

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA**  
**E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**INFLUÊNCIA DE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E DE COMPOSIÇÃO**  
**CORPORAL NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM**  
**INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

**DAYANA DIAS MENDONÇA**

**Porto Alegre**

**2024**

**INFLUÊNCIA DE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E DE COMPOSIÇÃO  
CORPORAL NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Autora: Dayana Dias Mendonça

Orientadora: Professora Doutora Andreia Biolo

Co-orientadora: Professora Doutora Gabriela Souza

Tese apresentada como requisito parcial  
à obtenção do título de Doutor ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde, Área de  
Concentração: Cardiologia e Ciências  
Cardiovasculares, da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul.

**Porto Alegre**

**2024**

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Mendonça, Dayana  
INFLUÊNCIA DE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E DE  
COMPOSIÇÃO CORPORAL NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA / Dayana Mendonça. -- 2024.  
136 f.  
Orientadora: Andreia Biolo.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. insuficiência cardíaca. 2. composição corporal.  
3. antropometria. 4. prognóstico. 5. sobrevivência. I.  
Biolo, Andreia, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

***Dedico este trabalho:***

*A Deus, por estar comigo em todas  
as etapas desta conquista.*

*Aos meu queridos pais, por todo o apoio,  
incentivo e compreensão.*

## AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS, pela estrutura e qualidade de excelência que me permitiram desenvolver este projeto de doutorado.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Andreia Biolo, por aceitar me orientar neste trabalho, pela confiança em mim depositada e pela oportunidade de realizar esta pesquisa que enriqueceu minha trajetória profissional.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Gabriela Corrêa Souza, pelo incentivo e apoio para que eu ingressasse no doutorado, pela confiança em mim depositada, por toda orientação e enriquecedoras trocas de conhecimento científico ao longo da minha trajetória acadêmica.

Aos alunos de iniciação científica, pelo auxílio na execução deste projeto e pela oportunidade de orientá-los durante esse período.

Ao Dr. Dimitris Rados, por contribuir com seu sólido conhecimento científico em um dos artigos contemplados em minha tese de doutorado.

Aos estatísticos Vânia Hirakata e Rogério B. Borges, por toda contribuição e auxílio nas análises desenvolvidas ao longo destes quatro anos.

Às minhas colegas da Pós-Graduação, por toda a troca de experiências, conhecimento e ajuda que vieram enriquecer minha jornada acadêmica.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudo concedida durante o período do curso.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-graduação (GPPG/HCPA) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA), pelo auxílio financeiro e apoio durante o desenvolvimento deste projeto.

A todos os demais que contribuíram direta ou indiretamente na conclusão desse trabalho.

## RESUMO

Estudos recentes avaliam o impacto prognóstico da composição corporal, com objetivo de investigar o papel da massa gorda e massa magra no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Métodos práticos e acessíveis são necessários para uma avaliação mais precisa, e é fundamental analisar as evidências publicadas para avançar o conhecimento nessa área. Realizamos dois estudos: o primeiro, uma coorte avaliando o impacto da composição corporal através de parâmetros antropométricos na sobrevida de pacientes com IC, considerando diferenças entre homens e mulheres; e o segundo estudo é uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a relação entre diferentes parâmetros da composição corporal com sobrevida geral em pacientes com IC. No estudo de coorte, foram aferidos o índice de massa corporal (IMC), a prega cutânea tricípital (PCT, representando gordura subcutânea) e a área muscular do braço (AMB, representando massa muscular) em pacientes com IC crônica. Na revisão sistemática, cinco bases de dados foram consultadas até janeiro de 2024 para investigar o papel prognóstico de parâmetros da composição corporal na sobrevivência de pacientes com IC. Foram 741 pacientes incluídos no estudo de coorte. A taxa de mortalidade em até 5 anos de acompanhamento foi de 41%. Na análise por sexo, baixo-IMC (HR 1,74; IC95% 1,10-2,76) e baixa-PCT (HR 2,30; IC95% 1,45-3,67) foram associados a pior prognóstico apenas em mulheres. A baixa-AMB foi associada a maior risco de mortalidade tanto em mulheres (HR 1,55; IC95% 1,00-2,40) quanto em homens (HR 1,35; IC95% 1,01-1,79). A revisão sistemática incluiu 39 estudos de coorte totalizando 36.176 pacientes com IC, analisando 21 estudos quantitativamente. A baixa massa muscular foi o parâmetro com maior impacto prognóstico em pacientes com IC (HR: 1,65; IC 95% 1,29-2,12; I<sup>2</sup> = 45%). Elevada massa gorda (HR: 0,84; IC 95% 0,74-0,96, I<sup>2</sup>=58%) e baixos níveis de massa livre de gordura (HR: 1,32; IC 95% 1,10-1,59; I<sup>2</sup> = 61%) também foram fatores prognósticos, embora seja encontrada alta heterogeneidade entre os estudos. Adiposidade abdominal não mostrou associação significativa com risco de mortalidade. Em conclusão, os parâmetros antropométricos evidenciaram impacto diferente da composição corporal entre homens e mulheres com IC. Enquanto a PCT emerge como um marcador prognóstico robusto exclusivamente para mulheres, a AMB está associada ao prognóstico em ambos os sexos, sendo o único fator independente nos homens. A revisão sistemática destaca a importância prognóstica da massa muscular na IC; a baixa massa muscular se destaca como um preditor mais robusto em diferentes subgrupos e através de métodos de avaliação mais confiáveis.

**Palavras-chave:** insuficiência cardíaca, composição corporal, sobrevivência, antropometria.

## ABSTRACT

Recent studies evaluate the prognostic impact of body composition, aiming to investigate the role of fat and lean mass in the prognosis of patients with heart failure (HF). Practical and accessible methods are needed for more accurate assessment, and it is essential to analyze published evidence to advance knowledge in this area. Two studies were planned: the first, a cohort study evaluating the impact of body composition through anthropometric parameters on the survival of patients with HF, considering differences between men and women; and the second, a systematic review and meta-analysis to assess the association between different body composition parameters and overall survival in HF patients. In the cohort study, body mass index (BMI), tricipital skinfold thickness (TSF – representing subcutaneous fat) and mid-arm muscle area (MAMA – representing muscle mass) were measured in chronic HF patients. In the systematic review, five databases were searched up to January 2024 to investigate the prognostic role of body composition parameters on survival in HF. A total of 741 patients were included in the cohort study. The 5-year mortality rate was 41%. In the sex-specific analysis, low-BMI (HR 1.74; 95% CI 1.10-2.76) and low-TSF (HR 2.30; 95% CI 1.45-3.67) were associated with worse prognosis only in women. Low-MAMA was associated with higher mortality risk in both women (HR 1.55; 95% CI 1.00-2.40) and men (HR 1.35; 95% CI 1.01-1.79). The systematic review included 39 cohort studies totaling 36,176 HF patients, with 21 studies analyzed quantitatively. Low muscle mass had the greatest prognostic impact in HF patients (HR 1.65; 95% CI 1.29-2.12;  $I^2 = 45\%$ ). Elevated fat mass (HR 0.84; 95% CI 0.74-0.96;  $I^2 = 58\%$ ) and low fat-free mass (HR 1.32; 95% CI 1.10-1.59;  $I^2 = 61\%$ ) were also prognostic factors, though high heterogeneity was found among the studies. Abdominal adiposity showed no significant association with mortality risk. In conclusion, anthropometric parameters showed different impacts on body composition between women and men. While TSF emerges as a robust prognostic marker exclusively for women, MAMA is associated with prognosis in both sexes, being the only independent factor in men. The systematic review highlights the prognostic importance of muscle mass in HF; low muscle mass stands out as a more robust predictor across different subgroups and through more reliable assessment methods.

