

Artigo  
de Atualização

## Anemia e Disfunção Renal na Insuficiência Cardíaca

Anemia and Renal Dysfunction in Heart Failure

1

Bolívar Sáenz Tello, Ana Luiza Ferreira Sales, Eduarda Barcellos, Luiz Costa Lima,  
Ricardo Steffen, Christiane Wiefels, Humberto Villacorta, Evandro Tinoco Mesquita

### Resumo

Anemia e disfunção renal (DR) são reconhecidas atualmente como fatores de risco que modificam o curso da insuficiência cardíaca (IC). Vários mecanismos etio-fisiopatológicos relacionados à etiologia da anemia que estão ligados às doenças crônicas (diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, envelhecimento, etc), a hemodiluição e ao uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) são considerados as suas principais causas. A DR apresenta uma prevalência aproximada de 30% na IC e integra outras vias alternativas fisiopatológicas como a produção de fatores inflamatórios e alteração do metabolismo do cálcio e do fósforo que levam ao agravamento da IC. A presença de DR e anemia em portadores de IC é denominada síndrome anemia-cardiorrenal (SACR), um círculo vicioso que vêm sendo relacionado ao aumento da mortalidade. A investigação da presença de anemia e da função renal determinando a taxa estimada da filtração glomerular deve ser parte integrante da avaliação clínico-laboratorial em todo paciente com IC, tendo em vista a possibilidade de intervenções preventivas e terapêuticas, podendo reduzir a evolução clínica dessas comorbidades e interferir no prognóstico da IC. O uso de eritropoetina (EPO) subcutânea e de ferro endovenoso são novas alternativas terapêuticas para a anemia associada à IC que, apesar de não modificar a sobrevida, melhora a capacidade funcional e a qualidade de vida na IC. A cooperação entre cardiologistas e nefrologistas é fundamental para o adequado manuseio desses pacientes.

**Palavras-chave:** Anemia, Disfunção renal, Insuficiência renal crônica, Insuficiência cardíaca

### Abstract

Anemia and renal dysfunction (RD) are today acknowledged as risk factors that modify the course of heart failure (HF). Several etio-physio-pathological mechanisms related to the etiology of anemia that are linked to chronic diseases (diabetes mellitus, systemic hypertension, aging etc), hemo-dilution and the use of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARB) are viewed as the main causes. The prevalence of RD in HF reaches approximately 30% and encompasses other alternative physio-pathological pathways such as the production of inflammatory factors and alterations to the calcium and phosphorus metabolism that worsen HF. The presence of RD and anemia in HF patients is called the Cardio-Renal Anemia (CRA) syndrome, which is a vicious circle linked to rising mortality rates. The investigation of the presence of anemia and the renal function, measuring the glomerular filtration rate, must be an integral part of clinical and laboratory assessments for all HF patients, due to the possibility of preventive and therapeutic interventions, and possibly slowing the clinical progress of these co-morbidities and affecting the HF prognosis. The use of subcutaneous erythropoietine (EPO) and endovenous iron are new alternatives for treating a anemia associated with HF that – although not extending survival times – upgrade functional capacity and quality of life with HF. Cooperation between cardiologists and nephrologists is crucial for the proper handling of these patients.

**Keywords:** Anemia, Renal dysfunction, Chronic kidney failure, Heart failure

Serviço de Cardiologia - Hospital Universitário Antônio Pedro - Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ) - Brasil

Correspondência: anafsales@gmail.com

Ana Luiza Ferreira Sales | Rua Guararapes, 179 - São Francisco | Niterói (RJ), Brasil | CEP: 24360-150

Recebido em: 11/11/2007 | Aceito em: 06/12/2007

## Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma complexa síndrome clínica de acometimento multissistêmico que, apesar dos avanços científicos direcionados para os atuais alvos terapêuticos, ainda é importante causa de morbimortalidade na população mundial. As comorbidades como anemia e disfunção renal (DR) são comuns nos pacientes portadores de IC, podendo interferir na intensidade dos sintomas, mudar o curso clínico (impacto prognóstico) e alterar a resposta ao tratamento, sendo importante, pois, o seu reconhecimento<sup>1</sup>.

O rim é um órgão que está em relação direta com o funcionamento cardiovascular. A ativação neuro-humoral e inflamatória, presente na IC, contribui para a progressiva perda da função renal. Por outro lado, recentemente, tem sido observado que a DR contribui para a piora do prognóstico das doenças cardiovasculares, inclusive da IC. O portador de DR, freqüentemente, é acometido por doenças cardiovasculares, sendo as principais causas de morte nessa população: o infarto agudo do miocárdio (IAM), a morte súbita e a IC descompensada; em razão dessa estreita relação, o rim vem sendo considerado a “Cinderela do Coração”<sup>1-3</sup>.

