

Alterações Gastrointestinais Associadas a Insuficiência Cardíaca

Gastrointestinal Changes associated to Heart Failure

Fernando G. Romeiro, Katashi Okoshi, Leonardo A. M. Zornoff, Marina P. Okoshi

Faculdade de Medicina de Botucatu, SP, Brasil

Resumo

Na última década, foram realizados vários estudos sobre alterações gastrointestinais associadas a insuficiência cardíaca crônica. Neste artigo, apresentamos revisão da literatura sobre a fisiopatologia e consequências clínicas das alterações patológicas digestivas de pacientes com insuficiência cardíaca. Anormalidades estruturais e funcionais do trato gastrointestinal, como edema da mucosa absorviva e hiper crescimento bacteriano intestinal, têm sido responsabilizadas por graves consequências clínicas. Entre essas, destacam-se caquexia cardíaca, ativação inflamatória sistêmica e anemia. Essas condições, isoladamente ou em combinação, podem levar a piora da disfunção ventricular preexistente. Embora atualmente não haja terapêutica específica direcionada às alterações gastrointestinais associadas a insuficiência cardíaca, o entendimento das anormalidades digestivas é fundamental para sua prevenção e manejo das consequências sistêmicas.

Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) pode ser definida como síndrome clínica complexa que se origina de anormalidades cardíacas estruturais e/ou funcionais, adquiridas ou hereditárias, que levam a piora da capacidade de enchimento e ejeção ventricular¹. Constitui um problema clínico de extrema importância, tanto por sua alta prevalência como pela gravidade de suas manifestações clínicas. No Brasil, é a terceira causa mais frequente de internação hospitalar e a primeira causa de internação por doença cardiovascular. Segundo dados do Datasus, em 2003 ocorreram mais de 350 mil internações por IC no país².

As causas mais comuns de IC são isquemia miocárdica, hipertensão arterial sistêmica, miocardiopatias e valvopatias. Em muitos casos, porém, a etiologia permanece obscura.

A partir dos estudos pioneiros de Frank, em 1895, e Starling, em 1918, surgiu o conceito de que alterações na função de relaxamento e ejeção do coração são responsáveis pelo desenvolvimento e progressão da IC. Entretanto, nas últimas

décadas, ficou claro que a IC é uma síndrome muito mais complexa envolvendo não somente o sistema cardiovascular, mas também os sistemas renal, neuroendocrinológico, imunológico, musculoesquelético, hematológico e gastrointestinal. Portanto, pesquisas têm sido desenvolvidas para elucidar a fisiopatologia de complicações sistêmicas e propor tratamento que promova melhora da qualidade e da expectativa de vida de pacientes com a doença. Entre essas, destacam-se os estudos sobre o comprometimento do Trato Gastrointestinal (TGI) na IC.

Nesta revisão mostraremos as alterações estruturais e funcionais que podem ocorrer no TGI de pacientes com IC. A seguir, apresentaremos as manifestações decorrentes do comprometimento do TGI, com particular ênfase na absorção inadequada de constituintes bacterianos. Finalmente, vamos abordar estratégias atuais e sob investigação para prevenir e/ou tratar alterações do TGI associadas à IC e suas consequências sistêmicas.

O comprometimento do TGI na IC começou a ser estudado na década de 1960 por Davidson e cols.³. Os autores mostraram que pacientes com pericardite constritiva apresentavam gastroenteropatia perdedora de proteínas, reversível após correção cirúrgica da lesão cardíaca. Apesar dos estudos iniciais, somente na última década o TGI passou a ser avaliado mais detalhadamente na IC.

Alterações gastrointestinais estruturais associadas a IC

Diversas alterações estruturais têm sido descritas no TGI de pacientes com IC. No estômago, foram observadas anormalidades da mucosa gástrica como padrão “em mosaico”, ectasia vascular antral, espessamento mucoso e áreas de telangiectasias^{4,5}.