**Keywords:** survival; body composition; anthropometry; heart failure; sex differences.

## LISTA DE FIGURAS

### REVISÃO DA LITERATURA

**Figura 1:** Distúrbios nutricionais e composição corporal na IC ..... 21

### ARTIGO 1- Survival in heart failure: impact of sex on the association between anthropometric parameters and outcomes

**Figure 1:** Kaplan-Meier curves for all-cause mortality ..... 62

**Figure 2:** Forest plot for subgroup analysis according to sex and interaction..... 63

**Figure 3:** Anthropometric parameters and measures as continuous variables with all-cause mortality using RCS ..... 64

**Central Illustration**.....65

**Supplemental Figure 1:** Kaplan-Meier curves for all-cause mortality in women..... 68

**Supplemental Figure 2:** Kaplan-Meier curves for all-cause mortality in men..... 69

**Supplemental Figure 3:** Combined Kaplan-Meier curve analysis for all-cause mortality in women ..... 70

**Supplemental Figure 4:** Combined Kaplan-Meier curve analysis for all-cause mortality in men .....71

### ARTIGO 2 - Body Composition and Survival in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis

**Figure 1:** Flow Diagram of Systematic Review: Database Searches Only ..... 100

**Figure 2:** Forest plot: low vs. preserved muscle mass levels and mortality ..... 101

**Figure 3:** Forest plot: low vs. preserved fat-free mass levels and mortality..... 102

**Figure 4:** Forest plot: high vs. normal fat mass levels and mortality ..... 103

**Figure 5:** Forest plot: high vs. normal abdominal adiposity levels and mortality..... 104

**Figure 6:** Association between low muscle mass and mortality risk in subgroups ..... 105

**Central Illustration**.....106

**Supplemental Figure 1:** Forest plot for multivariate analysis assessing the association between increased muscle mass, presented as a continuous variable (increase per 1 cm<sup>2</sup>), and the risk of mortality..... 133

**Supplemental Figure 2:** Forest plot for multivariate analysis assessing the association between increased abdominal adiposity, presented as a continuous variable (increase per 1 cm), and the risk of mortality ..... 134

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

### REVISÃO DA LITERATURA

**Quadro 1:** Classificação da IC..... 17

**Quadro 2:** Visão geral dos métodos, vantagens e desvantagens das técnicas de avaliação da composição corporal ..... 22

### **ARTIGO 1- Survival in heart failure: impact of sex on the association between anthropometric parameters and outcomes**

**Table 1:** Baseline characteristics based on survival status of the study population..... 58

**Table 2:** Baseline anthropometric variables of the sample according to survival status and sex. .... 60

**Table 3:** Cox proportional hazard analysis for all-cause mortality..... 61

**Supplemental Table 1:** Baseline characteristics based on the study population by sex ..... 67

### **ARTIGO 2 - Body Composition and Survival in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis**

**Table 1:** Baseline characteristics of included studies..... 96

**Supplemental Table 1:** Assessment of Study Quality using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) for cohort studies. .... 112

**Supplemental Table 2:** Characteristics of the studies included in the meta-analysis: body composition assessment, cut-off values, univariate and multivariate model covariates, outcomes and event rate..... 114

**Supplemental Table 3:** Characteristics of studies for which meta-analysis was not feasible: body composition assessment, cut-off values, univariate and multivariate model covariates, outcomes and event rate..... 122

**Supplemental Table 4:** Sensitivity analysis for multivariate analysis by excluding a study at a time and then pooling the remaining studies..... 131

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

### INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
BIA	Bioimpedância elétrica
CC	Circunferência da cintura
DEXA	Absorciometria de raios-x de dupla energia
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEi	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária
ICFEp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IMC	Índice de massa corporal
MLG	Massa livre de gordura
NYHA	New York Heart Association
RCQ	Relação cintura-quadril

### **ARTIGO 1- Survival in heart failure: impact of sex on the association between anthropometric parameters and outcomes**

ACE-I	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
ARB	Angiotensin II receptor blocker
BMI	Body mass index
HF	Heart failure
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MAGGIC	Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure
MAMA	Mid-arm muscle area
NYHA	New York Heart Association
RCS	Restricted cubic splines
SD	Standard deviation
TSF	Triceps skinfold

## **ARTIGO 2 - Body Composition and Survival in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis**

ASM	Appendicular skeletal muscle mass
BIA	Bioelectrical impedance analysis
BMI	Body mass index
CI	Confidence interval
CT	Computed tomography
DEXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FFM	Fat-free mass
HF	Heart failure
HR	Hazard ratio
LBM	Lean body mass
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MRI	Magnetic resonance imaging
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
SMI	Skeletal muscle index
WC	Waist circumference
WHR	Waist-hip ratio

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Insuficiência cardíaca.....	16
2.2 Paradoxo da obesidade e outros distúrbios nutricionais na IC.....	18
2.3 Avaliação da composição corporal.....	21
2.4 Composição corporal e desfechos clínicos na IC.....	23
2.4.1 Massa gorda corporal.....	23
2.4.2 Distribuição da gordura corporal.....	24
2.4.3 Massa livre de gordura, massa magra e massa muscular.....	26
3 JUSTIFICATIVA .....	28
4 OBJETIVOS.....	29
5 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	30
6 ARTIGOS.....	38
6.1 Artigo 1 Original em inglês.....	38
6.1.1Artigo - Material Suplementar.....	66
6.2 Artigo 2 Original em inglês.....	72
6.2.1 Artigo 2 – Material Suplementar.....	107
7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	135

## 1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) engloba o baixo débito cardíaco, resultando em um suprimento reduzido de sangue e oxigênio aos tecidos periféricos, levando a uma incapacidade de atender às demandas metabólicas do organismo (ROHDE et al., 2018). Apesar dos avanços terapêuticos, a IC continua a ser uma doença com morbidade e mortalidade significativas, baixa capacidade funcional, qualidade de vida reduzida e custos elevados. A taxa de mortalidade associada à IC permanece alta, com um risco de 1 ano variando entre 15% e 30% (SAVARESE et al., 2023). Para melhorar o prognóstico e reduzir essas taxas de mortalidade, é crucial um manejo eficaz dos pacientes, o que inclui o desenvolvimento de ferramentas de estratificação de risco, entre outras medidas (MITTER; YANCY, 2017).

O estado nutricional desempenha um papel fundamental no prognóstico de uma variedade de doenças (MANTZOROU et al., 2017). No caso da IC, o estado nutricional é frequentemente afetado por diversas alterações fisiopatológicas em vários sistemas do corpo humano, como renal, neuroendócrino, imunológico, musculoesquelético, hematológico e gastrointestinal (ROMEIRO et al., 2012). O conjunto dessas alterações contribuem para a ocorrência de síndromes nutricionais que variam desde a desnutrição e caquexia até a obesidade, com a avaliação da composição corporal desempenhando um papel primordial na identificação precisa de critérios diagnósticos dessas condições (DRIGGIN et al., 2022; MCDONAGH et al., 2021).

A avaliação da composição corporal segmenta a massa corporal total em proporções de massa gorda e massa livre de gordura (MLG), esta última incluindo músculos, ossos, órgãos e água (BREDELLA, 2017; HOLMES; RACETTE, 2021). A composição corporal e a distribuição de gordura diferem entre homens e mulheres, com implicações significativas para a saúde cardiometabólica (SCHORR et al., 2018). Enquanto os homens apresentam maior quantidade de massa muscular e acumulam quantidade superior de gordura visceral, associada a um maior risco de doenças cardiovasculares; as mulheres geralmente além de terem quantidade mais elevada de massa gorda, têm mais gordura subcutânea, a qual está relacionada a um perfil metabólico mais favorável (BREDELLA, 2017; CHANG; VARGHESE; SINGER, 2018; KOSTER et al., 2015; LI et al., 2022).

No contexto de pacientes com IC estabelecida, indivíduos classificados como obesos através do índice de massa corporal (IMC) estão paradoxalmente associados com melhor sobrevida (DRIGGIN et al., 2022). Já os estudos sobre a composição corporal têm revelado resultados variados, desde associações entre maior massa gorda e melhor sobrevida (KONISHI

et al., 2021; PAIXÃO DA SILVA et al., 2023) até evidências de que a baixa massa muscular esquelética está associada ao aumento no risco de mortalidade (KONISHI et al., 2021; SAITO et al., 2022; UCHIDA et al., 2023). Embora o peso e IMC sejam amplamente utilizados na prática clínica, eles não oferecem detalhes sobre as contribuições relativas da massa gorda e da massa livre de gordura para o estado de saúde e risco prognóstico. A avaliação da composição corporal é essencial para identificar condições nutricionais que afetam a saúde individual e pública, fornecendo valiosas informações sobre respostas a intervenções e rastreamento longitudinal de dados prognósticos (HOLMES; RACETTE, 2021).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A IC é uma condição clínica caracterizada pela incapacidade do coração em fornecer suprimento adequado de sangue e oxigênio para os tecidos periféricos, a fim de atender às suas demandas metabólicas (ROHDE et al., 2018). Sua etiologia está relacionada a anormalidades estruturais e/ou funcionais do coração, incluindo distúrbios do pericárdio, miocárdio, endocárdio, válvulas cardíacas, grandes vasos ou certas irregularidades metabólicas. No entanto, a maioria dos pacientes com IC apresenta sintomas decorrentes de disfunção ventricular miocárdica. Esse quadro fisiopatológico resulta em uma série de sintomas característicos da IC, entre os mais comuns estão a dispneia, a fadiga e o edema (MCDONAGH et al., 2021).

