confounders; 4% stated the method of sample calculation; 48% described bias potential; and none of the studies described loss to follow-up.

Table 1 – Characteristics of studies included in the meta-analysis

Author, year	Population	Age	Gender (men)	BMI	EF%	Cachexia criteria	Cachexia prevalence
Anker, 1999 ²⁰	Stable HF	63	NR	21	24	Presence of documented dry weight loss of $\geq 7.5\%$ compared with previous normal body weight over a period of ≥ 6 months.	18/58 (31%)
Castillo-Martinez, 2005 ²¹	Stable HF	66	57%	27	32	Weight loss of at least 6.0% six months after the study initiation.	14/73 (19%)
Christensen, 2013 ²²	Stable HF	77	79%	22	33	Unintentional non-oedematous weight loss of at least 5% in 12 months.	19/334 (6%)
Doehner, 2001 ²³	Stable HF	66	100%	21	27	Non-intentional, non-oedematous weight loss of more than 7.5% over a period of at least 6 months was documented.	19/47 (40%)
Doehner, 2001 ²⁴	Stable HF	66	NR	21	27	Non-intentional, non-oedematous weight loss of more than 7.5% over a period of at least 6 months was documented.	23/67 (34%)
Filippatos, 2000 ²⁵	Stable HF	66	100%	21	24	Loss of more than 7.5% of the premorbid weight.	16/28 (57%)
Filippatos, 2002 ²⁶	Stable HF	63	86%	NR	26	Loss of more than 7.5% of the premorbid weight.	8/21 (38%)

Table 1 continued

Author, year	Population	Age	Gender (men)	BMI	EF%	Cachexia criteria	Cachexia prevalence
Florea, 2003 ²⁷	Stable HF	50 - 79	NR	NR	38	NR	11/77 (14%)
Hryniewicz, 2003 ²⁸	Stable HF	56	81%	26	25	Documented unintentional and nonedematous weight loss > 7.5% of body weight over a period of > 6 months.	13/27 (48%)
Marchel, 2007 ²⁹	Stable HF	NR	NR	NR	NR	Documented unintentional weight loss > 5kg ou 7,5% of the previous normal and nonedematous weight in the previous 6 months and BMI < 22 kg/m ² .	18/60 (30%)
McMurray, 2001 ¹⁵	Stable HF	61	61%	NR	NR	Body fat percent (skinfolds): Males < 27%, Females < 29%	16/26 (61%)
Melenovsky, 2013 ¹⁶	Stable HF, electively hospitalization	59	84%	28	25	According to the standard definition of cardiac cachexia.	78/408 (19%)
Murdoch, 1999 ³⁰	Stable HF	66	81%	22	< 35	Body fat percent (skinfolds): Males < 27%, Females < 29%	29/51 (58%)

Table 1 continued

Author, year	Population	Age	Gender (men)	BMI	EF%	Cachexia criteria	Cachexia prevalence
Nagaya, 2001 ³¹	Stable HF	60	65%	18	28	Documented nonedematous and nonintentional weight loss of >7.5% of the previous normal nonedematous weight over a period of at least 6 months.	28/74 (38%)
Sandek, 2014 ³²	Stable HF	65	77%	28	30	According to the standard definition of cardiac cachexia.	12/65 (18%)
Siednienko, 2007 ³³	Hospitalized HF	64	88%	27	30	Body mass index < 22 kg/m ² and/or unintentional non-oedematous weight loss of >6% of the previous normal weight during <6 months.	10/43 (23%)
Szabó, 2014 ³⁴	Stable HF	64	89%	26	35	According to the standard definition of cardiac cachexia.	18/111 (16%)
Tedeschi, 2012 ³⁵	Stable HF	77	51%	22	33	Involuntary, edema-free loss of body weight of at least 7.5% in the previous 6 months.	18/64 (28%)
Tepsuwan, 2009 ³⁶	HF pre-cardiac valve operation	48	72%	16	61	< 80% of ideal body weight by Devine equation.	46/353 (13%)
Valentová, 2013 ³⁷	Stable HF	68	83%	27	31	According to the standard definition of cardiac cachexia.	18/118 (15%)

Table 1 continued

Author, year	Population	Age	Gender (men)	BMI	EF%	Cachexia criteria	Cachexia prevalence
Witte, 2008 ³⁸	Stable HF	72	100%	22	33	History of significant weight loss over the preceding 6 months of > 6%, and a BMI < 25 kg/m ² .	9/14 (64%)
Zhao, 1997 ³⁹	Hospitalized HF	54	59%	18	<35	Less than 85% of the predicted ideal body weight.	37/109 (34%)
Zotos, 2011 ⁴⁰	Stable HF	56	100%	NR	NR	According to the standard definition of cardiac cachexia.	9/60 (15%)

BMI: body mass index; EF: ejection fraction; HF: heart failure; NR: not reported

The overall prevalence of cardiac cachexia was 28% (95%CI: 22 – 35%) by the random effects model, as described in **Figure 2**. The heterogeneity of the results, expressed by the I^2 statistic, was 88.8% ($p < 0.0001$). The prevalence rates reported by the studies analyzed ranged from 6% to 64%.

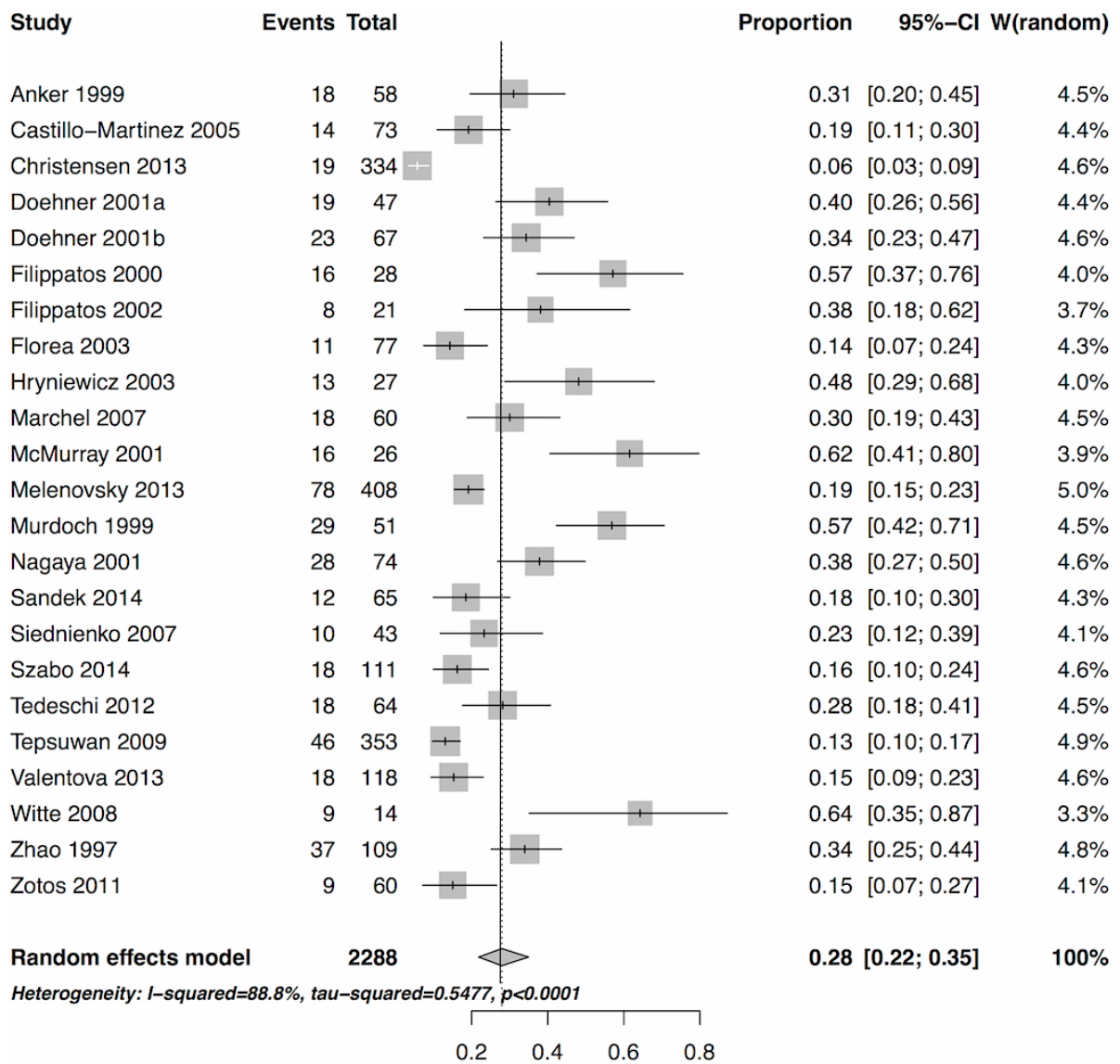


Figure 2 – Meta-analysis of cachexia prevalence.

Analysis of subgroups according to definition of cachexia (**Figure 3**) revealed a prevalence of cachexia of 37% (95%CI: 31 – 42%) for the group of studies that defined

cachexia as weight loss $\geq 7.5\%$ in 6 months; the heterogeneity among the studies in this subgroup dropped to 25% by I^2 statistic ($p = 0.22$). In the group of studies using the definition of Evans et al. (13), a prevalence of 18% was recorded (95%CI: 15 – 21%), with 0% heterogeneity ($p = 0.820$). In the third subgroup, including studies using other definitions, cachexia prevalence was 27% (95% CI: 15 - 43%). The heterogeneity for this group remained high (I^2 93.8%, $p < 0.0001$), probably reflecting the difference between the criteria used to diagnose cardiac cachexia.

Analysis of NYHA class subgroups did not reveal differences in cachexia prevalence between NYHA classes I to III (prevalence of 27% [95%CI: 18 – 39%]) or NYHA classes III and IV (prevalence of 36% [95%CI: 26 – 46%]), $p=0.276$.

Meta-regression analysis of LVEF, age, and BMI showed that none of these parameters was associated with cachexia ($p > 0.05$). An inverse relation was observed between LVEF and cachexia, with smaller LVEF values linked to higher prevalence of cachexia; however, this finding was not statistically significant ($p = 0.099$).