No íleo terminal, cólon e sigmoide, foi observado, por ultrassonografia, aumento da espessura da parede intestinal, sugerindo a presença de edema de alças nos pacientes com IC⁶. Embora há muito se acreditasse que há edema de parede intestinal em doentes com retenção hídrica importante, esse foi o primeiro relato da alteração documentada por exame de imagem realizado *in vivo*. A espessura da parede do sigmoide parece ter implicações clínicas, uma vez que suas medidas foram positivamente correlacionadas com a concentração sanguínea de leucócitos e de Proteína C Reativa (PCR) ultrasensível⁶. Esses resultados sugerem que as alterações intestinais tenham relevância na indução de inflamação sistêmica, como veremos posteriormente. Além de espessada, a parede intestinal do intestino delgado apresenta aumento do conteúdo de tecido colágeno, que é proporcional à gravidade da IC⁷. Provavelmente, como consequência dessas alterações, a distância entre a lâmina basal do enterócito e o capilar sanguíneo encontra-se aumentada⁷. Atualmente, acredita-se que as alterações estruturais

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca/complicações, caquexia, anormalidades do sistema digestório, absorção intestinal, anemia

Correspondência: Marina P. Okoshi •

Departamento de Clínica Médica - Rubião Jr. - 18618-000 – Botucatu – SP, Brasil
E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

Artigo recebido em 27/06/11; revisado recebido em 27/06/11; aceito em 28/12/11.

sejam responsáveis por piora da nutrição do enterócito e, conseqüentemente, por anormalidades da absorção intestinal associadas a IC.

Alterações gastrointestinais funcionais associadas a IC

Em condições fisiológicas, a circulação esplâncnica recebe aproximadamente 25% do débito cardíaco, fazendo que o intestino seja um dos órgãos mais intensamente perfundidos em repouso⁸. A circulação esplâncnica é ricamente suprida com nervos simpáticos. Conseqüentemente, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático leva à constricção dos vasos de resistência pré-capilares e dos vasos de capacitância pós-capilares, com redução da perfusão sanguínea. As alterações vasculares intestinais podem preceder variações na frequência cardíaca ou pressão arterial⁹. Portanto, mesmo reduções discretas do débito cardíaco podem levar a diferentes graus de isquemia intestinal. Em pacientes com IC avançada, Krack e cols.¹⁰ observaram acidose intramucosa no estômago induzida por leve atividade física, documentando, portanto, a ocorrência de hipoperfusão do TGI.

As alterações funcionais envolvem, basicamente, anormalidades da permeabilidade intestinal. A absorção intestinal ocorre por via transcelular, na qual os constituintes dos alimentos são absorvidos para o interior do enterócito e, a seguir, para o capilar sanguíneo, e por via paracelular, na qual são absorvidos passivamente por passagem entre os enterócitos⁵. A via de absorção paracelular pode ser avaliada por testes com administração de açúcares e posterior análise de suas concentrações na urina⁶. Tanto no intestino delgado como nos cólons, a absorção paracelular independente de proteínas carreadoras encontra-se aumentada na IC, sugerindo ruptura da barreira intestinal^{5,6}. Por sua vez, o transporte passivo mediado por proteínas carreadoras do intestino delgado encontra-se reduzido na IC, sugerindo déficit de ATP para a microcirculação⁶.

Em 1996, King e cols.¹¹ observaram que pacientes com IC e caquexia apresentavam redução da absorção intestinal de gorduras, quando comparados com doentes sem caquexia ou indivíduos saudáveis. A diminuição da absorção intestinal foi bem documentada em trabalho recente, no qual se observou maior perda de proteínas e gorduras nas fezes de pacientes com IC em classes funcionais III e IV do que naqueles em classes I e II⁷. Adicionalmente, a redução da absorção intestinal foi mais evidente nos doentes com caquexia cardíaca. Assim, as evidências sugerem que alterações da absorção intestinal possam estar envolvidas na etiologia da caquexia associada a IC¹².