É uma doença caracterizada por morbidade e mortalidade significativas, baixa capacidade funcional e qualidade de vida e custos elevados. Sua prevalência varia entre 1% e 3% na população adulta em geral nos países industrializados e prevê-se que aumente substancialmente devido à disponibilidade de melhores ferramentas de diagnóstico (SAVARESE et al., 2023). Hoje em dia a IC é particularmente prevalente entre indivíduos mais velhos, chegando a 17,4% naqueles com idade maior ou igual a 85 anos (ROHDE et al., 2018; SAVARESE et al., 2023). Apesar de haver poucos estudos avaliando a epidemiologia da IC na América do Sul, estima-se que a incidência seja de 199 casos por 100.000 pessoas-ano, com taxas de readmissão hospitalar de 33% em 3 meses e 35% aos 60 meses de acompanhamento, e mediana da duração da internação de 7 dias (CIAPPONI et al., 2016).

O termo “insuficiência cardíaca crônica” reflete a natureza progressiva e persistente da doença, enquanto o termo “insuficiência cardíaca aguda” ou “descompensada” fica reservado para alterações rápidas ou graduais de sinais e sintomas resultando em necessidade de terapia urgente (ROHDE et al., 2018). Tanto o *The American College of Cardiology* (ACC), como a *American Heart Association* (AHA) e o *New York Heart Association* (NYHA) dispõem de classificações, que ajudam a fornecer informações complementares sobre a presença e gravidade da IC. Os estágios propostos pela ACC/AHA enfatizam o desenvolvimento e a progressão da doença, enquanto a classificação NYHA é usada para descrever e classificar a gravidade dos sintomas com base no grau de tolerância ao exercício (NYHA, ACC/AHA ) (MCDONAGH et al., 2021; ROHDE et al., 2018). O **Quadro 1** apresenta os critérios propostos.

**Quadro 1.** Classificação da IC de acordo com a ACC/AHA e da NYHA.

Estágios da IC (ACC/AHA)		Classificação funcional NYHA	
A	Risco de desenvolver IC. Sem doença estrutural ou sintomas de IC.	I	Ausência de sintomas
B	Doença estrutural cardíaca presente. Sem sintomas de IC	II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação e sintomas leves.
C	Doença estrutural cardíaca presente. Sintomas prévios ou atuais de IC.	III	Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém confortável no repouso. Sintomas moderados.
D	IC refratária ao tratamento clínico. Requer intervenção especializada.	IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso e graves.

Adaptada de Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda, 2018. Sociedade Brasileira de Cardiologia. ACCF: American College of Cardiology Foundation; AHA: American Heart Association; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association.

Tradicionalmente a IC também pode ser classificada baseando-se na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e compreende pacientes com FEVE normal ( $\geq 50\%$ ), denominada IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), e aqueles com FEVE reduzida ( $< 40\%$ ), denominados IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) (MCDONAGH et al., 2021). Pacientes com FEVE entre 40 e 49% podem ser definidos como IC de fração de ejeção intermediária (*mid-range* ou ICFEi) (LAM et al., 2020). A diferenciação de pacientes com IC baseada na FEVE é importante devido às diferenças entre suas principais etiologias, às comorbidades associadas e, principalmente, à resposta terapêutica (ROHDE et al., 2018).

O tratamento para IC inclui tanto estratégias farmacológicas e cirúrgicas como acompanhamento multidisciplinar, mudanças no estilo de vida, monitoramento e exercício físico (MCDONAGH et al., 2021; ROHDE et al., 2018). Porém apesar dos avanços da terapêutica atual e de uma melhora ligeiramente no prognóstico da IC, a taxa de mortalidade permanece elevada, com risco de 1 ano variando de 15 a 30% (SAVARESE et al., 2023). Deste modo, o prognóstico está intrinsecamente relacionado a uma gestão eficaz dos pacientes, o que requer o estudo de ferramentas de estratificação de risco para aprimorar as abordagens terapêuticas e reduzir as taxas de mortalidade associadas à IC (MITTER; YANCY, 2017).

## 2.2 PARADOXO DA OBESIDADE E OUTROS DISTÚRBIOS NUTRICIONAIS NA IC

A obesidade e a IC são duas condições de grande preocupação pública com a saúde. A Organização Mundial de Saúde descreve a obesidade como uma epidemia, com 13% da população mundial sendo classificado como tendo obesidade (ALEBNA et al., 2024). Nas doenças cardiovasculares, a obesidade está entre os principais fatores de risco de seu desenvolvimento, incluindo a IC, e em estudos mais recentes mostram que principalmente para a ICFeP (ALEBNA et al., 2024; CARBONE et al., 2022; PANDEY et al., 2017). Os mecanismos pelos quais a obesidade pode causar IC permanece um assunto de debate nas pesquisas em andamento e podem ser divididos em diretos ou indiretos. A forma indireta consiste no aumento do risco da ocorrência de outros fatores agravantes como diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e distúrbios do sono. Os mecanismos diretos incluem alterações hemodinâmicas, inflamação tecidual e alterações endoteliais que levam ao remodelamento miocárdico e consequente desenvolvimento de IC (CARBONE et al., 2022).

Apesar dos efeitos adversos da obesidade sobre estrutura e função cardiovascular, quando a IC é diagnosticada, estudos mostram que os indivíduos que estão com sobrepeso, cujo índice de massa corporal (IMC) varia de 25,0 a 29,9kg/m<sup>2</sup>, ou obesidade, com IMC  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup>, apresentam melhor desempenho clínico em termos de sobrevida do que aqueles com baixo peso (IMC  $<$  18,5kg/m<sup>2</sup>) ou eutróficos (IMC 18,5-24,9kg/m<sup>2</sup>) (HORWICH; FONAROW; CLARK, 2018; JONES et al., 2023; SHARMA et al., 2015; ZHANG et al., 2019). Este fenômeno também pode ser observado em outras doenças como doença arterial coronariana, doença renal crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica (HOBACH et al., 2024; KALANTAR-ZADEH et al., 2017; YAO et al., 2023). Descrito pela primeira vez em 2001, o paradoxo da obesidade na IC tem sido desde então objeto de estudo e discussão na comunidade científica. Neste estudo inicial, Horwich et al observou na amostra de 1.203 pacientes com IC avançada que aqueles com maior IMC  $\geq$  27,8 kg/m<sup>2</sup> apresentaram melhor sobrevida do que os demais (HORWICH et al., 2001). Este achado de mortalidade reduzida foi observado tanto na ICFeP quanto na ICFeR, e também em delineamentos robustos de revisões sistemáticas e metanálises (JONES et al., 2023; PADWAL et al., 2014; SHARMA et al., 2015; ZHANG et al., 2019). Sharma et al relataram em uma metanálise de 6 estudos em 22.807 pacientes com IC crônica, que um IMC  $<$  20kg/m<sup>2</sup> esteve associado a um risco 27% maior de mortalidade por todas as causas, enquanto paciente com IMC nas categorias 25-29,9kg/m<sup>2</sup>, 30-34,9kg/m<sup>2</sup> e  $\geq$ 35kg/m<sup>2</sup> apresentaram risco reduzido de mortalidade em 22%, 21% e 25%, respectivamente (SHARMA et al., 2015). Por outro lado, em outros estudos, a presença da

obesidade em indivíduos com IC e doença arterial coronariana, associou-se a um risco aumentado de internações por IC quando comparada aos indivíduos sem obesidade (BUTT et al., 2023; HOBACH et al., 2024).

Não é conhecido quais os mecanismos exatos envolvidos nesta relação, mas vários fatores são cogitados para explicar os melhores resultados em pacientes com obesidade e IC concomitante. Estes incluem que pacientes com obesidade apresentam pressão arterial aumentada, o que pode levar a maior tolerabilidade a doses mais elevadas de medicamentos que seriam de outra forma associados a maior risco de hipotensão em pacientes sem obesidade, especialmente naqueles que se tratam com medicamentos cujo mecanismo de ação envolve o sistema renina-angiotensina-aldosterona (ALEBNA et al., 2024; CARBONE et al., 2022). Além disso, pacientes obesos possuem maior reserva metabólica, melhor estado nutricional, maior força e massa muscular, bem como sintomas semelhantes a IC que podem levar a uma triagem e diagnóstico precoces associados a melhores resultados (ALEBNA et al., 2024; CARBONE et al., 2022).