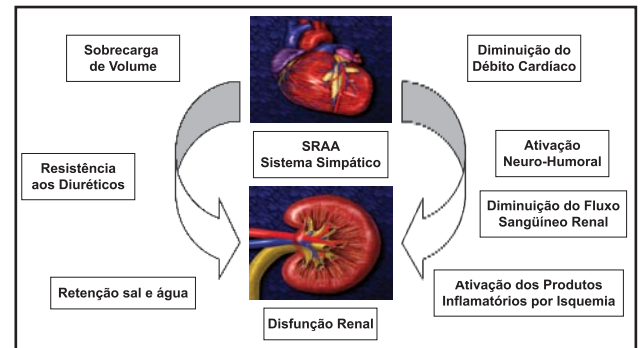
A anemia é um novo fator de risco associado ao prognóstico da IC e pode estar relacionada também à DR. A presença de anemia provoca DR pela hipoxemia, e IC por hipervolemia. A anemia promove ativação do sistema nervoso simpático que, frente ao aumento da pré-carga, acentua o remodelamento cardíaco com posterior dilatação ventricular. Forma-se, então, um círculo vicioso conhecido como síndrome anemia-cardiorrenal (SACR)<sup>4</sup>.

A disfunção renal, atualmente, é considerada um fator de risco independente para o prognóstico em pacientes hospitalizados com IC descompensada<sup>2-4</sup>. Vários estudos avaliaram a presença de anemia em pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, demonstrando grande impacto sobre a mortalidade na associação de DR, IC com disfunção sistólica e anemia, em pacientes hospitalizados<sup>5</sup>.

O objetivo desta revisão é analisar vários aspectos fisiopatológicos e novas abordagens diagnósticas e terapêuticas da anemia e da disfunção renal, na IC.

## Disfunção Renal na Insuficiência Cardíaca

A DR é um achado cada vez mais comum em pacientes com IC e sua detecção precoce, seu correto estadiamento e controle representam um desafio clínico. A maioria dos estudos clínicos em IC exclui pacientes com DR, portanto, até mesmo o emprego de medicamentos usados no tratamento de IC apresentam potenciais riscos à função renal. A DR desequilibra o sistema cardiorrenal, podendo instabilizar a IC em curto prazo<sup>6</sup> (Figura 1).



**Figura 1**  
Fisiopatologia da síndrome cardiorrenal  
SRAA=sistema renina-angiotensina-aldosterona

Fatores de risco presentes nos portadores de IC também estão associados à doença renal crônica (DRC). A hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus (DM) são os mais comuns, porém entre todos parece que a idade está fortemente relacionada com a origem da DR na IC<sup>7</sup>. Ainda não se sabe se as diferenças raciais influenciariam diretamente o aparecimento de DR. Smith et al. encontraram que para cada aumento de 0,5mg/dL de creatinina houve um incremento de 10% em afro-americanos e 15% em brancos na mortalidade em um ano<sup>8</sup>. Vários mecanismos inflamatórios e anormalidades no metabolismo do cálcio e do fósforo, presentes na DR crônica, podem agravar o curso clínico da IC<sup>6</sup>.

O metabolismo do cálcio e do fósforo é influenciado pelo rim. Na DRC de grau avançado, há diminuição na eliminação dos fosfatos e aumento na excreção de cálcio, levando à hiperfosfatemia e hipocalcemia, com posterior estimulação à produção de paratormônio (PTH). A sobre estimulação do PTH pode originar o hiperparatireoidismo secundário. Todo esse processo aumenta a reabsorção de cálcio ósseo, gerando aumento da sua concentração no sangue<sup>6</sup>.

O acúmulo de cálcio e de fosfatos no sangue forma vários tipos de sais, como os fosfatos cálcicos que se depositam em órgãos como a medula óssea, podendo causar anemia; promovem calcificação intravascular

e aterosclerose acelerada, possíveis causas de HAS, doença vascular periférica, doença arterial coronariana (DAC), além de alterações da ultra-estrutura do miocárdio, estimulando o remodelamento do miócito e insuficiência cardíaca<sup>9-11</sup>.

A DR, além de produzir alterações hemodinâmicas por retenção de sal e água, gera outros componentes inflamatórios liberados em resposta ao dano tissular do rim (Quadro 1)<sup>12-19</sup>.

Muitos desses fatores inflamatórios estão associados à doença coronariana e à IC. O PCR, a homocisteína, a dimetil-arginina assimétrica (ADMA) e o ácido siálico são os mediadores inflamatórios que são produzidos em maior quantidade quando o rim está alterado. Eles modificam a estrutura do miócito por mecanismos complexos de atividade imunoinflamatória e morte celular programada (apoptose)<sup>12-19</sup>.

Finalmente, se forem somados os fatores inflamatórios com as alterações volumétricas e a calcificação acelerada por disfunção do paratormônio, ter-se-á um quadro complexo de vários fatores que, em conjunto, aceleram a história natural da IC e outras doenças cardiovasculares<sup>12-19</sup>.