Além das alterações na absorção, pacientes com IC exibem alto índice de colonização bacteriana intestinal. Pela técnica de FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), foi possível mostrar que a concentração de bactérias no biofilme mucoso e a extensão de sua aderência à parede do sigmoide estão aumentadas na IC⁶. Atualmente, acredita-se que o aumento da colonização bacteriana intestinal seja decorrente das alterações estruturais e funcionais do TGI, provavelmente em combinação com anormalidades imunológicas associadas a IC.

Uma das principais conseqüências das alterações gastrointestinais é a absorção inadequada de constituintes bacterianos, particularmente de endotoxinas, também conhecidas como lipopolissacarídeos⁵. As endotoxinas constituem

componente tóxico e imunogênico de bactérias Gram-negativas. Apesar das dificuldades para a dosagem de endotoxinas, Niebauer e cols.¹³ mostraram que pacientes com IC e edema têm aumento da concentração plasmática de endotoxinas quando comparados àqueles sem edema. Adicionalmente, foi observado que, após terapia com diuréticos, ocorre normalização da concentração sérica de endotoxinas¹³. Esse estudo foi importante para reforçar hipótese vigente de que o edema da parede intestinal estaria envolvido na alteração da permeabilidade intestinal e absorção inadequada de constituintes bacterianos. O edema intestinal, com suas conseqüências sistêmicas, parece caracterizar a principal diferença, em relação ao comprometimento do TGI, entre a IC crônica, estável, e a IC descompensada.

Atualmente, os lipopolissacarídeos são considerados um dos mais potentes indutores do fator de necrose tumoral (TNF)- α e de outras substâncias pró-inflamatórias.

A importância do TNF- α na IC foi primeiramente descrita por Levine e cols.¹⁴, em 1990. Os autores observaram que pacientes com IC apresentavam níveis séricos elevados do TNF- α e esses eram particularmente maiores naqueles com caquexia. Os achados foram marcantes no entendimento da fisiopatologia da IC e suas complicações e desencadearam substancial quantidade de pesquisa nessa área^{15,16}. Logo tornou-se claro que o TNF- α é um bom marcador da gravidade na IC, correlacionando-se com a sobrevida, a classe funcional da IC, a performance cardíaca e a concentração sérica do peptídeo natriurético cerebral¹⁷⁻²⁰. Em estudos experimentais, o aumento de TNF- α , induzido por administração exógena ou por aumento da expressão gênica, leva ao fenótipo da IC, caracterizado por remodelação ventricular e redução da sobrevida^{21,22}. Esses achados permitiram chegar à conclusão que o TNF- α não é apenas marcador de gravidade, mas também indutor de IC e de piora do quadro de disfunção ventricular. Posteriormente, foi verificado que, além do TNF- α , outras citocinas também estão aumentadas na IC.

As fontes produtoras de citocinas ainda não estão completamente esclarecidas. O próprio miocárdio, estruturalmente lesado, pode expressar e produzir níveis aumentados de mediadores inflamatórios, como moléculas de adesão, TNF- α e IL-6. Leucócitos circulantes, plaquetas, células endoteliais, e células do pulmão e do fígado também parecem estar envolvidos na produção de citocinas. É importante salientar que a resposta inflamatória não depende da etiologia da IC, ocorrendo como uma via final comum no portador de IC, independentemente da causa da doença²³. Entre os mecanismos propostos na gênese da produção de citocinas, destacam-se a sobrecarga hemodinâmica, ativação neuro-hormonal, presença de hipoxemia e hipoperfusão tecidual, oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, presença de autoanticorpos e estimulação imunológica causada por agentes microbianos, especialmente as endotoxinas²³.

Atualmente, considera-se que um dos principais estímulos para a produção de citocinas na IC seja a absorção de endotoxinas provenientes do TGI²³. Redução da produção intracelular de citocinas após seletiva descontaminação intestinal com antibiótico reforça a hipótese^{13,24}. As endotoxinas podem ser inativadas pelo colesterol sérico, que forma micelas ao seu redor, aprisionando-as em seu interior. Esse fato tem sido usado para explicar por que pacientes com IC e colesterol elevado têm melhor sobrevida que aqueles com colesterol reduzido.