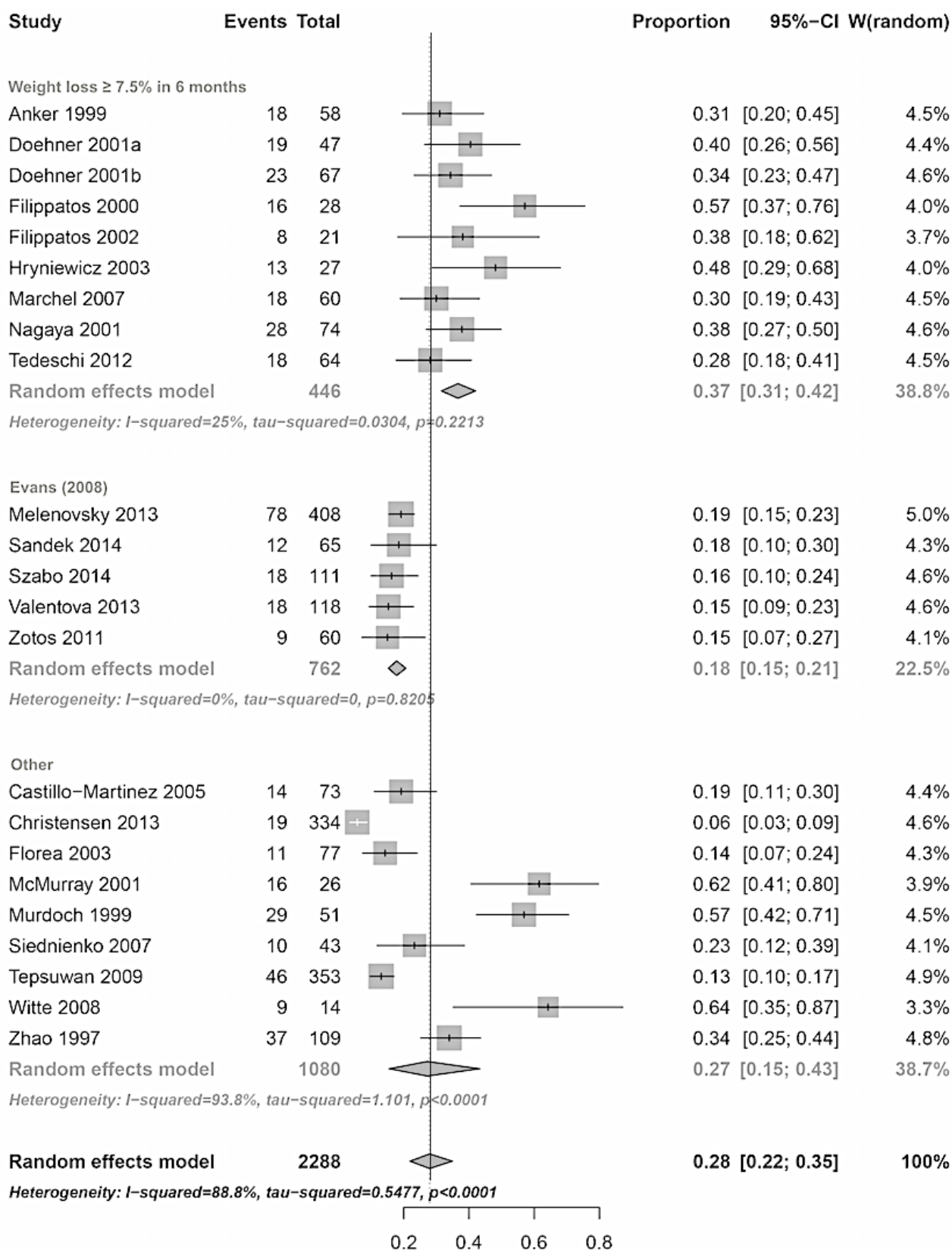


Figure 3 – Subgroup analysis of cachexia prevalence according to different definitions of cachexia: 1) weight loss \geq 7.5% in 6 months; 2) Evans et al. 2008 (13); 3) other definitions.

DISCUSSION

The main findings of this meta-analysis are 1) the prevalence of cachexia in patients with heart failure is high regardless of diagnostic criteria, and 2) the definitions of cachexia employed in the literature do have an impact on the reported prevalence of cachexia. With 23 studies and 2,288 patients included, cachexia was identified in about 1 out of 4 patients considering the overall prevalence. The use of different definitions of cachexia influenced this prevalence significantly – it was 2 times lower in studies adopting the definition proposed by Evans et al. (13), which adopts more comprehensive criteria not limited to weight changes. We did not identify other clinical factors associated with the prevalence of cachexia. This finding underscores the need for uniformity in selecting diagnostic criteria to better identify patients with cardiac cachexia, and to elucidate the clinical significance of this condition in heart failure.

Cardiac cachexia is a complex and still poorly understood syndrome. The first step towards a better understanding of its clinical significance might be precisely a correct estimation of prevalence and clinical impact. Some reviews have identified lower prevalence rates of cardiac cachexia – between 2 and 16% (41,42) – than that found in this meta-analysis. Conversely, the prevalence reported in association with advanced cancer seems to be higher, reaching 50 to 80% (41,42). If in fact, as we observed, 1 in every 4 patients with heart failure has cardiac cachexia, a routine evaluation of this condition in patients with heart failure would be warranted.

The adoption of different criteria to identify cachexia in the studies included in this meta-analysis was a major cause of heterogeneity. The most common definition adopted (9 of the 23 studies included) employed the criterion of 7.5% unintentional weight loss over 6 months. Six other definitions were employed in other studies. In

2008, a consensus statement proposed a definition of cachexia as weight loss of at least 5% in 12 months together with at least 3 out of 5 parameters (loss of strength and muscle mass, anorexia, fatigue and biochemical markers: albumin, anemia, inflammation) (13). This definition was based on the insight that anorexia, inflammation, insulin resistance, and increased muscle protein breakdown are often found in this consumptive disorder (10). We retrieved only five studies (16,32,34,35,40) using this definition of cachexia. In those, the prevalence rate of cachexia was 18%, lower than that found with other criteria. On the one hand, definitions of cachexia that are limited to weight loss are inexpensive and easy to apply in clinical practice – but they are also dependent on the patient's memory about their weight or on previous record of dry weight without edema. Still, the proposed consensus definition requires measurement of 5 suggested metabolic parameters for diagnostic confirmation, which poses the practical limitation of increased technical complexity and cost. However, the use of more comprehensive criteria seems crucial to ensure the identification of cachexia as a clinical entity and to assess the extent of repercussions on heart failure progression and prognosis. A more definitive estimate of cardiac cachexia prevalence will depend on a higher number of well-conducted studies and on the adoption of standardized diagnostic criteria.

The mortality reported in the literature for cachexia in heart failure ranges from 20 to 30% annually (41). Again, this rate may vary according to the criteria adopted for the diagnosis of cachexia, as well as to the clinical status of the enrolled population. Some factors contributing to the severity of heart failure, such as age, ejection fraction, and functional class were not associated with the prevalence of cachexia in our analysis. Of note, most studies included patients with reduced ejection fraction. Functional class was also not standardized among studies, since some only reported

the functional class range of patients while others reported the prevalence of specific functional classes in the patient population. It was therefore complicated to group articles by functional class, and our approach was to create subgroups – studies including NYHA functional class IV patients were contrasted to studies including patients in all other classes. The attempt to identify clinical factors associated with cachexia is important and may contribute both to improve the understanding of cachexia mechanisms in the scenario of heart failure, as well as to identify and test effective interventions. However, most studies have failed to identify associations of cachexia with some known prognostic factors in patients with heart failure (15,42,43). An association of cachexia with right heart failure and increased pulmonary pressures has been recently suggested (16). Interestingly, that study showed that not only were cachexia and right heart failure associated, they also had additive prognostic impact. Whether these two conditions act in parallel or in an integrated manner needs to be further investigated.

BMI is not a mandatory criterion in the diagnosis of cachexia, since recent weight loss is the main characteristic taken into account (13). Different BMI cut-off points employed in various studies, and BMI is usually used only if the previous weight cannot be obtained (10,13). In the present meta-analysis, BMI was not associated with the prevalence of cachexia, demonstrating that even patients with BMI classified as eutrophic may have recent unintentional weight loss and cardiac cachexia. According to the noteworthy obesity paradox (1,2,44), having a greater fat mass reserve may be a protective factor for development of cachexia, since loss of fat mass also plays a role in development and progression of cachexia (16,45).

Some limitations of the present study must be addressed. We used more than one strategy to search databases, which allowed for greater sensitivity to identify

studies with data on the prevalence of cachexia. The discrepancies among studies were great, mainly because of the different definitions of cachexia adopted, but also because clinical variables were not standardized across studies, with information missing on some of them. We believe this had an impact on/explains to a certain extent the discrepancy among the observed prevalence rates. Heterogeneity among studies was high in the overall analysis, but it was reduced when the articles were grouped according to cachexia definition. In fact, the need for well-designed studies, with strict criteria for cachexia, is a major finding of this meta-analysis. Finally, a few studies included hospitalized patients, but a separate analysis of this subgroup to determine the influence of stable vs. decompensated status on the prevalence of cachexia was not possible.

The different definitions of cachexia found in the literature explain the variability in the reported prevalence of this condition. Taken together, the overall data indicate that about 1 in every 4 patients with heart failure has cachexia. However, considering the strictest definition (13), which includes criteria beyond unintentional weight loss, leads to a prevalence rate that is two times lower. The adoption of comprehensive and standardized criteria is essential to characterize cachexia and to elucidate its clinical significance in heart failure.

Funding sources

The authors thank the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Fund (FIPE), the "National Council for Scientific and Technological Development" (CNPq) and the "Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel" (CAPES) for their financial support.

REFERENCES

1. Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Can J Cardiol* 2015; 31:195-202.
2. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, Yusuf S, Swedberg K, Michelson EL, Granger CB, McMurray JJ, Solomon SD. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2007;116:627-636.
3. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, Arbab-Zadeh A, Mukherjee D, Lazar JM. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015;115:1428-34.
4. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349:1050–53.
5. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077–1083.
6. Von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2007;73:298-309.
7. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. *J Am Coll Cardiol* 2014; 30;64:1388-400.

8. Strassburg S, Springer J, Anker SD. Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:1938-1947.
9. Manger N, Matsu Y, Schuler G, Adams V. Cachexia in chronic heart failure: endocrine determinants and treatment perspectives. *Endocrine* 2013;43:253-265.
10. Von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;121:227-52.
11. Carr JG, Stevenson LW, Walden JA, Heber D. Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989;63:709–713.
12. Freeman LM, Roubenoff R. The nutrition implications of cardiac cachexia. *Nutr Rev* 1994;52:340–347.
13. Evans JW, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-799.
14. Anker SD, Coats AJS. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999;115:836-47.
15. McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentrations of tumour necrosis factor in "cachectic" patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J* 1991;66:356-8.
16. Melenovsky V, Kotrc M, Borlaug BA, Marek T, Kovar J, Malek I, Kautzner J. Relationships between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 29;62:1660-70.

17. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Rev.* 2015, 4:1.
18. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008–12.
19. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(4):344-9.
20. Anker SD, Clark AL, Teixeira MM, Hellewell PG, Coats AJ. Loss of bone mineral in patients with cachexia due to chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:612-5.
21. Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Rosales MT, Ramírez EC, González VR, Lafuente EA, Moguel JO, García JD. Anthropometric variables and physical activity as predictors of cardiac cachexia. *Int J Cardiol.* 2005;18;99:239-45.
22. Christensen HM, Kistorp C, Schou M, Keller N, Zerahn B, Frystyk J, Schwarz P, Faber J. Prevalence of cachexia in chronic heart failure and characteristics of body composition and metabolic status. *Endocrine* 2013;43:626-34.
23. Doehner W, Pflaum CD, Rauchhaus M, Godsland IF, Egerer K, Cicoira M, Florea VG, Sharma R, Bolger AP, Coats AJ, Anker SD, Strasburger CJ. Leptin, insulin sensitivity and growth hormone binding protein in chronic heart failure with and without cardiac cachexia. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:727-35.

24. Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, Sharma R, Bolger AP, Davos CH, Coats AJ, Anker SD. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J* 2001; 141:792-9.
25. Filippatos GS, Tsilias K, Venetsanou K, Karambinos E, Manolatos D, Kranidis A, Antonellis J, Kardaras F, Anthopoulos L, Baltopoulos G. Leptin serum levels in cachectic heart failure patients. Relationship with tumor necrosis factor-alpha system. *Int J Cardiol* 2000;76:117-22.
26. Filippatos GS, Kanatselos C, Manolatos DD, Vougas B, Sideris A, Kardara D, Anker SD, Kardaras F, Uhal B. Studies on apoptosis and fibrosis in skeletal musculature: a comparison of heart failure patients with and without cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2003;90:107-13.
27. Florea VG, Moon J, Pennell DJ, Doehner W, Coats AJ, Anker SD. Wasting of the left ventricle in patients with cardiac cachexia: a cardiovascular magnetic resonance study. *Int J Cardiol* 2004;97:15-20.
28. Hryniewicz K, Androne AS, Hudaihed A, Katz SD. Partial reversal of cachexia by beta-adrenergic receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2003;9:464-8.
29. Marchel M, Stolarz P, Filipiak KJ, Kondracka A, Kochanowski J, Scislo P, Piatkowski R, Kosior DA, Opolski G. Plasma apelin levels and body composition in severe heart failure accompanied by cardiac cachexia. *Acta Cardiol* 2007;62:632-657.
30. Murdoch DR, Rooney E, Dargie HJ, Shapiro D, Morton JJ, McMurray JJ. Inappropriately low plasma leptin concentration in the cachexia associated with chronic heart failure. *Heart* 1999;82:352-6.

31. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, Hosoda H, Shimizu W, Yamagishi M, Oya H, Koh H, Yutani C, Kangawa K. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001;23;104:2034-8.
32. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, Scherbakov N, Cramer L, Rauchhaus M, Grosse-Herrenthey A, Krueger M, von Haehling S, Doehner W, Anker SD, Bauditz J. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;16;64:1092-102
33. Siednienko J, Jankowska EA, Banasiak W, Gorczyca WA, Ponikowski P. Nuclear factor-kappaB activity in peripheral blood mononuclear cells in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007;15;122:111-6.
34. Szabó T, Scherbakov N, Sandek A, Kung T, von Haehling S, Lainscak M, Jankowska EA, Rudovich N, Anker SD, Frystyk J, Flyvbjerg A, Pfeiffer AF, Doehner W. Plasma adiponectin in heart failure with and without cachexia: catabolic signal linking catabolism, symptomatic status, and prognosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:50-6.
35. Tedeschi S, Pilotti E, Parenti E, Vicini V, Coghi P, Montanari A, Regolisti G, Fiaccadori E, Cabassi A. Serum adipokine zinc α 2-glycoprotein and lipolysis in cachectic and noncachectic heart failure patients: relationship with neurohormonal and inflammatory biomarkers. *Metabolism* 2012;61:37-42.

36. Tepsuwan T, Schuarattanapong S, Woragidpoonpol S, Kulthawong S, Chaiyasri A, Nawarawong W. Incidence and impact of cardiac cachexia in valvular surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:617-21.
37. Valentova M, von Haehling S, Krause C, Ebner N, Steinbeck L, Cramer L, Doehner W, Murin J, Anker SD, Sandek A. Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction. *Int J Cardiol.* 2013;169:219-24.
38. Witte KK, Ford SJ, Preston T, Parker JD, Clark AL. Fibrinogen synthesis is increased in cachectic patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 13;129:363-7.
39. Zhao SP, Zeng LH. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor in chronic heart failure with cachexia. *Int J Cardiol* 1997;58:257-61.
40. Zotos P, Terrovitis J, Kaldara E, Ntalianis A, Vakrou S, Katsaros L, Sventzouri S, Chalazonitis A, Kontoyannis D, Nanas J. Reduced bone mineral density is associated with cachexia in heart failure and can identify patients at risk of adverse prognosis. *Eur J Heart Failure Supplements* 2011;10:S218–S263.
41. von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:261–263.
42. Florea VG, Henein MY, Rauchhaus M, Koloczek V, Sharma R, Doehner W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. The cardiac component of cardiac cachexia. *Am Heart J* 2002;144:45–50.
43. McEntegart MB, Awede B, Petrie MC, Sattar N, Dunn FG, MacFarlane NG, McMurray JJ. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2007;28:829–35.

44. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2003;91:891–894.
45. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Waist circumference, body mass index, and survival in systolic heart failure: the obesity paradox revisited. *J Card Fail* 2011;17:374-80.

VII. 2º ARTIGO ORIGINAL

Clinical Nutrition

PROGNOSTIC ROLE OF PHASE ANGLE IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

Fernanda Donner Alves, MSc^{a,b}; Gabriela Corrêa Souza, ScD^{b,c}; Nadine Clausell,
MD, PhD^{a,b,d}, Andréia Biolo, MD, ScD^{a,b,d}

^aPost-Graduate Program in Cardiovascular Sciences, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos street, 2400, Porto Alegre, Brazil, Zip Code: 90035-003.

^bHospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos street, 2350, Porto Alegre, Brazil, Zip Code: 90035-003.

^cDepartment of Nutrition, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. Ramiro Barcelos street, 2400, Porto Alegre, Brazil, Zip Code: 90035-003.

^dDepartment of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. Ramiro Barcelos street, 2400, Porto Alegre, Brazil, Zip Code: 90035-003.

Corresponding author:

Andréia Biolo, MD, ScD

Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos 2350, Santa Cecília, Porto Alegre - RS, Brazil. Phone/FAX: +55 51 3359.8344

Email: biolo.andreia@gmail.com

ABSTRACT

Background and aims: Patients with acute decompensated heart failure (ADHF) have exacerbation of symptoms and fluid retention, and high risk of re-hospitalizations and mortality. The aim of this study was to evaluate the role of phase angle at hospital admission as a prognostic marker of mortality in patients with ADHF.

Methods: Patients hospitalized for ADHF, with left ventricular ejection fraction (LVEF) <45% and BOSTON criteria ≥ 8 points were included. The patients were evaluated at hospital admission (first 36 hours) and then followed up for assessment of outcomes. Phase angle was measured with tetra polar bioelectrical impedance device. The correlation between phase angle and body composition variables (arm circumference, triceps skinfold, arm muscle circumference and hand grip strength) was evaluated. Mortality data was obtained from an average of 24 months after discharge, from the medical records of the hospital and outpatient or telephone contact with patients or family members. The best-discriminatory level of phase angle was selected based on the ROC curve for mortality.

Results: Seventy-one patients were included and the majority was male (63%), with a mean age of 61 ± 12 years, ischemic etiology being the most prevalent (48%) and LVEF average of $26 \pm 8\%$. Mortality was 49% at an average of 24 months after hospital discharge. The average phase angle at hospital admission was $5.6 \pm 2^\circ$, and lower values were associated with higher mortality. In multivariate analysis adjusting for age, LVEF and urea, phase angle $< 4.8^\circ$ was independently associated with increased mortality (HR 2.67; $p = 0.015$).

Conclusions: Phase angle seems to be a prognostic marker in patients with ADHF independently of other known risk factors.

Keywords: phase angle, bioelectrical impedance, heart failure, prognostic.

INTRODUCTION

The development and progression of heart failure are related to the nutritional status of patients. Changes of anthropometric, biochemical and immunological parameters compatible with nutritional impairment are common in the advanced stages of the disease¹. Studies evaluating the impact of nutritional status on the prognosis of these patients both in chronic heart failure and in the decompensation of the disease show that malnutrition is an important risk factor for mortality^{2,3}.

In acute decompensated heart failure (ADHF), patients have exacerbation of symptoms of the disease and fluid retention, an increased risk of re-hospitalizations and mortality^{4,5}. The number of hospitalizations after an episode of decompensation reaches around 50% in the 12 months after discharge⁶. Even though the ADHF is a high risk period for patients, there is few data about the nutritional status evaluated during this condition. The few existing studies have used body mass index (BMI) as a prognostic indicator, showing mixed results regarding the use of this parameter for predicting mortality in this condition. Furthermore, the studies do not make clear if some adjustment was made to correct the fluid retention, since the weight can significantly interfere with the BMI⁷⁻⁹.

Malnutrition and cachexia, both prevalent in catabolic chronic diseases and in hospitalized patients such as ADHF, leads to metabolic changes that result in unintentional weight and muscle loss and weakness, resulting in worse prognosis. These body modifications alter body fluid balance and the permeability of cell membranes¹⁰. Different nutritional status assessments have been made in these patients and more recently the phase angle, a parameter obtained by the ratio of direct measurements of bioelectrical impedance device, has emerged as a good nutritional

status indicator^{11,12}. The phase angle is calculated by the relation between resistance and reactance measured by electric current flow in the tissues, resulting in an assessment of body cell conditions where higher values are associated with good cell function and lower values indicate apoptosis and reduced components of extracellular matrix¹³. Phase angle relates to prognosis in several clinical conditions, such as in cancer or critical illness¹⁴⁻¹⁶. There are few studies that explore phase angle in the scenario of heart failure. It has been shown that lower phase angle values are found in patients with heart failure with excess fluid and anemia compared to patients with heart failure without these conditions, indicating that this parameter can reflect the severity of the clinical state¹⁷. Lower phase angle values ($< 4.2^\circ$) has also been associated with higher mortality in outpatients with heart failure¹⁸. During hospitalization for ADHF, we previously demonstrated that lower phase angle values are found at hospital admission compared to discharge¹⁹.

The evaluation of the phase angle in patients admitted for ADHF can therefore be a promising tool, as a method of easy application and reproducibility, providing a prognostic evaluation, and thus assisting in the development of effective therapeutic strategies. The aim of this study was to evaluate the role of the phase angle value, obtained at hospital admission for ADHF, as a prognostic marker of mortality.

MATERIAL AND METHODS

Population

Patients were recruited from a university hospital in Porto Alegre, RS, Brazil. The study included adults (over 18 years of age) hospitalized for ADHF, left ventricular ejection fraction (LVEF) \leq 45% and BOSTON screening score \geq 8 points. Patients with active malignancy, advanced renal failure (serum creatinine $>$ 2.5 ml / dl or dialysis), pacemaker or implantable cardioverter (because of bioimpedance protocol), or inability to answer the questionnaires were excluded.