Historicamente, a obesidade tem sido avaliada principalmente com base na classificação do IMC, uma medida amplamente utilizada para investigar a carga de doenças e estratificar o risco em estudos relacionados à obesidade. No entanto, surgiram questionamentos recentes sobre a validade do IMC como ferramenta para avaliar a composição corporal, especialmente em populações clínicas como os pacientes com IC (ALEBNA et al., 2024). De fato, o IMC possui limitações significativas, pois não é capaz de fornecer uma avaliação precisa da composição corporal. Ele não considera as diferenças inerentes entre homens e mulheres, nem distingue entre massa gorda e MLG e seus componentes. É importante destacar que a MLG e a massa muscular são indicadores mais precisos da capacidade funcional e da aptidão cardiorrespiratória, ambos fatores prognósticos importantes na IC (ALEBNA et al., 2024; HOLMES; RACETTE, 2021; ROTHMAN, 2008).

No contexto abrangente da IC, torna-se imperativo reconhecer tanto a obesidade quanto a subnutrição como distúrbios nutricionais nessa condição clínica (KIDA et al., 2023). Por exemplo, principalmente nos estágios C e D da IC sintomática, é conhecido que o baixo peso está relacionado com desnutrição, caquexia e sarcopenia, os quais, por sua vez, estão associados a um prognóstico desfavorável (KIDA et al., 2023). A desnutrição é caracterizada como um estado metabólico resultante do desequilíbrio crônico entre anabolismo e catabolismo, onde a ingestão nutricional insuficiente induz um estado catabólico crônico resultando em perda de peso (ABDOUL CARIME et al., 2022). Essa mudança metabólica é acompanhada por um aumento nos níveis de citocinas inflamatórias, contribuindo para

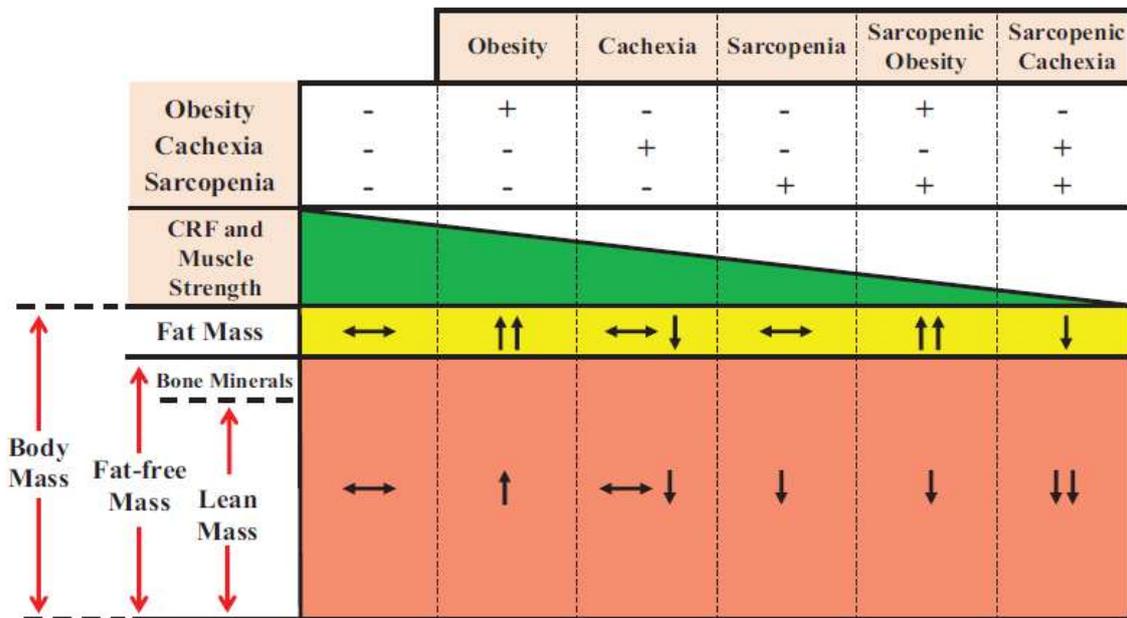
anorexia, perda de peso e aumento do catabolismo muscular. Na prática clínica, o diagnóstico da desnutrição é realizado por meio de uma integração formal ou informal de histórico clínico, avaliação antropométrica e ferramentas multidimensionais, ocasionalmente apoiado por marcadores laboratoriais (RAHMAN et al., 2016).

Os termos desnutrição e caquexia são frequentemente usados de forma intercambiável e muitas vezes coexistem em graus variáveis (RAHMAN et al., 2016). Porém, a caquexia é diagnosticada como perda de peso não edematoso involuntária, correspondendo a  $\geq 5-6\%$  do peso corporal total nos últimos 6 a 12 meses, e ocorre em cerca de 5 a 15% dos pacientes com IC, especialmente naqueles com ICFEr em um estado de doença mais avançado da doença (MCDONAGH et al., 2021; ROHDE et al., 2018). Os critérios diagnósticos da caquexia também podem incluir um IMC  $< 20\text{kg/m}^2$  e pelo menos três itens entre: diminuição da força muscular, fadiga, anorexia, baixo índice de MLG e anormalidades bioquímicas (inflamação, anemia e baixo nível sérico de albumina) (VON HAEHLING et al., 2017). Esta complicação grave está associada a sintomas mais intensos, redução da capacidade funcional, hospitalizações mais frequentes e menor sobrevida (ABDOUL CARIME et al., 2022; MCDONAGH et al., 2021).

A sarcopenia, por sua vez, é uma doença muscular esquelética progressiva que está associada ao aumento da probabilidade de resultados adversos, incluindo quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). Em pacientes com IC, sua prevalência varia de 20 a 50% (MCDONAGH et al., 2021). Definida como a presença concomitante de baixa força muscular e baixa quantidade de massa muscular, a sarcopenia grave é diagnosticada quando há também a presença de baixo desempenho físico (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). Já o conceito de obesidade sarcopênica, refere-se à coexistência de obesidade e sarcopenia, caracterizando-se não apenas por alterações na quantidade de massa e força musculares, mas também pela presença de excesso de peso, identificado por meio do IMC ou da circunferência da cintura (CC), além do aumento da massa gorda corporal (DONINI et al., 2022). A presença de obesidade sarcopênica também está associada a um pior prognóstico em pacientes com IC e a indivíduos mais velhos (BENZ et al., 2024; SAITO et al., 2022).

Conforme ilustra a **Figura 1**, nos distúrbios nutricionais associados à IC e em suas características diagnósticas, baixos níveis de MLG e massa muscular podem estar presentes na desnutrição, caquexia e sarcopenia; enquanto o aumento da massa gorda corporal se relaciona à obesidade, incluindo a obesidade sarcopênica. Todos estes distúrbios nutricionais têm sido objeto de estudo em relação ao prognóstico de pacientes com IC (ABDOUL CARIME et al.,

2022; CARBONE et al., 2020; KONISHI et al., 2021; SAITO et al., 2022). Portanto, a avaliação da composição corporal, e não apenas o uso de uma medida generalista como o IMC, mostra-se importante para dados mais precisos e confiáveis nesta população.



**Figura 1.** Distúrbios nutricionais e composição corporal na IC. Fonte: Carbone et al. Lean Mass Abnormalities in Heart Failure: The Role of Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Cachexia. *Curr Probl Cardiol.* 2020 ;45(11):100417.

### 2.3 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

A avaliação da composição corporal é essencial não apenas para identificar condições nutricionais que afetam tanto a saúde individual quanto coletiva, mas também para fornecer informações sobre o acompanhamento da evolução e das respostas a intervenções dietéticas (HOLMES; RACETTE, 2021). Esta avaliação segmenta a massa corporal total em proporções relativas de massa gorda e MLG, onde a MLG engloba músculos, ossos, órgãos, ligamentos, tendões e água. Já a massa corporal magra é definida como massa corporal total, excluindo a massa gorda e o conteúdo mineral ósseo. A massa muscular esquelética representa o peso seco dos músculos esqueléticos. Dado que o tecido muscular esquelético é o principal constituinte da MLG e da massa magra, estes são frequentemente usados como marcadores substitutos para massa muscular esquelética (GONZALEZ, 2019; HOLMES; RACETTE, 2021; NUIJTEN et al., 2022). O **Quadro 2** a seguir mostra os principais métodos de avaliar a composição corporal com suas vantagens e desvantagens.