Segundo a teoria, maiores concentrações séricas de colesterol implicariam maior neutralização de endotoxinas^{25,26}. Mais recentemente, foi observado que o aumento da concentração sérica de TNF- α induz alterações adicionais na barreira epitelial intestinal^{9,12}. Forma-se, assim, ciclo vicioso no qual o aumento da concentração sérica de uma citocina facilita a absorção de endotoxinas que, por sua vez, induzem a produção de várias citocinas.

Pode-se concluir, portanto, que a IC induz anormalidades estruturais e funcionais no TGI. Uma das consequências mais importantes do comprometimento do TGI é a alteração da absorção intestinal, levando a comprometimento do estado nutricional e a ativação imunológica^{9,12}.

Consequências das alterações gastrointestinais associadas a IC

Anemia

Em meta-análise recentemente publicada, que incluiu mais de 153 mil pacientes com IC, a prevalência de anemia foi de 37,2%²⁷. Diversos fatores podem estar envolvidos na etiologia da anemia, como diminuição da ingestão alimentar, redução da absorção intestinal, perdas sanguíneas pelo TGI, anormalidades na produção de hemácias, piora da função renal, inflamação crônica, hemodiluição e uso de medicamentos²⁸. A seguir, vamos discorrer, resumidamente, sobre fatores etiológicos envolvidos na gênese da anemia associada a IC que são decorrentes, pelo menos parcialmente, de anormalidades do TGI.

O componente “carencial” parece ter papel importante no desenvolvimento da anemia. Esse decorre de tríade de alterações comumente encontradas na IC: redução da ingestão alimentar, diminuição da absorção intestinal e perdas sanguíneas pelo TGI²⁸. Como em outras doenças crônicas, na IC há ativação de mecanismos envolvidos na redução da absorção de ferro. Os lipopolissacarídeos, assim como a IL-6, induzem a produção hepática de hepcidina, proteína de fase aguda que reduz a absorção gastrointestinal de ferro, levando à diminuição do ferro sérico, condição denominada deficiência real de ferro. Adicionalmente, a hepcidina reduz a liberação de ferro dos estoques de macrófagos e hepatócitos, colaborando, também, para a redução do ferro sérico, nesse caso denominada deficiência funcional de ferro²⁹. Outro fator que pode induzir anemia é a perda sanguínea pelo TGI. Muitos pacientes com IC fazem uso de antiagregantes plaquetários como o ácido acetilsalicílico e/ou anticoagulantes. Esses medicamentos podem tanto causar lesões de mucosa em diversas partes do TGI como facilitar a perda sanguínea pelo tubo digestivo²⁸.

A deficiência de ferro, além de inibir a eritropoese, pode induzir alterações cardíacas adicionais, uma vez que está associada à ativação do sistema nervoso simpático, dilatação ventricular, alterações mitocondriais cardíacas e trombocitose. As anormalidades associadas à ferropdeficiência podem ser reversíveis com a administração de ferro. Há relatos de que a reposição de ferro pode, até mesmo, inibir a produção de TNF- α ^{30,31}.

Embora não tenha sido sistematicamente avaliada em grandes estudos, deficiência de ferro foi relatada em 1% a 44% dos casos, dependendo da gravidade da IC e da população estudada^{32,33}. Em pacientes com IC grave, deficiência de ferro foi a causa

mais frequente de anemia, sendo responsável por 73% dos casos³⁴. Muitos autores acreditam, porém, que, após correção da ferropdeficiência, os pacientes passem a manifestar o componente da doença inflamatória como responsável pela anemia.

Caquexia

Outra consequência sistêmica decorrente, pelo menos em parte, de alterações do TGI e da ativação imunológica durante a IC é a caquexia. Atualmente, a caquexia é considerada um fator preditivo de redução da sobrevida de pacientes com IC, independentemente de variáveis importantes como idade, classe funcional da IC ou fração de ejeção³⁵.