The study was conducted according to rules and ethical guidelines, respecting the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee of the institution. Consent was applied to all participants prior to the evaluations.

Assessment

Patients were evaluated at hospital admission. In the first evaluation, data was collected up to 36 hours from admission at the emergency room for signs and symptoms of ADHF, demographics, etiology, functional class according criteria of the *New York Heart Association* (NYHA)²⁰ and hemodynamic classification according to Stevenson quadrants²¹ with support of medical and nursing staff. Echocardiography data was obtained from medical records, and the exam performed during hospitalization or in the previous six months were selected. Laboratory emergency routine tests requested by the cardiology staff (urea, creatinine, sodium, potassium, blood count, albumin and C-reactive protein) were used for the description of patients on arrival at the hospital and for adjustment of prognostic factors. B-type natriuretic

peptide (BNP) was collected to confirm the heart failure decompensation (chemiluminescence Centaur® XP - Siemens).

The phase angle was then obtained, within 36 hours of admission, on fasting condition for at least 4 hours to avoid the influence of food intake in the assessment, and the examination was performed with a tetrapolar bioelectric impedance device (Biodynamics 450: Biodynamics Corp. Seattle, Washington, USA), using current of 800 microA and frequency of 50kHz, with the patient lying down, with legs apart and electrodes glued on his right hand and foot.

Other variables of body composition were also collected and included: arm circumference with non-extensible tape (Sanny®), triceps skinfold with scientific adipometer (Cescorf®) and these two measures were used to estimate the muscle circumference of the arm. Handgrip strength with a dynamometer (Jamar®) was evaluated in the dominant hand, adjusted for the size of the patient's hand, measured in triplicate where the highest values were used.

Outcome

Mortality data was obtained from an average of 24 months after discharge, from the records of the hospital (when the outcomes were identified on this place) and through telephone or contact with patients or family.

Statistical analysis

Continuous data were reported as mean and stand deviation or median and interquartile range, categorical variables as absolute numbers and percentages.

As there were no studies classifying the phase angle in ADHF, patients were previously classified in accordance with Colin-Ramirez et al (2012)¹⁸, that evaluated prognosis in chronic heart failure patients and found association with mortality when phase angle values were lower than 4.2°. However, in the case of a population with greater severity, a new determination of the cutoff point for phase angle analysis and mortality was obtained by the ratio between specificity and sensitivity in the ROC curve. Cox and Kaplan-Meier regressions were performed for associations of phase angle values with the outcome. Student t test or Mann-Whitney U Test and chi-square were used to compare continuous and categorical variables, respectively, which could be associated with mortality among patients who died during follow-up and those who survived. It was also conducted multivariate analysis including phase angle and the variables that could influence in prognosis according to the results of the comparison between the groups with and without death. Pearson's correlation was made between the variables of body composition and phase angle.

RESULTS

Seventy-one patients were enrolled at admission for ADHF, where the majority were males (63%), with more than 60 years of age (66%), ischemic being the most prevalent (48%) and 43% with LVEF lower than 25%. All patients were in NYHA functional class from III to IV, with the majority classified as Class IV (67%). Clinical and demographic variables of the study population are shown in **Table 1**.

The average phase angle values at admission were $5,6 \pm 2,1^\circ$. There was positive but weak correlations between the body composition parameters and phase angle: arm circumference: $r = 0.343$ ($p = 0.006$); arm muscle circumference: $r = 0.265$

($p = 0.036$); triceps skinfold: $r = 0.279$ ($p = 0.028$). There was no significant correlation between phase angle and hand grip strength ($r = 0.284$; $p = 0.065$).

Table 1 – Clinical and demographic variables of ICAD population at hospital admission

Variables	Values
Age (years)	61 ± 12
Gender (men)	44 (63%)
Color (white)	46 (77%)
Arm muscular circumference (cm)	23 ± 3
Arm circumference (cm)	28 ± 4
Triceps skinfold (mm)	14 ± 6
Handgrip strength (kg/f)	24 ± 9
Phase angle (grade)	5.6 ± 2.1
Phase angle (men)	5.94 ± 2.3
Phase angle (woman)	4.97 ± 1.3
Eject fraction (EF%)	26 ± 8
Hemoglobin (mg/dl)	12.4 ± 2
Hematocrit (%)	38 ± 7
Urea (mg/dl)	62 ± 26
Creatinine (mg/dl)	1.27 ± 0.4
Potassium (mg/dl)	4.3 ± 0.5
Sodium (mg/dl)	139 ± 4
C-Reactive Protein (mg/dl)	19.9 (11-41)
Brain natriuretic peptide (pg/dl)	921 (545-1932)
Albumin (mg/dl)	3.7 ± 0.5

Data is described as mean ± SD or median and interquartile range.

Prognosis

Over an average follow-up period of 24 months and 71 included patients, 49% died. **Table 2** presents the comparisons of possible risk factors for mortality between patients who died and survived. Phase angle, age and LVEF were significantly different between the groups. Through the ROC curve analysis, the value of 4.8° had the best ratio of specificity and sensitivity for mortality in follow-up (sensitivity: 0.857 / 1-specificity: 0.464; AUC: 0.726). Thirty four percent of the sample had values below this cutoff.

Table 2 - Comparison of risk factors for mortality in an average of 24 months

	Death (n = 29)	Survival (n = 30)	p value
Age (years)	64.6 ± 12.5	58 ± 11	0.039*
Gender (men)	16 (57%)	20 (67%)	0.455**
Eject fraction (%)	22.8 ± 6.6	27.7 ± 7	0.008*
Systolic blood pressure (mmHg)	124 ± 33	134 ± 32	0.304*
Low arm circumference (cm)	10 (36%)	8 (27%)	0.457**
Low muscular arm circumference (cm)	10 (36%)	10 (33%)	0.849**
Phase angle (grade)	5.08 ± 1.9	6.3 ± 2.2	0.038*
Hemoglobin (mg/dL)	11.8 ± 2	12.7 ± 2	0.100*
Anemia (Hb < 12 g/dL)	18 (62%)	11 (39%)	0.085**
Urea (mg/dL)	68 ± 32	55 ± 20	0.061*
Creatinine (mg/dL)	1.28 ± 0.43	1.2 ± 0.41	0.507*
C-Reactive Protein (mg/dL)	26.7 (10-48)	14.8 (9-37)	0.402***
Brain natriuretic peptide (pg/dL)	1017 (644-2248)	755 (353-1733)	0.132***
Albumin (mg/dL)	3.65 ± 0.5	3.8 ± 0.55	0.392*

Data is described as mean ± SD or median and interquartil range. Hb: hemoglobin

*Student T test; **Chi-square test; ***Mann-Whitney U Test

In Cox's multivariate regression for predictors of mortality including phase angle, age, LVEF and urea, only phase angle lower than 4.8° and LVEF were associated with the outcome (**Table 3**). The Kaplan-Meier survival curve is shown in **Figure 1**.

Table 3 – Cox's multivariate regression for mortality risk factors

Variable	HR (CI 95%)	p value
Phase angle lower than 4.8°	2.67 (1.21 – 5.89)	0.015
Eject fraction (%)	0.942 (0.889 – 0.997)	0.040
Age (years)	1.01 (0.984 – 1.053)	0.308
Urea (mg/dL)	1 (0.995 – 1.022)	0.244

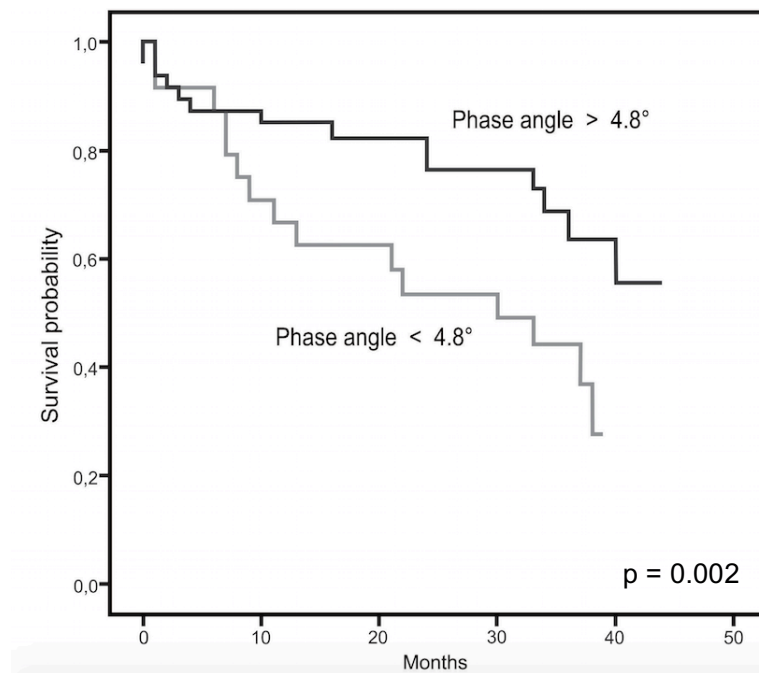


Figure 1 - Kaplan-Meier survival curve for phase angle (log-rank: p=0.002), grey line represent patients with phase angle < 4.8° and black line represent phase angle > 4.8°.

DISCUSSION

In this study of patients admitted with ADHF, phase angle values lower than 4.8° obtained at hospital admission were associated with higher mortality risk in an average of 24 months of follow-up. It is known that lower phase angle values are associated with worse nutritional and health status in several diseases; ADHF scenario is associated with poor outcome but the prognostic evaluation of individual patients is sometimes challenging. Therefore, phase angle seems to be a promising indicator of prognosis in this population.

The cutoff point established in the present study is similar to that found in the literature. In various diseases (cancer, obstructive pulmonary disease, cirrhosis, critical patients and others) the phase angle has been associated with mortality with cutoffs ranging from 3 to 5° ^{14-16,22,23}. Values of the phase angle were about 1° higher in patients with ADHF who survived. This prognostic could be explained by the association of smaller phase angle values with cell death and/or changes in selective permeability of the membrane. It has been shown in other diseases that this parameter reflects not only the nutritional status but also cellular health, where higher values indicate higher membrane integrity and better cellular function²⁴. The average phase angle values already described in the literature for healthy populations (American and German), in an age group from 60 to 69 years, ranged from 5.77° to 6.96° in men and 5.51° to 5.97° in women. The values found in our sample were lower than the variation of the healthy population for women (4.7°); and men with an average 5.99° would be close to the lower value of the reference population.