**Quadro 2.** Visão geral dos métodos, vantagens e desvantagens das técnicas de avaliação da composição corporal.

<b>Método</b>	<b>Equipamento</b>	<b>Tempo de avaliação</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
IMC	- Estadiômetro - Balança	≤ 3 min	- Rápido - Simples - Baixo custo	Não diferencia entre massa gorda e MLG
Circunferências e pregas cutâneas	- Fita antropométrica - Adipômetro	≤ 5 min	- Rápido - Simples - Baixo custo - Portátil	Conhecimento técnico necessário para minimizar a variabilidade intra e interobservador
BIA	- Instrumento BIA - Estadiômetro - Balança e eletrodos (para alguns equipamentos BIA)	≤ 5 min	- Portátil - Baixo custo - Rápido e não invasivo - Simples e reproduzível - Seguro para medições repetidas	- Método indireto - Limitado pelo estado de hidratação - Equação específica necessária para cada população
DEXA	Equipamento de DEXA	10-30min	- Capaz de diferenciar tecido adiposo, magro e ósseo - Rápido e não invasivo - Baixa exposição à radiação - Possibilidade de obtenção de medidas regionais - Seguro para medidas repetidas - Alta precisão e exatidão	- Não portátil - Alto custo - Estado de hidratação podem influenciar as medições - Contraindicado na gravidez - Não discrimina os diferentes tipos de gordura (visceral, subcutânea e intramuscular) - Requer habilidades técnicas específicas
TC	- Equipamento de TC - Software de análise	Variável (depende da região corporal a ser analisada)	- Valores de corte validados - Alta precisão quantitativa e qualitativa - Alta resolução de imagem - Capaz de determinar a qualidade do tecido - Diferencia músculos individuais, grupos musculares e diferentes tipos de tecido adiposo - Alta precisão	- Não portátil - Alto custo - Grande exposição à radiação - Requer habilidade técnica para análise de imagem - Contraindicado na gravidez
RM	- Equipamento de TC - Software de análise	Variável (depende da região corporal a ser analisada)	- Quantifica a gordura abdominal e outras regiões de interesse - Avaliação segmentar da massa muscular - Alta precisão	- Alto custo - Treinamento e conhecimento técnico especializado

Adaptado: Ceniccola GD et al, 2019; Holmes CJ et al, 2021. BIA: Análise de Impedância Bioelétrica; DEXA: Absorciometria por Raios-X de Energia Dupla; IMC: Índice de Massa Corporal; MLG: Massa Livre de Gordura; RM: Ressonância Magnética; TC: Tomografia Computadorizada.

A composição corporal difere significativamente entre homens e mulheres, com o sexo feminino apresentando, proporcionalmente, maior quantidade de massa gorda, enquanto o sexo masculino tem mais massa muscular (BREDELLA, 2017). Além disso, os padrões de distribuição de gordura também variam, com os homens sendo mais propensos a acumular tecido adiposo ao redor do tronco e abdômen, caracterizando o acúmulo de tecido adiposo visceral e maior tecido adiposo inter e intramuscular, o que está associado a um risco cardiometabólico aumentado devido à secreção de marcadores pró-inflamatórios e à redução da função física (BREDELLA, 2017; CHANG; VARGHESE; SINGER, 2018; LI et al., 2022). Em contrapartida, as mulheres tendem a acumular mais gordura nos quadris e coxas e têm maior quantidade de tecido adiposo subcutâneo, que secreta adipocinas mais benéficas, como leptina e adiponectina, associando-se a um perfil cardiometabólico mais favorável, mesmo quando apresentam IMC semelhante aos homens (CHANG; VARGHESE; SINGER, 2018; KOSTER et al., 2015; LI et al., 2022; SCHORR et al., 2018).

O processo de envelhecimento também implica em alterações na composição corporal, incluindo perda de massa muscular, aumento da gordura corporal e maior infiltração de gordura nos músculos, estes fatores que contribuem para o declínio funcional em idades mais avançadas (KIM; WON, 2022). Além disso, o envelhecimento está relacionado a mudanças na distribuição regional de adiposidade, aumentando a gordura abdominal, especialmente a visceral, e reduzindo a gordura subcutânea na parte inferior do corpo (KIM; WON, 2022).

## **2.4 COMPOSIÇÃO CORPORAL E DESFECHOS CLÍNICOS NA IC**

### **2.4.1 MASSA GORDA CORPORAL**

O excesso de gordura corporal é resultado de um balanço energético positivo, sendo o tecido adiposo responsável pelo armazenamento de energia na forma de triglicerídeos nos adipócitos. Esta capacidade oferece um meio eficiente de reter grandes quantidades de energia como combustível. Contudo, o acúmulo de gordura está associado a maior risco de desenvolver condições como síndrome metabólica, disfunção endotelial, agravamento da inflamação e ICfEp (BORLAUG et al., 2023; ION et al., 2023).

As metodologias comumente utilizadas para diagnosticar a obesidade incluem o IMC, a CC e, quando disponíveis, a bioimpedância elétrica (BIA) ou absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) para determinar o percentual de massa gorda corporal total. Apesar da sua ampla utilização, o IMC não reflete com precisão a quantidade de massa gorda em indivíduos diferentes (HOLMES; RACETTE, 2021; ROTHMAN, 2008).

A literatura científica sobre a relação entre massa gorda e desfechos em pacientes com IC mostra divergências (GÁMEZ-LÓPEZ et al., 2016; GE et al., 2022; GOTSMAN et al., 2021; KONISHI et al., 2021; OHORI et al., 2021; PAIXÃO DA SILVA et al., 2023; THOMAS et al., 2019). Por exemplo, dois estudos utilizaram fórmulas antropométricas populacionais que não foram validadas especificamente para pacientes com IC, em Gotsman et al. observaram que em 6.328 indivíduos, um aumento no índice de massa gorda (homens  $\geq 13\text{kg/m}^2$ ; mulheres  $\geq 20\text{kg/m}^2$ ) reduziu o risco de mortalidade por todas as causas em 16% (GOTSMAN et al., 2021). No outro estudo de Ge et al. não encontraram associação significativa entre massa gorda e mortalidade em uma amostra de 4.305 pacientes (GE et al., 2022). Adicionalmente, estudos que utilizaram métodos validados como DEXA e BIA encontraram que menores quantidades de massa gorda estavam significativamente associadas a um pior prognóstico (KONISHI et al., 2021; PAIXÃO DA SILVA et al., 2023). Porém, outras pesquisaram que usaram os mesmos métodos de avaliação da composição corporal, quando ajustes multivariados completos foram aplicados, incluindo variáveis como níveis de peptídeo natriurético cerebral e presença de diabetes, a significância dessas associações foi perdida (OHORI et al., 2021; THOMAS et al., 2019).

Melenowski et al. descobriram que em pacientes com IC avançada e FEVE reduzida, um aumento da massa gorda foi um preditor de menor risco de desfecho composto por mortalidade, transplante cardíaco e implantação de dispositivo de assistência ventricular esquerda (HR=0,91;  $p<0,001$ ) (MELENOVSKY et al., 2013). Esses achados sugerem que em estados catabólicos, como na IC, o tecido adiposo pode desempenhar um papel cardioprotetor, fornecendo reserva energética essencial. Além disso, níveis mais baixos de gordura corporal podem estar relacionados a uma perda de peso involuntária e caquexia cardíaca, que se associam a um prognóstico desfavorável (HORWICH; FONAROW; CLARK, 2018; MELENOVSKY et al., 2013).

#### 2.4.2 DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL - ADIPOSIDADE CENTRAL E SUBCUTÂNEA

O tecido adiposo é um órgão dinâmico essencial, atuando não só como reserva energética, mas também desempenhando várias funções metabólicas e fisiológicas. Predominantemente composto por tecido adiposo branco, ele se localiza ao redor dos órgãos vitais, nos vasos sanguíneos abdominais e nas camadas subcutâneas, armazenando energia sob a forma de triglicerídeos (KOENEN et al., 2021). A acumulação de gordura, especialmente a visceral, eleva significativamente o risco de distúrbios cardiometabólicos. Indivíduos com

maior proporção de adiposidade visceral apresentam mais complicações do que aqueles com predominância de gordura subcutânea, mesmo entre obesos (KOENEN et al., 2021; LI et al., 2022). Essa distribuição de gordura é crucial para a avaliação do risco clínico e constitui um foco importante tanto para a pesquisa atual quanto para estudos futuros (KOENEN et al., 2021).