**Quadro 1**  
**Fatores inflamatórios relacionados à doença cardiovascular na disfunção renal**

Marcador inflamatório	Doenças correlacionadas
Proteína C-reativa	Aterosclerose, aterotrombose
Homocisteína	Aterosclerose, aterotrombose
IL1, IL6, TNF $\alpha$	Insuficiência cardíaca, aterotrombose
Fibrinogênio	Aterosclerose, aterotrombose
VCAM, ICAM	Aterosclerose, aterotrombose
Lipoproteína	Aterosclerose, aterotrombose
Produtos finais da glicação avançada	Aterosclerose, aterotrombose
Dimetil-arginina	Aterosclerose, aterotrombose assimétrica
FAS	Doença vascular periférica
Ácido siálico	DCV, doença vascular periférica
Toxinas urêmicas	Pericardite, insuficiência cardíaca

IL=interleucina; TNF=fator de necrose tumoral; ICAM=polipeptídeo de adesão intracelular; VCAM=molécula de adesão vascular; FAS=antígeno da superfície celular humana; DCV=doença cerebrovascular

## Anemia na Insuficiência Cardíaca

Anemia é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) pelo valor da hemoglobina abaixo de 13g/dL nos homens e de 12g/dL nas mulheres<sup>20</sup>.

A hipoxemia crônica produzida pela anemia leva ao remodelamento das estruturas do miócito e à ativação de outros sistemas inflamatórios que pioram a IC, alteram a função renal e perpetuam a anemia<sup>21</sup>.

A anemia está associada à piora da função cardíaca, dos sintomas e ao aumento da mortalidade nos pacientes com IC descompensada<sup>21-22</sup>, porém não está relacionada à mortalidade e à re-hospitalização em curto prazo<sup>23</sup>.

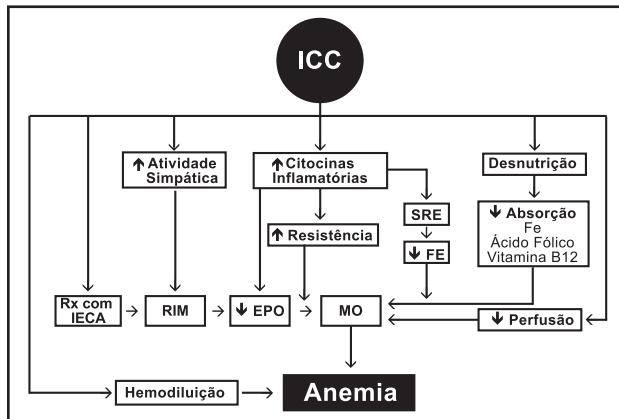
As maiores evidências clínicas da associação danosa da anemia com IC surgiram de estudos em nefrologia. A chamada síndrome anemia-cardiorrenal é fruto da observação de um menor número de internações hospitalares por descompensação clínica da IC, menores doses necessárias de diuréticos, maior tolerância aos exercícios, regressão parcial da hipertrofia ventricular esquerda, melhora da qualidade de vida e menor mortalidade nos pacientes com IC e pacientes tratados com ferro venoso e eritropoetina subcutânea para corrigir a anemia inicialmente atribuída à insuficiência renal crônica<sup>23,24</sup>.

A anemia apresenta elevada prevalência na IC, sendo proporcional ao grau de disfunção cardíaca; varia de cerca de 17% nos pacientes crônicos estáveis até 67% em pacientes descompensados<sup>24</sup>. Esta ampla variação também pode ser explicada pela não-uniformidade dos valores de hemoglobina para se definir anemia nos diferentes estudos clínicos em IC<sup>25</sup>. O sexo masculino tem uma prevalência de anemia duas vezes maior se comparado com o sexo feminino, em grande parte dos estudos em IC<sup>26</sup>. Não há diferenças em relação à prevalência de anemia entre pacientes com IC e disfunção sistólica (DS) e aqueles com função sistólica preservada (FSP)<sup>27</sup>. A anemia está relacionada à piora da classe funcional, maior número de internações, assim como uma maior mortalidade para todas as causas<sup>28-30</sup>.

Poucos estudos brasileiros avaliam o impacto da anemia na IC. Em um estudo epidemiológico, realizado em 2005, observou-se uma prevalência de 62,6% de anemia em um grupo de pacientes hospitalizados com IC descompensada, sendo a anemia mais comum no sexo masculino<sup>31</sup>.

As causas de anemia na IC são complexas e múltiplas. A IC é uma doença crônica e, como tal, marcada por

intensa atividade de citocinas e proteínas inflamatórias que deprimem a função da medula óssea<sup>32</sup>. O uso de AAS promove a perda intestinal crônica de sangue; drogas como os IECA e BRA exercem depressão medular<sup>33-36</sup>; a sobrecarga de volume leva ao aumento do plasma, que dilui o sangue (hemodiluição)<sup>32</sup>; o edema intersticial em alças intestinais promove um estado carencial crônico. Todos esses, além de inúmeros outros são fatores que podem justificar a presença de anemia na IC<sup>31-32</sup> (Figura 2).