Several health conditions influence phase angle values, so that it is more of a clinical condition or state of health marker than associated to a single measurement. In healthy individuals, age, BMI and gender can influence the phase angle values^{25,26}. In our study, the gender had an influence on the phase angle values, and the women had lower values than men, confirming the findings of the studies. This could be explained by differences in body composition, where muscle and cellular mass are lower in women than men²⁵. No correlations were performed between phase angle and BMI, because the congestive condition of patients and their weight was also reflecting the over-hydration, not validating the nutritional status classification for this parameter. The positive correlation between phase angle and anthropometric measurements, although weak, showed that: higher the values, higher body mass the patients had, and may be either fat or muscle mass.

In patients with ADHF, malnutrition is a condition difficult to assess due to water retention limiting various methods of assessment of weight and body composition. Inflammation can often be found in these patients, we found that the median C-reactive protein on admission was above the reference values, identifying acute inflammation. In addition to the serious condition of decompensation of the disease, these factors together can worsen the health condition and reflect in lower phase angle values associated with mortality.

To our knowledge, this is the first study to evaluate the prognostic value of the phase angle in patients with ADHF. One important limitation is that, given the very specific inclusion criteria and the realization limited to only one hospital for data collection, the number of patients included is small and does not allow definite associations. Therefore, our findings should be evaluated and validated in a greater number of hospitalized patients before to be translated in clinical practice. However,

the findings of this study already indicate the potential of this noninvasive and low cost marker.

CONCLUSION

Phase angle values lower than 4.8° at hospital admission were associated with higher mortality at an average of 24 months of follow-up. Phase angle seems to be a prognostic marker in patients with ADHF independently of other known risk factors.

Conflict of interest

The authors declare that they have no financial conflict of interest.

Acknowledgements and Funding sources

The authors thank the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Fund (FIPE), the "National Counsel of Technological and Scientific Development" (CNPq) and "Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel" (CAPES) for their financial support.

References

1. 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.
2. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, Arbab-Zadeh A7, Mukherjee D, Lazar JM. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015;115(10):1428-34.

3. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1(2):93-102.
4. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993–2001. *Heart* 2003; 89:615–20.
5. Davison BA, Metra M, Cotter G, Massie BM, Cleland JG, Dittrich HC, Edwards C, Filippatos G, Givertz MM, Greenberg B, Ponikowski P, Voors AA, O'Connor CM, Teerlink JR; PROTECT and RELAX-AHF Executive Committees. Worsening Heart Failure Following Admission for Acute Heart Failure: A Pooled Analysis of the PROTECT and RELAX-AHF Studies. *JACC Heart Fail*. 2015 May;3(5):395-403.
6. Fonarow GC. The treatment target in acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2: S7-12
7. Schwartzberg S, Benderly M, Malnick S, George J, Golland S. The "obesity paradox": does it persist among Israeli patients with decompensated heart failure? A subanalysis of the Heart Failure Survey in Israel (HFSIS). *J Card Fail* 2012; 18:62-7.
8. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007; 153:74-81

9. Zapatero A, Barba R, Gonzalez N, Losa JE, Plaza S, Canora J, Marco J. Influence of obesity and malnutrition on acute heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65:421-6.
10. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Post CL, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition* 2003;19(5):422-6.
11. Maddocks M, Kon SS, Jones SE, Canavan JL, Nolan CM, Higginson IJ, Gao W, Polkey MI, Man WD. Bioelectrical impedance phase angle relates to function, disease severity and prognosis in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr*. 2015. [Epub ahead of print].
12. Lee Y, Kwon O, Shin CS, Lee SM. Use of bioelectrical impedance analysis for the assessment of nutritional status in critically ill patients. *Clin Nutr Res* 2015;4(1):32-40.
13. Zarowitz BJ, Pilla AM. Bioelectrical impedance in clinical practice. *DICP* 1989; 23(7-8):548-55.
14. Lee SY, Lee YJ, Yang JH, Kim CM, Choi WS. The Association between Phase Angle of Bioelectrical Impedance Analysis and Survival Time in Advanced Cancer Patients: Preliminary Study. *Korean J Fam Med* 2014; 35:251-256.
15. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, Lis CG. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer* 2008, 8:249.
16. Silva TK, Berbigier MC, BA Rubin, Moraes RB, GC Souza, Perry IDS. Phase Angle as a Prognostic Marker in Patients With Critical Illness. *Nutr Clin Pract* 2015; 30:261-265.

17. Colin E-Ramirez, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Asensio Lafuente E, F Torres Villanueva, Rebollar González, Narváez David R, Dorantes García J. Body composition and echocardiographic abnormalities associated to anemia and volume overload in heart failure patients. *Clin Nutr* 2006; 25:746e57.
18. Colín-Ramírez E, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition* 2012;28(9):901-5.
19. Alves FD, Souza GC, Aliti GB, Rabelo-Silva ER, Clausell N, Biolo A. Dynamic changes in bioelectrical impedance vector analysis and phase angle in acute decompensated heart failure. *Nutrition* 2015;31(1):84-9.
20. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed Little, Brown & Co; Boston, Mass: 1994:253–256.
21. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1:251-257.
22. Margain AR, Macías Rodríguez-RU, Duarte-Rojo, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas A. Malnutrition Tower availed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Digestive and Liver Disease* 2015;47:309-314.
23. Wirth R, Volkert D, Rösler A, Sieber CC, JM Bauer. Bioelectric impedance phase angle is associated with hospital mortality of geriatric patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51(3): 290-4.
24. Mattar JA. Application of full body bioimpedance to the critically ill patient. Brazilian Group for Bioimpedance Study. *New Horiz* 1996; 4:493-503.

25. Stobäus N, Pirlich M, L Valentini, Schulzke JD, Norman K. Determinants of bioelectrical phase angle in disease. *Br J Nutr* 2012;107(8):1217-20.
26. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis - clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr* 2012; 31(6):854-61.

VIII. 3º ARTIGO ORIGINAL

**VARIAÇÕES NA MIOSTATINA SÉRICA E NO ESTADO NUTRICIONAL DE
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM DIFERENTES ESTADOS DE
COMPENSAÇÃO**

Fernanda Donner Alves^a, Bianca Fracasso^a, Daiane Silvello^a, Michael Andrades^{a,b},
Nadine Clausell^{a,b,d}, Gabriela Corrêa Souza^{a,c}, Andréia Biolo^{a,b,d}

^a Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

^b Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

^c Departamento de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

^d Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Dra. Andréia Biolo

Divisão de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Rua Ramiro Barcelos 2350, Santa Cecília, Porto Alegre - RS, Brasil.

Fone/FAX: +55 51 3359.8344

E-mail: biolo.andreia@gmail.com

RESUMO

Introdução: Pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada (ICAD) podem apresentar alterações de composição corporal devido à retenção hídrica e ao catabolismo proteico.

Objetivo: Avaliar a variação do estado nutricional e níveis séricos de miostatina (Mstn) em pacientes hospitalizados por ICAD e após recompensação (3 meses); como também avaliar se a Mstn pode ser um marcador prognóstico nesta população.

Métodos: Foram avaliados adultos com ICAD na emergência e após 3 meses da alta para medidas de composição corporal, critérios diagnóstico para caquexia e Mstn sérica. Após 24 meses da alta dados sobre mortalidade também foram coletados.

Resultados: Foram incluídos 49 pacientes com ICAD e 27 foram reavaliados em 3 meses. Em comparação à admissão, nos 3 meses pós alta houve uma redução significativa no peso, circunferência abdominal e muscular do braço, fadiga e proteína C reativa. Os valores de Mstn (ng/ml) foram significativamente mais baixos na admissão 2,41 (1,3–4,4) em comparação aos 3 meses 3,26 (2,3–4,5) e ao grupo controle 4,27 (2,3–5,4). Em análise multivariada controlando para Mstn, idade, fração de ejeção e hemoglobina, a Mstn permaneceu associada com mortalidade em 24 meses (HR 0,18 (0,03 – 0,89), $p = 0,036$).

Conclusão: A crise de ICAD se associou a alterações significativas de composição corporal, fadiga e inflamação. A Mstn sérica esteve mais baixa nos pacientes com ICAD em comparação à estabilidade clínica e aos controles, como também foi associada com prognóstico em 24 meses.

INTRODUÇÃO

Os pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada e hospitalizações frequentes pela descompensação da doença constituem um grupo de maior gravidade, com elevadas taxas de mortalidade intra-hospitalar e após a alta, bem como de re-hospitalizações^{1,2}. A apresentação clínica desses pacientes com IC agudamente descompensada (ICAD) se manifesta principalmente com dispneia intensa e retenção hídrica com consequente elevação do peso corporal na admissão hospitalar e redução do mesmo na alta, após utilização da terapia medicamentosa com diuréticos^{3,4}. Essa retenção hídrica dificulta a avaliação da composição corporal por diversos métodos que possibilitariam um melhor entendimento das variações que esses pacientes podem sofrer durante a hospitalização.

Alterações metabólicas e nutricionais são achados frequentes na IC avançada. A ativação neuro-hormonal e o catabolismo levam à perda de massa muscular e à redução da capacidade funcional⁵. Um possível mecanismo envolvido com a perda de massa muscular é relacionado com uma proteína membro da família do fator de crescimento β , a miostatina (Mstn)⁶. Essa proteína é expressa quase exclusivamente no músculo esquelético e serve como regulador negativo de seu crescimento⁷. Um aumento da expressão gênica de Mstn parece ocorrer em idosos e em doenças crônicas como HIV, câncer e inclusive na IC⁸⁻¹⁰.

Em modelo experimental de IC, o aumento da Mstn no miocárdio foi associado com redução de massa muscular, e seu bloqueio preveniu esta perda¹¹. Também já foi sugerido que sua expressão está aumentada no músculo cardíaco após infarto¹². Intervenções com exercício físico parecem diminuir a expressão de Mstn no coração tanto em modelos experimentais¹⁰ como em humanos¹³, reduzindo o catabolismo

proteico. Em pacientes com IC, as mensurações feitas em soro e plasma apresentam valores e resultados ainda controversos¹⁴⁻¹⁸.

Diante da falta de evidências sobre as variações do estado nutricional e do catabolismo proteico entre o período de descompensação da IC e a estabilidade clínica, o objetivo desse estudo foi avaliar a variação do estado nutricional e dos níveis séricos de Mstn em pacientes hospitalizados por ICAD e após a compensação da doença (3 meses após a alta hospitalar), como também avaliar se a Mstn pode ser um marcador prognóstico.

MATERIAIS E MÉTODOS

População

Os pacientes foram recrutados em um hospital universitário na cidade de Porto Alegre, RS, Brasil. Foram incluídos adultos (maiores de 18 anos), hospitalizados por ICAD, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 45\%$ e que apresentassem pontuação no screening BOSTON¹⁹ ≥ 8 pontos. Foram excluídos pacientes com neoplasia ativa, insuficiência renal avançada (creatinina sérica $> 2,5\text{ml/dl}$ ou diálise), marcapasso ou cardiodesfibrilador implantável (por causa do protocolo da bioimpedância), ou incapacidade para responder os questionários.