A avaliação da adiposidade visceral central pode ser realizada através de métodos antropométricos, como CC, relação cintura-quadril (RCQ) e relação cintura-estatura, ou por meio de exames de imagem detalhados (HOLMES; RACETTE, 2021). No contexto da IC, os estudos sobre os prognósticos associados à adiposidade central são divergentes. Alguns estudos em amostras masculinas não encontraram associação entre o aumento da adiposidade abdominal e o risco de mortalidade (STRENG et al., 2018; WANNAMETHEE et al., 2014). No entanto, em um destes estudos o índice de RCQ superior a 1 mostrou uma associação independente com um maior risco de mortalidade apenas nas mulheres (HR=2,23; p=0,001) (STRENG et al., 2018).

Em uma coorte de 3.310 pacientes com ICFEp, Tsujimoto et al observaram que o aumento da obesidade central, avaliado pela CC, estava associado a um pior prognóstico em três anos (TSUJIMOTO; KAJIO, 2017). Já em um estudo com 196 pacientes também com ICFEp, porém com menor tempo de acompanhamento de um ano, revelou que um volume de tecido adiposo visceral elevado ( $\geq 65,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), medido por tomografia computadorizada (TC), estava associado a uma melhor sobrevida, enquanto as medidas de CC e relação cintura-estatura não mostraram resultados significativos (SEKI et al., 2023).

No contexto da IC descompensada ou IC sistólica avançada, evidências sugerem que uma CC elevada pode estar associada a um melhor prognóstico (CLARK; FONAROW; HORWICH, 2011; KAMIYA et al., 2016). Diferentemente, outro estudo em pacientes com ICFEr descompensada, uma relação cintura-estatura maior ou igual a 0,7 comparada a 0,5 está associada a um aumento de 27% no risco de mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC. Os autores sugerem que a indexação pela altura diminui as diferenças relacionadas ao sexo, raça e peso esquelético. Eles propõem que medidas com exclusão do peso corporal, tendem a ser mais confiáveis para avaliar o risco em pacientes com IC, uma vez que o peso pode ser afetado por variações como retenção de líquidos ou perda não intencional (BUTT et al., 2023).

A gordura subcutânea é considerada menos nociva e inflamatória do que a gordura visceral do ponto de vista metabólico (KOENEN et al., 2021; LI et al., 2022). Esse tipo de tecido adiposo também pode ser medido através da antropometria ou exames de imagem (HOLMES; RACETTE, 2021). Selvaraj et al, observam que pacientes com ICFEp comparados aqueles com ICFEr apresentaram maior quantidade de gordura subcutânea (19,2 vs. 13,2 mm;

$p < 0,001$ ) (SELVARAJ et al., 2021). Quanto a dados prognósticos, estudos em pacientes com IC crônica e FEVE média variando 32% a 46%, indicam que maiores quantidades de gordura subcutânea, determinadas por dobras cutâneas, como a tricípital e subescapular, estão associadas a melhores desfechos clínicos em coortes acompanhadas por dois a três anos (GASTELURRUTIA et al., 2011, 2015; ZUCHINALI et al., 2013). Pesquisas que utilizaram TC como método de avaliação, mostram que maior quantidade de gordura subcutânea está independentemente relacionado a uma redução de 71% no risco de mortalidade total ou hospitalização por IC em pacientes crônicos e FEVE preservada (SEKI et al., 2023). Em amostra de pacientes com IC descompensada e FEVE média de  $45,3 \pm 18,1\%$ , o tecido adiposo subcutâneo elevado foi associado a uma redução de 42% no risco de mortalidade total (MIRZAI et al., 2023).

#### 2.4.3 MASSA LIVRE DE GORDURA, MASSA MAGRA E MASSA MUSCULAR

Na literatura, os termos "MLG", "massa magra" e "massa muscular" frequentemente são usados de forma intercambiável erroneamente, pois cada um apresenta componentes de composição corporal distintos, o que pode levar a confusões (GONZALEZ, 2019; NUIJTEN et al., 2022). Existe uma variedade no uso destes termos entre os estudos, que nem sempre levam em consideração suas definições corretas. Por exemplo, estudos usando fórmulas antropométricas populacionais baseadas em peso, altura e idade encontraram uma associação inversa com mortalidade, mas enquanto um se refere à aferição de baixa MLG e outro se refere à baixa massa magra (GE et al., 2022; GOTSMAN et al., 2021). Por outro lado, Maekawa et al descreveram que avaliaram baixa MLG representada pela medida de circunferência muscular do braço, que foi associada ao aumento em 42% no risco de morte (MAEKAWA et al., 2023). Já outros estudos que avaliaram a circunferência muscular do braço, mencionaram que foi representativa de massa muscular (GÁMEZ-LÓPEZ et al., 2016; UCHIDA et al., 2023). Adicionalmente, outro parâmetro antropométrico da circunferência do braço representou massa magra e mostrou-se um fator prognóstico importante entre 570 pacientes com IC (KAMIYA et al., 2016).

Estudos que avaliaram a baixa massa muscular esquelética através de métodos como DEXA, BIA ou TC em contextos de IC crônica e descompensada apontam para um aumento no risco de mortalidade, apresentando hazard ratios que variam de 1,49 a 2,46 e com pontos de corte que diferem conforme o parâmetro e método de avaliação utilizado (KONISHI et al., 2021; MIRZAI et al., 2023; SAITO et al., 2022; VON HAEHLING et al., 2020). Uchida et al.

não encontraram associação prognóstica significativa ao avaliar baixa massa muscular esquelética por BIA em pacientes com IC descompensada. Porém quando a massa muscular foi avaliada através de medidas antropométricas, uma circunferência do braço  $\geq 27,1$  cm em homens e  $\geq 26$  cm em mulheres e uma circunferência muscular do braço  $\geq 23,6$  cm em homens e  $\geq 21$  cm em mulheres, associaram-se a reduções de 48% e 54% no risco de mortalidade por todas as causas, respectivamente (UCHIDA et al., 2023). Em outras coortes, baixa massa muscular esquelética apendicular dos braços avaliada através de DEXA se mostrou um bom parâmetro prognóstico em indivíduos com IC descompensada, com a vantagem de não ser influenciada pelo edema de membros inferiores (KONISHI et al., 2023; SAITO et al., 2022).

Adicionalmente, coortes observacionais nos últimos anos mostram que parâmetros de massa muscular alternativos como área ou índice do músculo psoas e músculos da região do tórax são parâmetros indicativos de baixa massa muscular associada a piores taxas de sobrevida na IC crônica e descompensada (CUNHA et al., 2021; FUNAMIZU et al., 2021; KUMAR et al., 2019; LOPEZ et al., 2019; MATSUMURA et al., 2020). Selvaraj et al observaram que a baixa massa muscular do tórax, avaliada por ressonância magnética cardíaca no plano axial, e não gordura corporal, foi independentemente associada com mortalidade. Maior quantidade de massa muscular também se correlacionou com menores valores de fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (SELVARAJ et al., 2021). Porém mais estudos são necessários para validar ou rejeitar o uso destes métodos como representativos de massa muscular corporal total (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Portanto, pode-se observar que embora o peso e o IMC sejam amplamente usados na prática clínica por profissionais de saúde, essas medidas não fornecem informações sobre as contribuições relativas da massa gorda e da MLG em relação ao estado de saúde e risco prognóstico. Conforme abordado nos tópicos anteriores, a avaliação da composição corporal permite: identificar se o excesso de adiposidade abdominal contribui para condições metabólicas, quantificar tecidos adiposos que apresentam riscos metabólicos distintos, avaliar com maior acurácia a massa gorda corporal, distinguir a MLG e seus diferentes componentes, incluindo a massa muscular que tem papel prognóstico importante em diversas doenças crônicas. Em resumo, a avaliação da composição corporal é uma ferramenta importante para a identificação de condições comuns relacionadas com a nutrição que afetam a saúde individual e saúde pública, bem como fornece informações valiosas sobre as respostas a intervenções e rastreamento longitudinal de dados prognósticos.

### 3 JUSTIFICATIVA

A IC é uma síndrome complexa relacionada à redução do débito cardíaco, caracterizada pela incapacidade do coração em suprir adequadamente a demanda de sangue e oxigênio aos tecidos periféricos. Essa condição desencadeia uma série de alterações metabólicas em outros sistemas do corpo humano, incluindo o aumento na produção de citocinas inflamatórias, comprometimento na absorção de nutrientes e deterioração do sistema musculoesquelético, o que favorece o desenvolvimento de síndromes nutricionais relacionadas a desfechos clínicos adversos, tais como sarcopenia, obesidade sarcopênica, desnutrição e caquexia. A avaliação da composição corporal é fundamental para a identificação correta dos critérios diagnósticos desses distúrbios nutricionais na IC, pois permite uma avaliação mais precisa da perda de massa muscular e do aumento da adiposidade corporal.