**Figura 2**

Causas da anemia na IC

Fe=ferro; MO=medula óssea; EPO=eritropoietina; IECA=inibidores da ECA; SER=sistema retículo-endotelial; ICC=insuficiência cardíaca congestiva

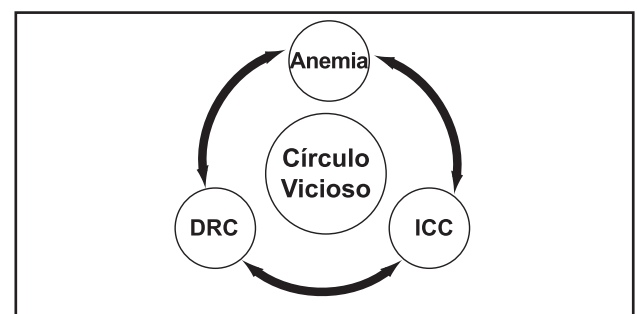
Uma importante causa da anemia é a disfunção renal<sup>37</sup>. A eritropoietina (EPO) é um glicopeptídeo produzido pelo fibroblasto peritubular do córtex renal, cuja função é diferenciar e formar os eritrócitos em células maduras. Quando existe dano no parênquima renal, como o caso das doenças renais crônicas, a produção da EPO se encontra diminuída, levando à anemia crônica. Com o advento da EPO como tratamento para a correção da anemia, muitos pacientes com IRC em fase terminal foram beneficiados, diminuindo as taxas de incidência dessa doença. Estudos em pacientes com doença renal crônica na fase pré-diálise e em pacientes portadores de anemia e doenças crônicas como a IC são escassos, não permitindo a conclusão de que a correção da anemia com o uso da EPO possa melhorar a sobrevida desses pacientes<sup>37</sup>.

A anemia tem efeitos deletérios no coração por vários mecanismos. Os eritrócitos além de proporcionar oxigênio às células miocárdicas favorecem o intercâmbio de antioxidantes que previnem o estresse oxidativo e a morte celular programada, favorecendo a disfunção miocárdica. Em resposta à hipoxemia crônica resultante da anemia, o sistema simpático é estimulado, causando taquicardia, aumento do

inotropismo e vasoconstrição que leva à retenção de sal e água. Todos estes mecanismos levam cronicamente a uma descompensação cardíaca - síndrome do coração anêmico - que, quando não corrigida, segue o mesmo curso fisiopatológico da IC<sup>28-30</sup>.

Existe um delicado sistema homeostático entre coração, rins e sangue; qualquer alteração de um deles pode gerar um mau funcionamento dos outros. Esse sistema em disfunção é conhecido atualmente como síndrome anemia cardiorenal, introduzido pela primeira vez no ano 2000 por Silverberg, ao estudar o uso de EPO para tratamento da anemia em pacientes com disfunção renal e IC<sup>28</sup>.

Quando um paciente é portador de anemia, em resposta à hipoxemia, produz-se uma vasodilatação periférica generalizada, levando à hipotensão; em resposta, ativa-se o sistema simpático, levando a uma nova vasoconstrição para manter os limites normais da pressão arterial. A hipoxemia da anemia junto com a vasoconstrição dos vasos renais de calibre menor produzem isquemia renal com a liberação de vários fatores inflamatórios relacionados à lesão miocárdica, como o TNF $\alpha$ <sup>38</sup>. Frente a esse processo, é ativado o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com a subsequente retenção de sódio e água. O excesso de volume, pela lei de Frank Starling, aumenta o volume sistólico cronicamente levando à dilatação e ao remodelamento, e à produção de novos fatores pró-inflamatórios no coração que afetam novamente o rim e que são considerados causadores de anemia, fechando um círculo vicioso - síndrome anemia-cardiorrenal (SACR) (Figura 3)<sup>39</sup>.



**Figura 3**

Círculo vicioso: Síndrome anemia-cardiorrenal

DRC=doença renal crônica; ICC=insuficiência cardíaca congestiva

A coexistência da disfunção renal e anemia aumentam consideravelmente a mortalidade na IC. Num estudo retrospectivo, feito com mais de um milhão de pessoas incluídas no *Medicare I e Medicare II*, encontrou-se uma taxa de mortalidade em dois anos para portadores de IC, DR e anemia de 22,9%, duas vezes maior se o paciente era portador de IC com anemia ou com DR separadamente<sup>39</sup>. Outras doenças, como DCV e doença

coronariana, também estão adotando esse modelo fisiopatológico como fator prognóstico de mortalidade, isto pelo componente de hipoxemia e de inflamação geradas pela DR e anemia; no entanto, essa condição clínica é mais complexa na IC já que esses dois mecanismos estão a ela interligados<sup>40</sup>.