Embora a fisiopatologia da caquexia associada a IC não esteja ainda completamente esclarecida, diversos fatores têm sido responsabilizados pelo seu desenvolvimento como diminuição da ingestão alimentar, redução da absorção intestinal de nutrientes, aumento do gasto energético basal e alterações imunológicas e neuroendocrinológicas^{36,37}.

A caquexia está associada a diversas complicações sistêmicas, dentre as quais se destacam as alterações cardíacas e da musculatura esquelética. É difícil avaliar o comprometimento específico da caquexia sobre o coração, uma vez que essa ocorre no contexto de doença inflamatória crônica e, como já referido, a ativação imunológica leva a importantes efeitos deletérios no coração¹². Em nosso laboratório, avaliamos os efeitos isolados da restrição da ingestão alimentar sobre corações de ratos normotensos e hipertensos. A redução do peso corporal levou à diminuição da massa muscular cardíaca, que foi acompanhada por alterações morfológicas e ultraestruturais importantes, porém com alterações funcionais discretas nos corações normais³⁸⁻⁴¹. Por sua vez, no coração hipertrofiado de ratos espontaneamente hipertensos, a restrição da ingestão alimentar induziu, além de alterações morfológicas, também piora da função ventricular e miocárdica⁴²⁻⁴⁵. Esses dados mostram que o desenvolvimento de caquexia pode levar a alterações cardíacas adicionais e agravamento do quadro preexistente de IC.

Finalmente, na IC, a combinação de caquexia e ativação imunológica pode induzir anormalidades da musculatura esquelética, com redução da capacidade para realizar esforços físicos e piora da qualidade de vida. A inatividade física, por sua vez, resulta em perda de massa muscular e agravamento do quadro de caquexia^{9,12,16,46,47}.

Tratamento das alterações do TGI associadas a IC

Abordaremos agora os possíveis alvos terapêuticos para impedir ou reduzir alterações gastrointestinais associadas a IC e suas consequências sistêmicas. Como as alterações do TGI induzem redução da absorção intestinal de nutrientes, é importante realizar terapia nutricional precocemente para, se possível, impedir o desenvolvimento de caquexia e, se necessário, tratá-la de forma agressiva. A terapia nutricional na IC é complexa e não faz parte dos objetivos desta revisão.

Como previamente discutido, o edema de alças intestinais leva a alteração da permeabilidade intestinal e absorção de endotoxinas. Assim, é importante manter os pacientes com o menor grau de edema possível. Além da terapia diurética, bloqueio neuro-hormonal deve ser realizado de acordo com as diretrizes atuais, visando à melhora do quadro de IC.

Deficiência de ferro deve ser rotineiramente pesquisada e tratada com administração de ferro por via oral ou intravenosa. Apesar de estudos experimentais terem mostrado redução da translocação intestinal com antibioticoterapia, ainda não foi definido se modulação da microflora intestinal pode ser útil no controle do processo inflamatório sistêmico. Portanto, descontaminação intestinal seletiva não está indicada na IC^{9,12}.

Como existe dificuldade para se evitar a absorção inadequada de constituintes bacterianos, procurou-se bloquear seus efeitos sistêmicos. Na última década, foram realizados diversos estudos clínicos avaliando os efeitos de vários agentes imunomoduladores⁴⁸. Entre os fármacos com atividade anti-TNF- α , destacam-se o etanercept e o infliximab. Em grandes estudos clínicos, esses agentes tiveram resultados nulos ou pioraram a evolução da IC, sendo, portanto, contraindicados atualmente^{49,50}. Outro imunomodulador avaliado na IC foi a pentoxifilina. Entre suas possíveis ações está a inibição da síntese de citocinas, particularmente do TNF- α . A pentoxifilina foi testada apenas em estudos pequenos, que tiveram resultados favoráveis ou nulos⁵¹. Também a talidomida, avaliada em pequenos estudos, apresentou resultados divergentes⁴⁸. Finalmente, estudos preliminares com a administração de imunoglobulina mostraram resultados positivos, como melhora na fração de ejeção⁴⁸. Atualmente, entre as perspectivas para o futuro, diversos potenciais agentes imunomodulatórios encontram-se em investigação experimental, como inibidores da ativação de células T, antagonistas de quimiocinas específicas, IL-10,