Na prática clínica, o IMC ainda é amplamente utilizado, e obesidade é um fator de risco para IC. Paradoxalmente, indivíduos classificados com sobrepeso e obesidade estão associados a um melhor prognóstico na IC. Sabe-se que o IMC apresenta limitações inerentes, como a incapacidade de diferenciar entre MLG e massa gorda, sendo um parâmetro generalista de adiposidade.. Além disso, existem diferenças na composição corporal entre homens e mulheres, com o sexo masculino apresentando maior quantidade de massa muscular e as mulheres, maior quantidade de massa gorda. Esses aspectos não são diferenciados pelo IMC e precisam ser melhor elucidados nas evidências científicas.

Nos últimos anos, tem havido um aumento crescente no interesse sobre o papel da massa muscular e da massa gorda no prognóstico de pacientes com IC. No entanto, há uma grande variação nos métodos de avaliação, parâmetros utilizados, terminologias citadas e pontos de corte adotados nos estudos existentes. Além disso, muitos estudos não diferenciam a composição corporal entre homens e mulheres em relação aos desfechos clínicos. Portanto, uma análise a longo prazo, investigando o impacto prognóstico da composição corporal avaliada por métodos práticos e explorando as diferenças entre ambos os sexos e o IMC tradicionalmente utilizado, é necessária para complementar e expandir o conhecimento científico existente na literatura. Além disso, é igualmente importante revisar sistematicamente todas as evidências científicas sobre parâmetros de composição corporal e sobrevivência em pacientes com IC, a fim de fornecer uma visão mais abrangente e consolidada sobre o tema.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 GERAL**

Avaliar a associação entre diferentes medidas de composição corporal e mortalidade por todas as causas em pacientes com insuficiência cardíaca.

### **4.2 ESPECÍFICOS:**

#### **SUBPROJETO 1**

Em uma coorte de pacientes com IC crônica:

- Avaliar a composição corporal em pacientes com IC crônica através das medidas antropométricas de prega cutânea tricipital e área muscular do braço.
- Comparar as associações do IMC e das outras medidas de composição corporal em relação ao prognóstico de pacientes com IC crônica.
- Avaliar as diferenças entre homens e mulheres quanto aos resultados na associação entre parâmetros de composição corporal e mortalidade.

#### **SUBPROJETO 2**

- Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os diferentes parâmetros da composição corporal e seu impacto no prognóstico de pacientes com IC.

## 5 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

ABDOUL CARIME, N. et al. Impact of nutritional status on heart failure mortality: a retrospective cohort study. **Nutrition Journal**, v. 21, n. 1, 2022.

ALEBNA, P. L. et al. Update on obesity, the obesity paradox, and obesity management in heart failure. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 82, p. 34–42, 2024.

BENZ, E. et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity and Mortality Among Older People. **JAMA Network Open**, v. 7, n. 3, p. e243604, 2024.

BORLAUG, B. A. et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. **Cardiovascular Research**, v. 118, n. 18, p. 3434–3450, 2023.

BREDELLA, M. A. Sex Differences in Body Composition. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1043, p. 9–27, 2017.

BUTT, J. H. et al. Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox. **European Heart Journal**, v. 44, n. 13, p. 1136–1153, 2023.

CARBONE, S. et al. Lean Mass Abnormalities in Heart Failure: The Role of Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Cachexia. **Current Problems in Cardiology**, v. 45, n. 11, 2020.

CARBONE, S. et al. The Impact of Obesity in Heart Failure. **Cardiology Clinics**, v. 40, n. 2, p. 209–218, 2022.

CHANG, E.; VARGHESE, M.; SINGER, K. Gender and Sex Differences in Adipose Tissue. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 9, 2018.

CIAPPONI, A. et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. **Revista Española de Cardiología (English Edition)**, v. 69, n. 11, p. 1051–1060, nov. 2016.

CLARK, A. L.; FONAROW, G. C.; HORWICH, T. B. Waist circumference, body mass index, and survival in systolic heart failure: The obesity paradox revisited. **Journal of Cardiac Failure**, v. 17, n. 5, p. 374–380, 2011.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 48, n. 1, p. 16–31, 2019.

CUNHA, G. J. L. et al. Pectoralis major muscle quantification by cardiac MRI is a strong predictor of major events in HF. **Heart and Vessels**, v.37, n.6, p. 976-985, 2022.

DONINI, L. M. et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. **Clinical Nutrition**, v. 41, n. 4, p. 990–1000, 2022.

DRIGGIN, E. et al. Nutrition Assessment and Dietary Interventions in Heart Failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 79, n. 16, p. 1623–1635, 2022.

FUNAMIZU, T. et al. Low muscle mass assessed by psoas muscle area is associated with clinical adverse events in elderly patients with heart failure. **PLoS ONE**, v. 16, n. 2, 2021.

GÁMEZ-LÓPEZ, A. L. et al. Assessment of body composition and prognosis in chronic heart failure. Beyond the “Obesity paradox”. **Archivos de Cardiología de Mexico**, v. 86, n. 4, p. 319–325, 2016.

GASTELURRUTIA, P. et al. Usefulness of body mass index to characterize nutritional status in patients with heart failure. **American Journal of Cardiology**, v. 108, n. 8, p. 1166–1170, 2011.

GASTELURRUTIA, P. et al. Body mass index, body fat, and nutritional status of patients with heart failure: The PLICA study. **Clinical Nutrition**, v. 34, n. 6, p. 1233–1238, 2015.

GE, Y. et al. Association of Lean Body Mass and Fat Mass With 1-Year Mortality Among Patients With Heart Failure. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, 2022.

GONZALEZ, M. C. Using Bioelectrical Impedance Analysis for Body Composition Assessment: Sorting Out Some Misunderstandings. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 43, n. 8, p. 954–955, 2019.

GOTSMAN, I. et al. Increased estimated fat-free mass and fat mass associated with improved clinical outcome in heart failure. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 52, n. 1, 2022.

HOBACH, A. J. et al. BMI-Stratified Exploration of the ‘Obesity Paradox’: Heart Failure Perspectives from a Large German Insurance Database. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 7, 2024.

HOLMES, C. J.; RACETTE, S. B. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology. **Nutrients**, v. 13, n. 8, 2021.

HORWICH, T. B. et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 38, n. 3, p. 789–795, 2001.

HORWICH, T. B.; FONAROW, G. C.; CLARK, A. L. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 61, n. 2, p. 151–156, 2018.

ION, R.-M. et al. A Comprehensive Summary of the Current Understanding of the Relationship between Severe Obesity, Metabolic Syndrome, and Inflammatory Status. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 11, 2023.

JONES, N. R. et al. Body mass index and survival in people with heart failure. **Heart**, v. 109, n. 20, p. 1542–1549, 2023.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile It With Obesity Management. **Kidney International Reports**, v. 2, n. 2, p. 271–281, 2017.

KAMIYA, K. et al. Complementary Role of Arm Circumference to Body Mass Index in Risk Stratification in Heart Failure. **JACC: Heart Failure**, v. 4, n. 4, p. 265–273, 2016.

KIDA, K. et al. Nutritional management of heart failure. **Journal of Cardiology**, v. 81, n. 3, p. 283–291, 2023.

KIM, S.; WON, C. W. Sex-different changes of body composition in aging: a systemic review. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 102, 2022.

KOENEN, M. et al. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. **Circulation Research**, v. 128, n. 7, p. 951–968, 2021.

KONISHI, M. et al. Prognostic impact of muscle and fat mass in patients with heart failure. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 12, n. 3, p. 568–576, 2021.

KONISHI, M. et al. Impact of sarcopenia on prognosis in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 28, n. 9, p. 1022–1029, 2021.

KONISHI, M. et al. Prognostic impact of upper and lower extremity muscle mass in heart failure. **ESC Heart Failure**, v. 10, n. 1, p. 732–737, 2023.

KOSTER, A. et al. Fat distribution and mortality: The AGES-Reykjavik study. **Obesity**, v. 23, n. 4, p. 893–897, 2015.

KUMAR, A. et al. Axial muscle size as a strong predictor of death in subjects with and without heart failure. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 4, 2019.