*The ANCHOR Study* – um estudo retrospectivo (1996-2002) incluindo 59772 pacientes com IC mostrou que tanto níveis de hemoglobina muito altos (>17g/dL) quanto baixos(<13g/dL) e doença renal crônica (taxa de filtração glomerular inferior a 45ml/min) são preditores independentes de mortalidade e hospitalização, independente da fração de ejeção<sup>41</sup>.

## Diagnóstico e tratamento da anemia na IC

A determinação do *clearance* estimado de creatinina (CCr) é útil para o diagnóstico precoce da disfunção renal, no entanto existem várias maneiras de ser determinado (Quadro 2). Um estudo realizado com pacientes portadores de IC com disfunção sistólica verificou qual seria o melhor método para medir a TFG, encontrando a fórmula da *Modified of Diet in Renal Disease* como a mais acurada<sup>42</sup>.

### Quadro 2

#### Cálculo da TFG pela fórmula MDRDs

MDRD simplificada (MDRDs)	mL/min/1,73m <sup>2</sup>
Homens: 186x (creatinina sérica)-1,154 x (idade)-0,203	
Homens negros: sMDRD x 1,212	
Mulheres: MDRDs x 1,212 x 0,742	
Mulheres negras: sMDRD x 1,212 x 0,742	

A anemia deve ser pesquisada como em qualquer outra situação que seja diferente da IC. O hemograma completo, com determinação da hemoglobina, hematócrito e contagem de hemácias, é importante para determinar a presença (definida pela OMS como valores de hemoglobina inferiores a 12g/dL para mulheres e 13g/dL para homens) e a gravidade da anemia.

Uma vez presente a anemia, deve-se, então, classificá-la de acordo com o VCM (volume corpuscular médio) e HCM (hemoglobina corpuscular média) em: anemia hipocrômica e microcítica (VCM<80 e HCM<26), anemia megaloblástica (VCM >100 e HCM >32) e anemia normocítica e normocrômica (VCM: 80-100 e HCM: 26-32).

A partir dessa definição, investigar as suas principais causas. Além do VCM e HCM, deve-se complementar a investigação inicial de anemias

com a solicitação de reticulócitos, LDH, bilirrubina indireta (BbI) e haptoglobina. Tais dados podem fornecer subsídios para o diagnóstico de anemias hemolíticas, quando reticulócitos, LDH, BbI estão aumentados e a haptoglobina diminuída.

Para todos os pacientes anêmicos, sugere-se a dosagem de cinética de ferro (Fe, TIBC, ferritina, saturação de transferrina), ácido fólico e vitamina B12, PCR, TSH, T4 livre, creatinina, cálculo do *clearance* de creatinina. Na história clínica, deve-se buscar evidências de sangramento gastrointestinal e geniturinário, incluindo, sempre que possível, a pesquisa de sangue oculto nas fezes.

Pacientes com diagnóstico de anemia megaloblástica, anemia hemolítica, anemia aplástica e por sangramento gastrointestinal (ou por outros focos de sangramento) serão encaminhados ao serviço de hematologia para prosseguimento de investigação diagnóstica e terapêutica adequada.

A causa mais comum das anemias normocíticas e normocrômicas (NN) e microcíticas e hipocrômicas (MH) é ferropenia. A segunda, anemia de doença crônica.

Na anemia ferropriva, geralmente, o ferro sérico <30mcg/dl (na anemia de doença crônica <50mcg/dl; nas talassemias e anemia sideroblástica – outras causa de anemia microcítica e hipocrômica (HM), o ferro poderá estar normal ou aumentado).

A dosagem da ferritina é o exame mais acurado para documentar a carência de ferro, sendo o primeiro parâmetro (junto com a diminuição dos estoques de ferro MO) a se alterar. Na anemia ferropriva, a ferritina é <15ng/ml. Na anemia por doença crônica, situa-se entre 30–200ng/ml; nas talassemias e anemia sideroblástica entre 50ng/ml e 200ng/ml.

A capacidade de ligação do ferro total (TIBC) reflete a quantidade de transferrina disponível para se combinar ao ferro; na ferropenia é >360mg/dL e na doença crônica é <300mg/dL.

A saturação da transferrina é normal quando se situa entre 20% e 40%; na anemia ferropriva é inferior a 15%, na anemia de doença crônica se situa entre 10% e 20%.

Além de alterar a cinética do ferro, a ferropenia pode cursar com trombocitose. A hematoscopia do sangue periférico pode mostrar anisocitose com hipocromia e microcitose e alguns poiquilócitos (hemácias em forma de cigarro).