antagonistas dos receptores da IL-1, inibição da TACE, inibição da p38 MAP Kinase, metotrexate e n-acetilcisteína^{23,52}. Finalmente, considera-se que exercícios físicos possam ter papel importante na modulação da resposta inflamatória exacerbada na IC^{53,54}. De fato, Adamopoulos e cols.⁵⁵ mostraram que o exercício físico regular pode reduzir a concentração sérica de TNF- α e de IL-6.

Em resumo, na insuficiência cardíaca ocorrem alterações estruturais e funcionais do trato gastrointestinal. Suas consequências clínicas incluem piora do estado nutricional, ativação inflamatória sistêmica e anemia. Essas condições, isoladas ou em combinação, induzem alterações cardíacas e piora da disfunção ventricular preexistente. No momento, não há modalidade terapêutica definida para impedir ou reduzir alterações gastrointestinais associadas a insuficiência cardíaca e suas consequências sistêmicas.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

1. Hess OM, Carroll JD. Clinical assessment of heart failure. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. (eds). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 561-81.
2. Simões MV, Rossi Neto JM. A insuficiência cardíaca no Brasil e no mundo. In: Serrano Jr CV, Timerman A, Stefanini E. (eds). Tratado de cardiologia. SOCESP. 2^a ed. São Paulo: Manole; 2009. p. 1019-28.
3. Davidson JD, Waldmann TA, Goodman DS, Gordon RS Jr. Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart-failure. *Lancet*. 1961;1(7183):899-902.
4. Raja K, Kochhar R, Sethy PK, Dutta U, Bali HK, Varma JS. An endoscopic study of upper-GI mucosal changes in patients with congestive heart failure. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(6):887-93.
5. Sandek A, Anker SD, von Haehling S. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure. *Curr Drug Metab*. 2009;10(1):22-8.
6. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(16):1561-9.
7. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):240-5.
8. Ralevic V. Splanchnic circulatory physiology. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(Suppl 2):1409-13.
9. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2368-74.
10. Krack A, Richartz BM, Gastmann A, Greim K, Lotze U, Anker SD, et al. Studies on intragastric PCO2 at rest and during exercise as a marker of intestinal perfusion in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(4):403-7.
11. King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing*. 1996;25(2):144-9.
12. von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, Doehner W, Anker SD. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin*. 2009;5(4):549-60.
13. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353(9167):1838-42.
14. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323(4):236-41.
15. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Tumor necrosis factor-alpha and mortality in heart failure: a community study. *Circulation*. 2008;118(6):625-31.
16. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LA, Carvalho RF, Oliveira Junior SA, Lima AR, et al. Chronic heart failure-induced skeletal muscle atrophy, necrosis, and myogenic regulatory factors changes. *Med Sci Monit*. 2010;16(12):BR374-83.
17. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation*. 1995;92(6):1479-86.
18. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102(25):3060-7.