LAM, C. S. P. et al. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. **European Heart Journal**, v. 41, n. 25, p. 2353–2355, 2020.

LI, H. et al. Sex Differences in Adiposity and Cardiovascular Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 16, 2022.

LOPEZ, P. D. et al. Low Skeletal Muscle Mass Independently Predicts Mortality in Patients with Chronic Heart Failure after an Acute Hospitalization. **Cardiology (Switzerland)**, v. 142, n. 1, p. 28–36, 2019.

MAEKAWA, E. et al. Prognostic impact of cachexia by multi-assessment in older adults with heart failure: FRAGILE-HF cohort study. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 14, n. 5, p. 2143–2151, 2023.

MANTZOROU, M. et al. Clinical Value of Nutritional Status in Cancer: What is its Impact and how it Affects Disease Progression and Prognosis? **Nutrition and Cancer**, v. 69, n. 8, p. 1151–1176, 2017.

MATSUMURA, K. et al. Loss of skeletal muscle mass predicts cardiac death in heart failure with a preserved ejection fraction but not heart failure with a reduced ejection fraction. **ESC Heart Failure**, v. 7, n. 6, p. 4100–4107, 2020.

MCDONAGH, T. A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 42, n. 36, p. 3599–3726, 2021.

MELENOVSKY, V. et al. Relationships between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 18, p. 1660–1670, 2013.

MIRZAI, S. et al. Significance of Adipose Tissue Quantity and Distribution on Obesity Paradox in Heart Failure. **American Journal of Cardiology**, v. 207, p. 339–348, 2023.

MITTER, S. S.; YANCY, C. W. Contemporary Approaches to Patients with Heart Failure. **Cardiology Clinics**, v. 35, n. 2, p. 261–271, 2017.

NUIJTEN, M. A. H. et al. The magnitude and progress of lean body mass, fat-free mass, and skeletal muscle mass loss following bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 23, n. 1, 2022.

OHORI, K. et al. High percent body fat mass predicts lower risk of cardiac events in patients with heart failure: an explanation of the obesity paradox. **BMC Geriatrics**, v. 21, n. 1, 2021.

PADWAL, R. et al. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. **International Journal of Obesity**, v. 38, n. 8, p. 1110–1114, 2014.

PAIXÃO DA SILVA, E. et al. Body composition, lipid profile and clinical parameters are predictors of prognosis in patients with heart failure: Two-year follow-up. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 56, p. 52–58, 2023.

PANDEY, A. et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 9, p. 1129–1142, 2017.

RAHMAN, A. et al. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 40, n. 4, p. 475–486, 2016.

ROHDE, L. E. P. et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2018.

ROMEIRO, F. G. et al. Gastrointestinal changes associated to heart failure. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 98, n. 3, p. 273–277, 2012.

ROTHMAN, K. J. BMI-related errors in the measurement of obesity. **International Journal of Obesity (2005)**, v. 32 Suppl 3, p. S56-59, 2008.

SAITO, H. et al. Sarcopenic obesity is associated with impaired physical function and mortality in older patients with heart failure: insight from FRAGILE-HF. **BMC geriatrics**, v. 22, n. 1, 2022.

SAITO, H. et al. Arm lean mass measured using dual-energy X-ray absorptiometry to predict mortality in older patients with heart failure. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 101, 2022.

SAVARESE, G. et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. **Cardiovascular Research**, v. 118, n. 17, p. 3272–3287, 2023.

SCHORR, M. et al. Sex differences in body composition and association with cardiometabolic risk. **Biology of Sex Differences**, v. 9, n. 1, 2018.

SEKI, Y. et al. Adiposity and clinical outcomes in East Asian patients with heart failure and preserved ejection fraction. **IJC Heart & Vasculature**, v. 44, 2022.

SELVARAJ, S. et al. Body Composition, Natriuretic Peptides, and Adverse Outcomes in Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 14, n. 1, p. 203–215, 2021.

SHARMA, A. et al. Meta-Analysis of the Relation of Body Mass Index to All-Cause and Cardiovascular Mortality and Hospitalization in Patients With Chronic Heart Failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 115, n. 10, p. 1428–1434, 2015.

STRENG, K. W. et al. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 20, n. 9, p. 1269–1277, 2018.

THOMAS, E. et al. Bioelectrical impedance analysis of body composition and survival in patients with heart failure. **Clinical Cardiology**, v. 42, n. 1, p. 129–135, 2019.

TSUJIMOTO, T.; KAJIO, H. Abdominal Obesity Is Associated With an Increased Risk of All-Cause Mortality in Patients With HFpEF. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 70, n. 22, p. 2739–2749, 2017.

UCHIDA, S. et al. Prognostic Utility of Skeletal Muscle Mass Metrics in Patients With Heart Failure. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 39, n. 11, p. 1630–1637, 2023.

VON HAEHLING, S. et al. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. **Nature Reviews Cardiology**, v. 14, n. 6, p. 323–341, 2017.

VON HAEHLING, S. et al. Muscle wasting as an independent predictor of survival in patients with chronic heart failure. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 11, n. 5, p. 1242–1249, 2020.

WANNAMETHEE, S. G. et al. The obesity paradox in men with coronary heart disease and heart failure: The role of muscle mass and leptin. **International Journal of Cardiology**, v. 171, n. 1, p. 49–55, 2014.

YAO, S. et al. Obesity Paradox in Lung Diseases: What Explains It? **Obesity Facts**, v. 16, n. 5, p. 411–426, 2023.

ZHANG, J. et al. Body mass index and all-cause mortality in heart failure patients with normal and reduced ventricular ejection fraction: a dose-response meta-analysis. **Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society**, v. 108, n. 2, p. 119–132, 2019.

ZUCHINALI, P. et al. Triceps skinfold as a prognostic predictor in outpatient heart failure. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 5, p. 434–441, 2013.

## 7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação da composição corporal mostrou informações prognósticas importantes para pacientes com IC, demonstrando que através de medidas simples e acessíveis, é possível realizar uma avaliação eficiente. No primeiro artigo, conduzimos uma coorte com 741 pacientes com IC crônica, onde a taxa de mortalidade no acompanhamento em até cinco anos foi de 41%. Os indivíduos não sobreviventes apresentaram valores significativamente menores de índice de massa corporal (IMC), prega cutânea tricípital (PCT, representativa de gordura subcutânea) e área muscular do braço (AMB, representativa de massa muscular). No entanto, foram observadas diferenças significativas entre homens e mulheres. Um IMC abaixo de 26 kg/m<sup>2</sup> e PCT abaixo de 18,7 mm foram associados a um aumento significativo no risco de morte apenas no sexo feminino. Além disso, a PCT mostrou-se um marcador prognóstico robusto entre as mulheres, em que cada aumento de 1 mm foi associado a uma redução de 6% no risco de mortalidade. Uma AMB abaixo de 40,8 cm<sup>2</sup> nas mulheres e abaixo de 48,1 cm<sup>2</sup> nos homens esteve significativamente associada ao aumento do risco de mortalidade em 55% e 35%, respectivamente, mostrando que, no sexo masculino, apenas o parâmetro representativo de massa muscular teve significância prognóstica nesses pacientes com IC crônica.

No segundo artigo, uma revisão sistemática e meta-análise com 39 artigos, incluindo 36.176 pacientes, corroborou com os resultados de que a avaliação de diferentes parâmetros da composição corporal apresenta associações prognósticas importantes em pacientes com IC. Entre os principais achados, a baixa massa muscular foi um preditor prognóstico robusto após análises de subgrupos e de sensibilidade, associando-se a um aumento de 65% no risco de mortalidade por todas as causas. De forma similar, mas menos robusta, baixos níveis de massa livre de gordura foram associados a um aumento de 32% no risco de mortalidade. Por outro lado, níveis mais elevados de massa gorda foram associados a um aumento de 16% na sobrevivência. No entanto, a adiposidade abdominal não foi significativamente associada à mortalidade por todas as causas.

Esses insights mostram o valor da avaliação abrangente da composição corporal na avaliação prognóstica de pacientes com IC. É importante investigar os parâmetros de massa muscular sempre que possível e incluí-los na prática clínica. Além disso, traz questionamentos sobre o papel prognóstico da adiposidade central e da massa gorda no cenário da IC. Futuros estudos são necessários para esclarecer o efeito da adiposidade na sobrevivência destes pacientes, bem como para estabelecer pontos de corte específicos para esta população e confirmar os achados das diferenças prognósticas entre homens e mulheres.