A eritropoetina recombinante humana (rHu Epo) foi sintetizada pela primeira vez em 1985, sendo liberada para uso em 1988. Age na medula óssea, aumentando a massa de células vermelhas ao inibir a apoptose dos precursores eritróides, com subsequente proliferação e diferenciação de células eritroblásticas. Uso de doses entre 150U/kg e 200U/kg/ semana, divididos em uma ou três doses IV ou SC, promove aumento da hemoglobina para 10g/dL a 12g/dL em mais de 80% dos pacientes<sup>5,6</sup>. Tem meia-vida de 6 horas a 8 horas após a infusão venosa. Aproximadamente 25% da dose aplicada SC é absorvida, mas a meia-vida plasmática só aumenta após 24 horas. A dose de rHuEpo SC usada para atingir os níveis de hemoglobina-alvo é cerca de 25% menor do que a necessária IV<sup>7,8</sup>.

Mesmo em pacientes sem déficit de ferro, o aumento da demanda da medula óssea sob ação da rHuEpo promove um déficit relativo desse mineral, sendo necessário reposição de ferro concomitante ao tratamento com eritropoetina. As apresentações disponíveis são orais e parenterais<sup>28</sup>.

Os pacientes com IC, em sua maioria, apresentam a mucosa intestinal congesta, o que dificulta a absorção intestinal, principalmente observada em íleo terminal, do ferro administrado por via oral. Além disso, tem em sua fisiopatologia importante participação de mediadores inflamatórios, dentre eles uma proteína hepática de fase aguda a haptocidina, que em última análise também dificulta a absorção intestinal de ferro. Sugere-se, portanto, que a via de escolha para reposição de ferro nesses pacientes seja a parenteral<sup>28</sup>.

Os efeitos colaterais da eritropoetina são raros, sendo o principal deles a hipertensão, facilmente controlado pelo ajuste de doses de drogas anti-hipertensivas. O ferro parenteral, muito temido pelos inúmeros casos descritos de anafilaxia com uso de ferro dextran, é também terapia segura com a nova apresentação como sacarato hidróxido de ferro III. Os efeitos colaterais são raros, predominantemente gastrintestinais, e a anafilaxia observada em menos de 0,1% dos casos<sup>28</sup>.

O tratamento sugerido para a correção da anemia nos pacientes com IC, após constatação de ferropenia ou déficit real ou relativo de eritropoetina, excluindo-se outras causas de anemia como a presença de hipotireoidismo, carência de ácido fólico e vitamina B12 e sangramento, é feito com ferro parenteral 200mg diluídos em 150ml de soro fisiológico 0,9%, infusão em 60 minutos repetidos a cada uma ou duas semanas<sup>1,28</sup>.

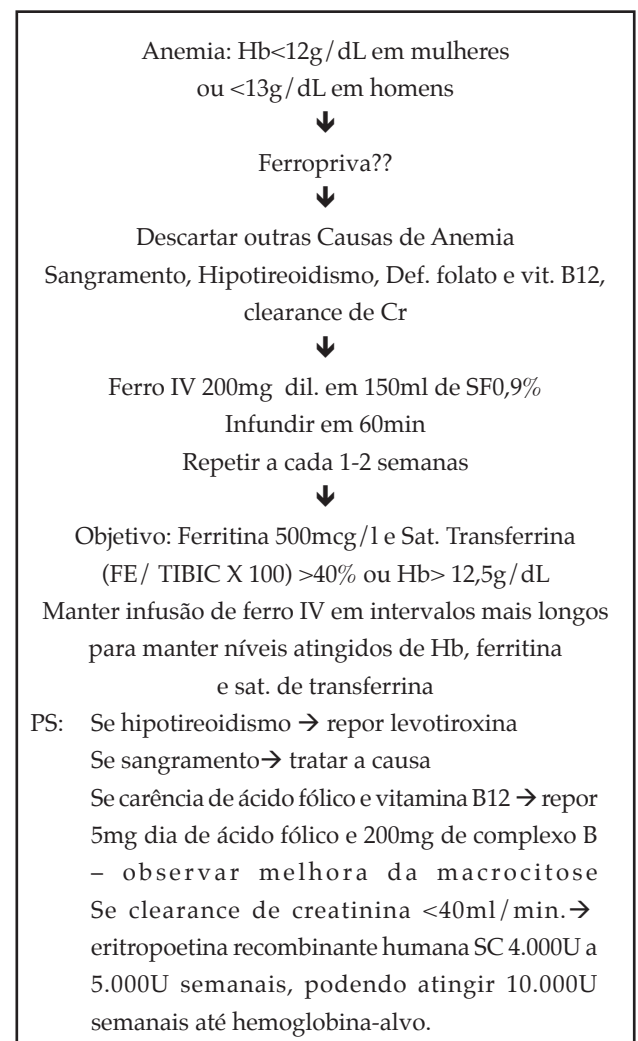
Antes da reposição de ferro, deve-se calcular o déficit de ferro pela fórmula simplificada: déficit de ferro =

déficit de Hb x peso(kg) x 2,3(constante) + 1000mg, em que 1000mg é a dose acrescida à fórmula para a reposição dos estoques corporais de ferro, e o déficit de Hb é a diferença entre a Hb ideal e a Hb encontrada. Não se deve ultrapassar com a reposição, as doses recomendadas pelo déficit de ferro calculado<sup>1,28</sup>.