Um grupo de indivíduos saudáveis doadores do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foram recrutados como grupo controle para as comparações dos níveis séricos de Mstn. Todos doadores passaram por entrevista e não tinham história de doença estrutural cardíaca ou IC.

O estudo foi conduzido de acordo com normas e diretrizes éticas, respeitando a Declaração de Helsinki e aprovado pelo comitê de ética da instituição. Termo de

consentimento foi aplicado para todos participantes antes da realização das avaliações.

Avaliações

Os pacientes foram avaliados em dois momentos para as variáveis clínicas e Mstn: 1) admissão hospitalar, 2) após 3 meses da alta. Em uma média de 24 meses depois da alta, os pacientes foram contatados por contato telefônico ou ambulatorial para avaliação do desfecho mortalidade.

Na primeira avaliação os dados foram coletados em até 36h da admissão na emergência para sinais e sintomas da ICAD, dados demográficos, etiologia, classe funcional de acordo com critérios da *New York Heart Association (NYHA)*²⁰ e classificação hemodinâmica segundo os quadrantes de Stevenson²¹ com auxílio da equipe médica e de enfermagem. Os dados ecocardiográficos foram obtidos de prontuário e foram incluídos pacientes que tivessem ecocardiograma realizados nos últimos 6 meses ou na própria internação. Foi utilizada uma Escala Visual Analógica, onde o paciente relatava uma nota para o seu grau de dispnéia (de 0 a 10).

Caquexia cardíaca

Para o diagnóstico de caquexia foi utilizado o critério de Evans et al (2008)²². A perda de peso foi questionada ao paciente e, quando disponível, obtida de prontuário eletrônico do hospital. A perda de massa muscular foi avaliada pela circunferência do braço (CB) com fita métrica não extensível (Sanny®) e dobra cutânea do tríceps com adipômetro científico (Cescorf®), onde essas duas medidas foram usadas para estimar a circunferência muscular do braço (CMB) e classificadas de acordo com os

percentis para idade²³. A força do aperto de mão foi medida com dinamômetro manual (Jamar[®]), na mão dominante, ajustado para o tamanho da mão do paciente, medido em triplicada onde os maiores valores foram utilizados. A classificação de redução da força do aperto de mão foi feita de acordo com Schlüssel *et al* (2008)²⁴. A presença de fadiga foi definida pela versão em português do instrumento de 9 itens DEFS (Dutch Exertion Fatigue Scale) que mede a fadiga ao esforço²⁵; e a anorexia pelo “Simplified Nutrition Assessment Questionnaire” (SNAQ)²⁶, indicado pelos autores dos critérios de caquexia. Ainda os critérios laboratoriais incluíram: hemoglobina, proteína C reativa (PCR) e albumina.

Outras variáveis

Ainda, dentro das 36h da internação, parâmetros do aparelho de bioimpedância foram avaliados com equipamento tetrapolar (Biodynamics 450: Biodynamics Corp. Seattle, Washington, USA), usando corrente de 800 microA e frequência de 50kHz, com o paciente deitado, com as pernas afastadas e os eletrodos colados na mão e pé direitos.

O peso foi aferido em balança digital com o mínimo de roupa possível, sem calçados e a estatura em estadiômetro fixo de parede. A circunferência abdominal (CA) foi medida na cicatriz umbilical.

Os exames laboratoriais de rotina da emergência solicitados pela equipe de cardiologia (uréia, creatinina, sódio, potássio, hemograma) foram utilizados para a descrição dos pacientes na chegada ao hospital e no retorno em 3 meses. Peptídeo natriurético tipo B (BNP) foi coletado para confirmar a descompensação da IC (chemiluminescence Centaur[®] XP – Siemens).

Miostatina

Para análises bioquímicas amostras de 10 mL de sangue foram coletadas em dois momentos distintos, na admissão hospitalar e em uma consulta ambulatorial após compensação clínica (3 meses). As amostras foram coletadas em tubos heparinizados, centrifugadas para obtenção do soro e armazenadas em freezer a -80°C para subseqüentes análises. Os níveis séricos de Mstn (GDF-8) foram dosados por ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Todas as análises foram realizadas em duplicada, utilizando ensaios comerciais e de acordo com as especificações do fabricante (R&D Systems, Inc. USA).

Desfecho

Os dados sobre mortalidade foram obtidos em uma média de 24 meses após alta hospitalar, a partir do prontuário do próprio hospital (quando os desfechos foram identificados nesse local) e através de contato telefônico ou ambulatorial com os pacientes ou familiares para obtenção de outros dados e confirmação dos mesmos.

Análise estatística

Os dados foram descritos como média e desvio padrão para as variáveis com distribuição normal e em mediana e intervalo interquartil para as variáveis assimétricas. Foi realizada transformação logarítmica dos valores de Mstn sérica para as análises. As comparações entre os valores basais e após 3 meses da alta foram analisados com teste t pareado, e teste t de Student para comparar um dos dois momentos com o grupo controle. A associação de Mstn com mortalidade foi feita

usando regressão de Cox incluindo as variáveis associadas com mortalidade pelo teste t de Student. Correlações de Pearson foram feitas entre Mstn e as medidas clínicas e de composição corporal. Os dados foram analisados no pacote estatístico SPSS versão 20.

RESULTADOS

Foram incluídos 49 pacientes com ICAD que possuíam amostras de sangue viáveis e disponíveis para análise de Mstn, e desses 27 foram reavaliados após 3 meses da alta hospitalar. As causas de perdas no seguimento foram devido aos óbitos (n=5), re-hospitalizações (n=7) e falta dos pacientes no retorno ambulatorial (n=10).

As características clínicas dos pacientes nos dois momentos estão descritas na **Tabela 1**. Os pacientes tinham média de idade de 61 ± 12 anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE%) de $26 \pm 8\%$, e a principal etiologia foi isquêmica (44%). A prevalência de caquexia na admissão hospitalar foi de 18%, 94% apresentaram fadiga, 56% anorexia, 37% redução da força do aperto de mão e 23% redução da CMB.

Em comparação à admissão, após 3 meses da alta hospitalar, houve uma redução significativa no peso, CMB, CA, grau de dispneia, PCR e BNP. Também, houve modificação dos parâmetros de bioimpedância e melhora da fadiga.

Tabela 1 – Descrição e comparação das variáveis na admissão hospitalar e nos 3 meses após alta hospitalar

	Admissão (n = 49)	3m (n = 27)	p
Idade (anos)	61 ± 12	-	-
Sexo (masculino)	44 (63%)	-	-
FEVE (%)	26 ± 8	-	-
NYHA IV	38 (67%)	-	-
Peso (kg)	75,2 ± 16	70,1 ± 14	< 0,001
CB (cm)	28 ± 4	28 ± 4	0,388
CMB (cm)	23 ± 3	19 ± 10	0,001
CA (cm)	98,7 ± 15	93,4 ± 13	< 0,001
PCT (mm)	13,4 ± 6	12,9 ± 6	0,309
Ângulo de fase (°)	5,34 ± 1,15	5,76 ± 1,19	0,030
Resistência (Ohm)	414 ± 100	470 ± 69	< 0,001
Reactância (Ohm)	39 ± 14	47 ± 9	0,001
Dinamômetro (kg/f)	25 ± 9	26 ± 9	0,159
Questionário Fadiga	38 ± 9	23 ± 11	< 0,001
Questionário Anorexia	14 ± 4	15 ± 3	0,161
Escala dispnéia	7,7 ± 2	2,2 ± 3	< 0,001
Hb (mg/dl)	12,6 ± 2	13 ± 3	0,131
Ht (%)	38 ± 7	39 ± 6	0,125
Linfócitos (%)	21 ± 9	23 ± 8	0,295
Uréia (mg/dl)	62 ± 28	68 ± 29	0,316
Creatinina (mg/dl)	1,27 ± 0,38	1,24 ± 0,4	0,578
Potássio (mg/dl)	4,24 ± 0,53	4,39 ± 0,57	0,160
Sódio (mg/dl)	139 ± 3	139 ± 3	0,719
PCR (mg/dl)	20 (11 – 42)	7 (3 – 13)	< 0,001*
BNP (pg/dl)	921 (545 – 1932)	430 (179 – 821)	0,028*

Dados descritos como média ± desvio padrão, mediana e intervalo interquartil ou frequência e percentual. Comparações por teste t pareado. *Teste de Wilcoxon para variáveis não paramétricas. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CB: circunferência do braço; CMB: circunferência muscular do braço; CA: circunferência abdominal; PCT: prega cutânea do tríceps; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; PCR: proteína C reativa; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Na admissão, os pacientes apresentaram níveis reduzidos de Mstn 2,41 (1,34 – 4,37) ng/ml em comparação aos controles saudáveis, 4,27 (2,3 – 5,45) ng/ml ($p=0,007$). Na avaliação de 3 meses após a alta, houve aumento dos valores de Mstn 3,26 (2,35 – 4,54) ng/ml ($p = 0,016$ vs admissão), sem diferença significativa em relação aos controles ($p = 0,238$), **Figura 1**.

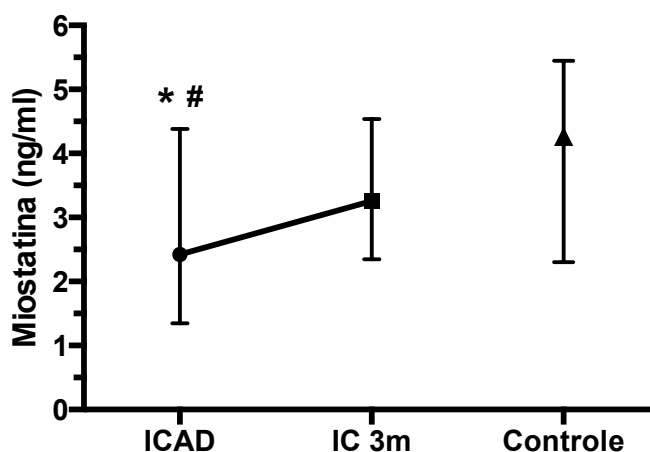


Figura 1 – Mediana e intervalo interquartil dos níveis séricos de Mstn entre os pacientes na admissão hospitalar e após 3 meses da alta. A linha tracejada representa a mediana do grupo controle. *diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$); #diferença significativa em relação ao período IC 3M.

A **Figura 2** descreve as comparações dos níveis de Mstn na admissão hospitalar entre os pacientes com e sem caquexia cardíaca e os controles. Apesar do grupo caquexia parecer apresentar valores menores de Mstn sérica, essa diferença não foi significativa quando comparada ao grupo IC sem caquexia 1,7 (1,1 – 4) ng/ml vs 2,82 (1,5 – 4,6) ng/ml), mas ambos os grupos apresentaram valores menores que o grupo controle ($p = 0,04$).