Artigo de Revisão

19. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103(16):2055-9.
20. Vaz Perez A, Doehner W, von Haehling S, Schmidt H, Zimmermann AV, Volk HD, et al. The relationship between tumor necrosis factor- α , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;141(1):39-43.
21. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998;97(14):1382-91.
22. Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, MacLellan WR, DeMayo FJ, Spinale FG, et al. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation*. 2001;104(7):826-31.
23. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure - the whys and wherefores. *Heart Fail Rev*. 2006;11(1):83-92.
24. Sorkine P, Szold O, Halpern P, Gutman M, Greeland M, Rudick V, et al. Gut decontamination reduces bowel ischemia-induced lung injury in rats. *Chest*. 1997;112(2):491-5.
25. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1933-40.
26. Horwich TB, Hamilton MA, MacLellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail*. 2002;8(4):216-24.
27. Groeneweld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(10):818-27.
28. Ghali JK. Anemia and heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:172-8.
29. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23.
30. Dong F, Zhang X, Culver B, Chew HG Jr, Kelley RO, Ren J. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome C release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(3):277-86.
31. Jankowska EA, Ponikowski P. Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency. *Heart Fail Clin*. 2010;6(3):295-304.
32. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1225-7.
33. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2232-7.
34. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2485-9.
35. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, et al. 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(6):627-36.
36. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*. 2003;361(9363):1077-83.
37. Okoshi MP, Campana AO, Okoshi K, Paiva SAR, Cicogna AC. Caquexia em insuficiência cardíaca. *Rev Bras Med*. 2001;58(10):742-9.
38. Cicogna AC, Padovani CR, Okoshi K, Matsubara LS, Aragon FF, Okoshi MP. The influence of temporal food restriction on the performance of isolated cardiac muscle. *Nutr Res*. 2001;21(4):639-48.
39. Fioretto JR, Querioz SS, Padovani CR, Matsubara LS, Okoshi K, Matsubara BB. Ventricular remodeling and diastolic myocardial dysfunction in rats submitted to protein-calorie malnutrition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(4):H1327-33.
40. Okoshi MP, Okoshi K, Pai VD, Pai-Silva MD, Matsubara LS, Cicogna AC. Mechanical, biochemical, and morphological changes in the heart from chronic food restricted rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001;79(9):754-60.
41. Gut AL, Okoshi MP, Padovani CR, Aragon FF, Cicogna AC. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to calcium cycling and beta-adrenergic system changes. *Nutr Res*. 2003;23(7):911-9.
42. Gut AL, Sugizaki MM, Okoshi MP, Carvalho RF, Pai-Silva MD, Aragon FF, et al. Food restriction impairs myocardial inotropic response to calcium and beta-adrenergic stimulation in spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res*. 2008;28(10):722-7.
43. Cicogna AC, Padovani CR, Georgette JC, Aragon FF, Okoshi MP. Efeito da restrição protéico-calórica sobre a função mecânica dos músculos cardíacos hipertrofiados. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72(4):431-5.
44. Okoshi MP, Okoshi K, Matsubara LS, Dal Pai-Silva M, Gut AL, Padovani CR, et al. Myocardial remodeling and dysfunction are induced by chronic food restriction in spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res*. 2006;26(11):567-72.
45. Sugizaki MM, Carvalho RF, Aragon FF, Padovani CR, Okoshi K, Okoshi MP, et al. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to morphological damage in normotensive middle-aged rats. *J Biomed Sci*. 2005;12(4):641-9.
46. Lima AR, Martinez PF, Okoshi K, Guizoni DM, Zornoff LA, Campos DH, et al. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure. *Int J Exp Path*. 2010;91(1):54-62.
47. Carvalho RF, Cicogna AC, Campos GE, De Assis JM, Padovani CR, Okoshi MP, et al. Myosin heavy chain expression and atrophy in rat skeletal muscle during transition from cardiac hypertrophy to heart failure. *Int J Exp Path*. 2003;84(4):201-6.
48. Fildes JE, Shaw SM, Yonan N, Williams SG. The immune system and chronic heart failure: is the heart in control? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(12):1013-20.
49. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-40.
50. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-602.
51. Shaw SM, Shah MK, Williams SG, Fildes JE. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):113-8.
52. Bourraindeloup M, Adamy C, Candiani G, Cailleret M, Bourin MC, Badoual T, et al. N-acetylcysteine treatment normalizes serum tumor necrosis factor- α level and hinders the progression of cardiac injury in hypertensive rats. *Circulation*. 2004;110(14):2003-9.
53. Kinugawa T, Kato M, Ogino K, Osaki S, Tomikura Y, Igawa O, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels increase in response to maximal exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003;87(1):83-90.
54. Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, Coats AJ. Exercise training in chronic heart failure: effects of pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(2):189-93.
55. Adamopoulos S, Parisis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):653-63.