Deve-se repetir o hemograma mensalmente, pois hematócrito e hemoglobina geralmente voltam ao normal após cerca de 4-6 semanas. Já no décimo dia tem-se aumento (pico) de reticulócitos. A cinética do ferro deve ser repetida a cada três meses.

A reposição de ferro deve, idealmente, ser mantida por seis meses a um ano para repor os estoques corporais de ferro. (Ideal: ferritina 500mcg/l e sat. transferrina (FE/ TIBIC X 100) >40% ou Hb>12,5g/dL (Quadro 3).

### **Quadro 3** **Rotina para tratamento ambulatorial da anemia na IC**



Estudos preliminares indicam que a terapia com eritropoetina é bem tolerada, estando associada com benefícios clínicos em pacientes com IC crônica. Ainda

não se sabe se os benefícios clínicos são mediados pelo aumento dos níveis de hemoglobina e/ou por efeitos citoprotetores da eritropoetina ao miocárdio e tecidos vasculares<sup>43-45</sup>. Da mesma maneira, os valores ideais de hematócrito e hemoglobina e as doses ideais de ferro parenteral e eritropoetina subcutânea ainda não estão determinados<sup>45</sup>. Sugere-se a normalização de seus níveis, definido pela OMS como maior que 12g/dL para mulheres e maiores que 13g/dL para homens<sup>9-12</sup>.

Dessa maneira, caso não haja resposta ao tratamento com a reposição de ferro parenteral, sugere-se iniciar a reposição de eritropoetina recombinante humana subcutânea 4.000U a 5.000U semanais (até 10.000U semanais) até que seja obtido o nível de hemoglobina superior a 12,5g/dL<sup>1,28</sup>

Em estudo retrospectivo, que avaliou pacientes internados por IC descompensada, observou-se uma prevalência de 47,6% de pacientes anêmicos(OMS), sendo 75% dos casos de anemia de doença crônica. No entanto, ao se analisar as reduções de custo em número de internações por IC descompensada, não se justificariam, mesmo quando bem indicadas, gastos com EPO<sup>46</sup>.

Novos estudos sugerem que o uso adequado dos betabloqueadores em pacientes portadores de IC promove melhora dos níveis de hemoglobina e da função renal ao otimizar o débito cardíaco, melhorando a perfusão renal, permitindo a maior produção de eritropoetina, ou seja, desfazendo o círculo vicioso da SACR<sup>47</sup>.

O papel da hemotransfusão no tratamento da anemia de pacientes com IC crônica estável ainda não foi determinado. Num estudo recente que avaliou efeito prognóstico da anemia em pacientes com IC sistólica descompensada, observou-se maior mortalidade entre os pacientes anêmicos, mas não houve alteração de mortalidade quando houve uso de hemoderivados para a correção da anemia<sup>48</sup>.

## Conclusão

A síndrome anemia-cardiorrenal é um mecanismo complexo, prevalente e de alta mortalidade. Vários mecanismos inflamatórios promovem anemia e disfunção renal na IC, promovendo um círculo vicioso. Evidências recentes sugerem que tal círculo pode ser interrompido ao se tratar precocemente a anemia. No entanto, apesar de resultados preliminares de alguns estudos sugerirem benefício clínico do uso de eritropoetina e ferro endovenoso, ainda não há estudos demonstrando a segurança, o alvo terapêutico ideal

e os cálculos de custo-efetividade para o tratamento desses pacientes.

Por tudo isso, e dada à prevalência da anemia e seu impacto no prognóstico dos pacientes com IC, novos *trials* e estudos que respondam a essas questões se fazem imprescindíveis e urgentes.

## Referências

1. United Renal Data Disease 2005. Annual Data Report Cardiovascular Special Studies in United States, Bethesda. 2005;178:6-18.
2. Grigorian L, Varela A, Román A, et al. La insuficiencia renal es un factor de riesgo independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2006;2:99-108.
3. Smith G, Lichtman J, Bracken M, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. Systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1987-996.
4. Hillege H, Nitsh D, Pfeffer M, et al. Renal function as a predictor of outcome in broad spectrum of patients in heart failure. Circulation. 2006;113:171-78.
5. Ahmad A, Rand W, Manjunath J, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2001;38:955-62.
6. Silva R, Nikitin P, Witte K, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognostic. Eur Heart J. 2006;27:569-81.
7. Chae C, Albert C, Robert C. Mild renal insufficiency and risk of congestive heart failure in men and women over 70 years of age. Am J Cardiol. 2003;92:682-86.
8. Smith G, Shlipak M, Haraneck E, et al. Race and renal impairment and heart failure. Circulation. 2005;11:1270-277.
9. Fatica R, Vincent D. Cardiovascular mortality in chronic renal failure, hyperphosphatemia, coronary calcification and the role of phosphate binders. Cleve Clin J Med. 2002;69:(suppl 3):S21-S27.
10. Hörl W. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(suppl 5):v2-v8.
11. Chertow G. Slowing the progression of vascular calcification on hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2003;14: S310-314.
12. Panichi V, Magliori M, de Pietro S. C-reactive protein in-patients with chronic renal disease. Ren Fail. 2001;23:551-62.
13. Austin S, Coombes J. Homocysteine and cardiovascular disease in renal disease. Nephrology. 2003;8:285-95.