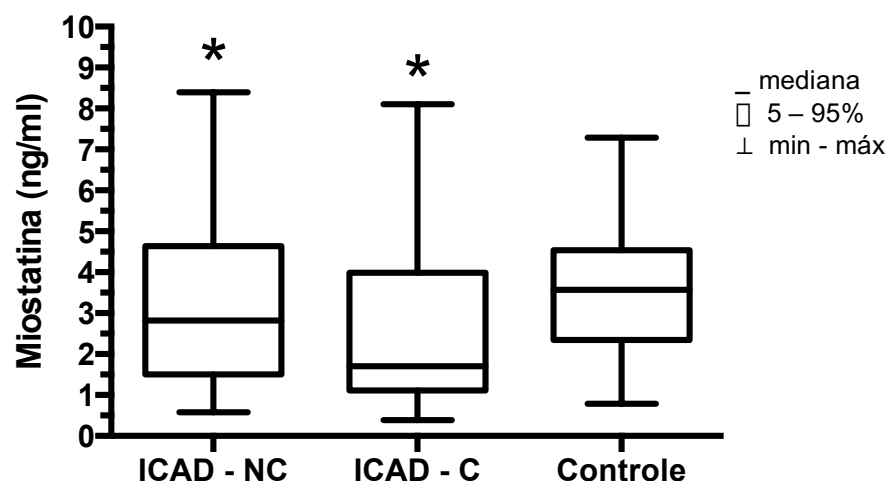


Figura 2 – Níveis séricos de Mstn entre os pacientes com e sem caquexia e grupo controle. ICAD: insuficiência cardíaca agudamente descompensada; NC: não caquexia; C: caquexia; *diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$).

Não houve correlação entre os valores de Mstn e os parâmetros que refletem indiretamente massa muscular (força do aperto de mão e CMB). A correlação entre ângulo de fase e Mstn também não foi significativa ($r = 0,264$; $p = 0,079$), mas quando os pacientes foram classificados de acordo com o ponto de corte de ângulo de fase $< 4,8^\circ$ ²⁷, esses apresentaram menores valores de Mstn quando comparado os pacientes que tinham ângulo de fase mais alto: 1,54 (0,86 – 2,6) vs 3,56 (1,6 – 5), $p = 0,019$.

Com relação ao prognóstico avaliado em uma média de 24 meses, os valores de Mtsn basal foram menores nos pacientes que evoluíram a óbito no seguimento: 1,45 (0,9 – 2,4) vs 3,6 (1,7 – 4,9); $p = 0,007$. Na regressão multivariada de Cox foram incluídas apenas as variáveis que se associaram com mortalidade na comparação entre os grupos óbito e sobrevida: Mstn, idade, FEVE% e hemoglobina. Permaneceram associadas com mortalidade a FEVE%, idade e Mstn ($p < 0,05$, Tabela 2).

Tabela 2 – Regressão de Cox para variáveis associadas com mortalidade em 24 meses após hospitalização por ICAD

	HR (IC 95%)	p
Miostatina (ng/ml)	0,18 (0,03 – 0,89)	0,036
Idade (anos)	1,04 (1 – 1,08)	0,049
FEVE (%)	0,92 (0,85 – 0,99)	0,043
Hemoglobina (mg/dL)	0,89 (0,69 – 1,15)	0,397

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%. Variáveis contínuas incluídas na análise.

DISCUSSÃO

O objetivo deste artigo foi avaliar as alterações de estado nutricional e dos valores de Mstn sérica em pacientes com IC descompensada atendidos na emergência e 3 meses pós-alta (estabilidade clínica). Foram identificadas mudanças tanto nas variáveis de composição corporal, fadiga e inflamação, quanto nos valores de Mstn, que aos 3 meses pós-alta se aproximaram dos valores do grupo controle saudável.

A Mstn sérica nesses pacientes apresentava-se mais baixa no grupo ICAD em comparação ao grupo controle. Esse achado também foi demonstrado nos estudos Zamora et al (2010)¹⁵, Breibart et al (2013)¹³ e Christensen et al (2013)¹⁶. Em contrapartida, George et al (2010)¹⁴ e Gruson et al (2011)¹⁸ encontraram resultados opostos, estando os pacientes com IC apresentando Mstn sérica mais elevada. Variações metodológicas e no material biológico utilizado (soro ou plasma), podem ser os responsáveis por parte da variação de resultados encontrados na literatura. Por

outro lado, mais estudos confirmam que a expressão gênica da Mstn pode estar elevada na IC^{14,28}, mas o quanto esse fato reflete no comportamento da proteína e nos seus níveis séricos para uma dosagem de rotina clínica ainda não está claro. Nossos achados são reforçados pelo fato de que, após compensação da doença, os níveis de Mtsn retornam a valores próximos dos encontrados em controles saudáveis, e não encontramos outros estudos que tenham abordado estas alterações da Mtsn ao longo do tempo em diferentes momentos nesta população.

Nós avaliamos variáveis clínicas associadas tanto com a massa muscular como com a caquexia cardíaca com o intuito de verificar se existia alguma associação com a Mstn. Os pacientes que apresentaram ângulo de fase $< 4,8^\circ$ na ICAD também apresentaram menores valores de Mstn sérica. Os menores valores de ângulo de fase estão associados com pior prognóstico e desnutrição em diversas doenças, podendo refletir juntamente com a Mstn baixa, um aumento do catabolismo²⁹. Tanto esse ponto de corte do ângulo de fase²⁹ como a Mstn foram associados com mortalidade em 24 meses em nossos estudos.

Pacientes com caquexia não apresentaram alteração significativa de Mstn em comparação ao grupo sem caquexia, permanecendo diferente apenas do grupo controle saudável. Christensen et al (2013)¹⁶ também não encontraram diferença entre os grupos com e sem caquexia, apesar da fisiopatologia dessa condição clínica estar associada com catabolismo e perda de massa muscular^{30,31}. Com o número pequeno da amostra, a subdivisão na presença ou ausência de caquexia pode ter limitado a análise estatística e talvez um número maior de pacientes possa confirmar esse achado.

Algumas variações dos parâmetros de estado nutricional entre a descompensação e a estabilidade clínica eram esperados, como a variação do peso

e melhora da dispneia, sendo que esses pacientes apresentam retenção hídrica e falta de ar na ICAD, e com o tratamento essa condição é revertida.

Esse estudo apresentou critérios que limitavam a inclusão de um espectro mais amplo de pacientes com IC, fazendo com que muitos fossem excluídos dificultando a análise de um número maior de pacientes que apresentassem tanto as avaliações da admissão como do retorno em 3 meses. A logística de coleta na emergência hospitalar também dificultou algumas avaliações, o que refletiu nas amostras de sangue que muitas vezes não puderam ser coletadas.

Embora a Mstn pareça um candidato a marcador de atrofia muscular ou catabolismo proteico, os dados encontrados na IC ainda não são suficientes para justificar sua utilização na prática clínica. Ainda, o papel da Mstn sérica precisa ser melhor investigado, assim como a padronização dos métodos de dosagem.

CONCLUSÃO

As crises de descompensação da IC se associam a alterações significativas de composição corporal, fadiga e inflamação. A Mstn sérica esteve mais baixa nos pacientes com ICAD em comparação ao momento de estabilidade clínica e aos controles, como também foi associada com prognóstico em 24 meses. As alterações da Mtsn ocorreram em paralelo com a compensação e alterações da composição corporal, e a avaliação de seu papel como biomarcador destas alterações e da evolução da doença é um campo interessante a ser explorado.

REFERÊNCIAS

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-847.
2. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993–2001. *Heart* 2003; 89:615–20.
3. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, Graziottin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, Clausell N. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol* 2004;20:697-702.
4. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of Weight Change Preceding Hospitalization for Heart Failure. *Circulation* 2007; 116:1549-54.
5. Von Haehling S. The wasting continuum in heart failure: from sarcopenia to cachexia. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(4):367-77.
6. Silljé HH, de Boer RA. Myostatin: an overlooked player in heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2010 May;12(5):420-2.
7. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997;387:83–90.
8. Gonzalez-Cadavid NF, Taylor WE, Yarasheski K, Sinha-Hikim I, Ma K, Ezzat S, Shen R, Lalani R, Asa S, Mamita M, Nair G, Arver S, Bhasin S. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14938 –14943.

9. Yarasheski KE, Bhasin S, Sinha-Hikim I, Pak-Loduca J, Gonzalez- Cadavid NF. Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60–92 year old women and men with muscle wasting. *J Nutr Health Aging* 2002;6:343–348.
10. Lenk K, Schur R, Linke A, Erbs S, Matsumoto Y, Adams V, Schuler G. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:342–348.
11. Heineke J, Auger-Messier M, Xu J, Sargent M, York A, Welle S, Molkentin JD. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure. *Circulation.* 2010;121:419–425.
12. Castellero E, Akashi H, Wang C, Najjar M, Ji R, Kennel PJ, Sweeney HL, Schulze PC, George I. Cardiac myostatin upregulation occurs immediately after myocardial ischemia and is involved in skeletal muscle activation of atrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 30;457(1):106-11.
13. Breitbart A, Auger-Messier M, Molkentin JD, Heineke J. Myostatin from the heart – local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H1973– 1982.
14. George I, Bish LT, Kamalakkannan G, Petrilli CM, Oz MC, Naka Y, Sweeney HL, Maybaum S. Myostatin activation in patients with advanced heart failure and after mechanical unloading. *Eur J Heart Fail.* 2010 May;12(5):444-53.
15. Zamora E, Simó R, Lupón J, Galán A, Urrutia A, González B, Mas D, Valle V. Serum myostatin levels in chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(8):992-6.
16. Christensen HM, Kistorp C, Schou M, Keller N, Zerahn B, Frystyk J, Schwarz P, Faber J. Prevalence of cachexia in chronic heart failure and characteristics of body composition and metabolic status. *Endocrine.* 2013;43(3):626-34.

17. Wintgens KF, Dschietzig T, Stoeva S, Paulsson M, Armbruster FP. Plasma myostatin measured by a competitive ELISA using a highly specific antiserum. *Clin Chim Acta* 2012;16;413(15-16):1288-94.
18. Gruson D, Ahn SA, Ketelslegers JM, Rousseau MF. Increased plasma myostatin in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13(7):734-6.
19. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smaller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, Lense L, Wachspress J. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988; 77:607–12.
20. NYHA. New York Heart Association. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 253-256, 1994.
21. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1:251-257.
22. Evans JW, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-799.
23. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nut*, 1981, 34;2540-5.
24. Schlüssel MM, Anjos LA, Vasconcellos MTL, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: A population-based study. *Clin Nutr* 2008; 27:601- 607.

25. Tiesinga LJ, Dassen TWN, Halfens RJG. DUFSS and DEFS: development, reliability and validity of the Dutch Fatigue Scale and the Dutch Exertion Fatigue Scale. *Intern J Nurs Studies*, 1998; 35:115-123.
26. Wilson MM, Thomas DR, Rubenstein LZ, Chibnall JT, Anderson S, Baxi A, Diebold MR, Morley JE. Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am J Clin Nutr*, 2005; 82:1074e81.
27. Alves FD, Souza GC, Clausell N, Biolo A. Prognostic role of phase angle in hospitalized patients with acute decompensated heart failure. In: *Prevalência e impacto de fatores metabólicos e nutricionais na insuficiência cardíaca: caquexia, ângulo de fase e miostatina [tese]*. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015, p58-74.
28. Sharma M1, Kambadur R, Matthews KG, Somers WG, Devlin GP, Conaglen JV, Fowke PJ, Bass JJ. Myostatin, a transforming growth factor- β superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. *J Cell Physiol*. 1999 Jul;180(1):1-9.
29. Colín-Ramírez E, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Vázquez-Durán M, Rodríguez AE, Keirns-Davis C. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition* 2012;28:901-5.
30. Dschietzig TB. Myostatin - From the Mighty Mouse to cardiovascular disease and cachexia. *Clin Chim Acta* 2014;10;433:216-24.
31. Springer J, Adams V, Anker SD. Myostatin: Regulator of muscle wasting in heart failure and treatment target for cardiac cachexia. *Circulation* 2010;26;121(3):354-6.

IX. CONCLUSÕES

Alterações metabólicas e nutricionais parecem bastante prevalentes na IC, mas precisam de melhor padronização de diagnóstico para que seu impacto seja adequadamente compreendido. Durante episódios de decompensação, a avaliação destes parâmetros pode trazer informação prognóstica e auxiliar na compreensão dos mecanismos envolvidos na progressão da doença.

Especificamente:

1. As diferentes definições de caquexia encontradas na literatura foram responsáveis pela variação de sua prevalência na IC. A adoção de um critério completo e padronizado é essencial para melhor identificar caquexia e elucidar sua significância clínica na insuficiência cardíaca.

2. Ângulo de fase pode ser um marcador prognóstico de pacientes hospitalizados por ICAD. Pacientes com menores valores de ângulo de fase ($< 4,8^\circ$) na admissão apresentaram maior mortalidade em 24 meses.

3. As crises de descompensação da IC resultam em alterações significativas de composição corporal, fadiga e inflamação. A Mstn sérica esteve mais baixa nos pacientes com ICAD em comparação ao momento de estabilidade clínica e aos controles, como também foi associada com prognóstico em 24 meses.

IMPLICAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

A caquexia cardíaca apesar de inúmeros estudos e revisões ainda precisa de uma padronização de critérios para seu diagnóstico. A definição sugerida pelo consenso de Evans et al (2008) exige a avaliação com diversas variáveis o que torna esse critério trabalhoso e com custo elevado para ser incorporado na prática clínica. Todas as associações feitas com caquexia e sua gravidade devem ser vistas com cautela em decorrência do critério adotado. Mais estudos são necessários associando marcadores com a caquexia para que uma medida mais simples e eficaz possa ser feita na rotina hospitalar ou ambulatorial.

O ângulo de fase é uma medida de simples obtenção, não invasiva, que pode ser incorporada na avaliação clínica dos pacientes tanto na emergência quanto nos ambulatorios. A avaliação desse parâmetro em uma larga escala de pacientes ambulatoriais poderá agregar informações importantes, onde a análise de subgrupos e uma adequada avaliação clínica poderão indicar o valor clínico desse parâmetro e ajudar a estabelecer pontos de corte para diagnósticos e tomadas de decisão para intervenções nutricionais.

A avaliação da massa muscular é um dos maiores desafios dentro das avaliações de composição corporal. Na ausência de medidas diretas, marcadores e indicadores são utilizados para uma estimativa de catabolismo ou anabolismo proteico. Em relação à miostatina, apesar de já ser conhecida sua influência na inibição do crescimento muscular, as alterações que ocorrem na IC e seu papel neste contexto ainda precisam ser melhor elucidados, assim como a aplicabilidade e potenciais efeitos colaterais de intervenções com bloqueadores ou inibidores da miostatina.

ANEXO 1 – Questionário de fadiga

Nome: _____ Data: _____ Etapa: _____

Descreva o quanto essas atividades são atualmente fatigantes pra você. Marque um X em um dos quadradinhos entre SIM e NÃO, sendo que o NÃO significa que a atividade não lhe causa fadiga e o SIM significa que essa atividade é extremamente fatigante. Não deixe de responder nenhuma questão.

Exemplos:

NÃO < ----- > SIM

Você acha fatigante preparar sanduíches?

(Se, por exemplo, você acha que essa atividade é só um pouco fatigante, marque o segundo quadradinho)

Você acha fatigante por e tirar a roupa?

(Se por exemplo, você acha que essa atividade é extremamente fatigante, marque o quadradinho da extrema direita)

NÃO < ----- > SIM

1) Você acha fatigante caminhar por 10 minutos?

2) Você acha fatigante caminhar por meia hora?

3) Você acha fatigante ficar em pé embaixo do chuveiro?

4) Você acha fatigante subir e descer escadas?

5) Você acha fatigante sair para comprar alguma coisa?

6) Você acha fatigante recolher o lixo da casa?

7) Você acha fatigante passar o aspirador na casa?

8) Você acha que visitar outras pessoas, em geral, é fatigante?

9) Você acha fatigante participar de encontros sociais especiais, como festas de aniversário?

ANEXO 2 - Simplified nutritional appetite questionnaire (SNAQ)

Nome: _____ Sexo: FEM () MAS ()

Instruções: Peça ao indivíduo para preencher o questionário, circundando as respostas corretas e, em seguida, registrar os resultados com base na seguinte escala numérica: a=1, b = 2, c = 3, d = 4, e = 5.

A soma dos escores dos itens individuais constitui a pontuação SNAQ. Pontuação ≤ 14 indica um risco significativo de pelo menos 5% de perda de peso em seis meses.

Meu apetite é

- (1) muito fraco
- (2) fraco
- (3) médio
- (4) bom
- (5) muito bom

Quando eu como

- (1) Eu me sinto satisfeito após ter comido apenas alguns bocados
- (2) Eu me sinto satisfeito após ter comido cerca de 1/3 da refeição
- (3) Eu me sinto satisfeito após ter comido cerca de metade da refeição
- (4) Eu me sinto satisfeito após comido a maior parte da refeição
- (5) Eu quase nunca me sinto satisfeito

Gosto das comidas

- (1) Muito ruim
- (2) Ruim
- (3) Médio
- (4) Bom
- (5) Muito bom

Normalmente eu como

- (1) Menos de uma refeição por dia
- (2) Uma refeição por dia
- (3) Duas refeições por dia
- (4) Três refeições por dia
- (5) Mais de três refeições por dia

Pontos: _____ (<14 = em risco para anorexia com perda de peso significativa)

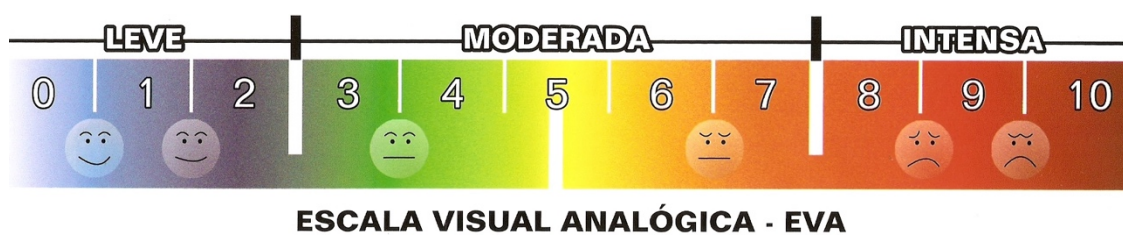
ANEXO 3 - Escala Visual Analógica

Você está com falta de ar?

- a) Como você classifica sua falta de ar? (deixe o paciente falar livremente). Se não tiver com falta de ar, a classificação é zero.

- b) Se a falta de ar for moderada, seu nível de referência é cinco.

- c) Se for intensa, seu nível de referência é dez.



APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: Caquexia cardíaca na insuficiência cardíaca: prevalência, impacto clínico e associação com compensação, biomarcadores e prognóstico

O(a) Sr(a). está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa científica que tem por objetivo avaliar a presença de uma complicação de sua doença cardíaca (a Insuficiência Cardíaca) chamada de Caquexia. Para entendermos melhor como e quem são os pacientes com caquexia, iremos executar os procedimentos para o diagnóstico da síndrome e vamos relacionar os resultados com alguns marcadores biológicos que podem auxiliar no diagnóstico precoce e mais simplificado dessa condição.

Ao aceitar participar da pesquisa, o(a) Sr(a). responderá algumas questões importantes para a sua inclusão no estudo. O(a) Sr(a). será pesado(a) pela manhã depois de urinar e antes do café da manhã, onde sua altura e circunferências também serão medidos. Ainda em jejum será realizado um exame de sangue e outro que avalia a composição corporal (massa gorda e magra) por meio de 4 eletrodos que serão colocados no seu pé e na sua mão (bioimpedância). Após, o(a) Sr(a). responderá algumas perguntas sobre seu apetite, sua capacidade de realizar esforços e como está o seu estado de saúde atual. O(a) Sr(a). fará um teste para avaliar como está a sua força muscular, pressionando um aparelho com a palma da mão.

Todos os procedimentos serão realizados durante a sua internação e em 6 meses após sua alta hospitalar. Após 1 ano de sua internação o(a) Sr(a) será contatado para responder questões referentes ao seu estado de saúde no momento. Todas as informações serão sigilosas e codificadas com um número, os quais só os pesquisadores terão acesso. Em nenhum momento seu nome ou qualquer informação sobre a sua saúde será fornecida para qualquer outra pessoa que não seja um dos pesquisadores. As informações serão utilizadas somente para fins de pesquisa.

O(a) Sr(a). tem direito de recusar-se a participar deste estudo e sua decisão não influenciará em nada no seu atendimento no Hospital de Clínicas. Além disso, para participar dessa pesquisa, não será necessário receber nenhum tipo de medicação e não haverá despesas pessoais, incluindo exames e consultas.

Pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu

declaro que autorizo minha participação neste projeto de pesquisa. Fui informado(a), de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, sobre os objetivos desse estudo.

Pesquisadores responsáveis por este projeto de pesquisa: Dra. Nadine Clausell, Dra. Andréia Biolo e Nutricionista Fernanda D. Alves - telefones (51) 3359-8843 ou 9651-1153. Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar. Este documento foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa desta instituição (telefone 3359-8000).

_____/_____/_____
Nome do paciente Assinatura Data

_____/_____/_____
Nome do pesquisador Assinatura Data

Na impossibilidade do próprio paciente autorizar, este TCLE poderá ser assinado pelo seu responsável legal.

Nome:

Grau de parentesco:

_____/_____/_____
Assinatura do responsável legal do paciente Data

_____/_____/_____
Assinatura do Pesquisador Data

*Documento fornecido em duas vias, ficando uma com o participante e outra com o pesquisador.