14. Buccinanti G, Bagaretti I, Bamonti F, et al. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end stage renal disease. *J Nephrol.* 2004;17:405-10.
15. Afzali B, Bakri R, Bharna-Ariza P, et al. Raised plasma total sialic levels are markers of cardiovascular disease in renal dialysis patients. *J Nephrol.* 2003;16:540-45.
16. Kielstein JT, Frolich JC, Haller H, et al. ADMA (asymmetric dimethylarginine): an atherosclerotic disease mediating agent in-patients with renal disease? *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1742-745.
17. Pawlac K, Pawlac D, Mysliwiec M. Oxidative stress influence, CC-chemokine levels in hemodialized patients. *Nephron Physiol.* 2004;96(4):105-12.
18. Bozaran A, Ustum H, Ustundag Y. The effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on serum tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, interleukin 10, and C-reactive protein levels. *Mediators of Inflammation Taylor and Francis Health Sciences.* 2004;13:201-204.
19. Mase M, Hérbert M, Troyanov S, et al. Soluble FAS is a marker of peripheral arterial occlusive disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;17:485-91.
20. Eisentaedt R, Pennix W, Woodman R. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev.* 2006;20:213-26.
21. Horwich T, Fonarow G, Hamilton M, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1780-786.
22. Anand I, McMurray J, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation.* 2004;110:149-54.
23. Formiga F, Chivite D, Castañer O, et al. Anemia in new-onset congestive heart failure in patients admitted for acute decompensation. *Eur J Med.* 2006;17:179-84.
24. Tanner H, Moschvitis G, Kuster G, et al. The prevalence of anemia in heart failure. *Int J Cardiol.* 2002;86:115-21.
25. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail.* 2004;10(suppl 1):S1-S4.
26. Klaus A, Witte M, Ramesh E. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J.* 2004;147(5):925-30.
27. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2005;149(3):391-401.
28. Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for anemia in severe, resistant, congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class and markedly reduce hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1737-744.
29. Szachniewics J, Kowlaczyk P, Majda J, et al. Anemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2003;90:303-308.
30. Wexler D, Silverberg D, Sheps D, et al. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital to primary diagnosis of congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2004;96:79-87.
31. Sales A, Villacorta H, Reis L, et al. Anemia como fator de prognóstico em uma população hospitalizada com insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84:237-40.
32. Androne A, Kats S, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003;107:226-29.
33. Yildiz A, Cine N, Acalla V, et al. Comparison of the effects of enalapril and losartan on post transplantation erythrocytosis in renal transplant recipients: prospective randomized study. *Transplantation.* 2001;72:542-44.
34. Plata R, Cornejo A, Arratia C, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition therapy in altitude polycythemia: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2002;359:663-66.
35. Terrovitis J, Anastasiou-Nana M, Alexopoulos G, et al. Prevalence and prognostic significance of anemia in patients with congestive heart failure treated with standard vs. high doses of enalapril. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:333-38.
36. Ishnani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia and the impact of the incident anemia on mortality patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:391-99.
37. Berry C, Norrie J, Hogg K, et al. The prevalence, nature and importance of hematologic abnormalities in heart failure. *Am Heart J.* 2006;151:1313-321.
38. Chamberlain O. Cardiorenal consideration as a risk factor for heart failure. *Am J Cardiol.* 2007;99(6 suppl 2):S21-S24.
39. Hezorg CH, Muster H, Li S, et al. Impact of congestive heart failure, chronic disease and anemia on survival in the medicare population. *J Card Fail.* 2004;10(6):467-72.
40. Abramsom J, Jurkovitz C, Vaccarino V, et al. Chronic kidney disease, anemia and incident stroke in a middle-age, community based population: the ARIC study. *Kidney Int.* 2003;64:610-15.
41. Go A, Yang J, Ackerson L, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risk of death and hospitalizations in adults with chronic heart failure. The anemia in chronic heart failure: Outcomes and resource utilization (ANCHOR) study. *Circulation.* 2006;113:2713-723.
42. Smilde T, van Veldhuisen D, Navis G, et al. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function with chronic heart failure. *Circulation.* 2006;114:1572-580.
43. Gouva CH, Nikolopoulos P, Ionannidis J, et al. Treating anemia in renal failure slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2004;66:753-60.



44. Mancini D, Katz S, Lang CH, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation*. 2003;107:294-99.
45. Ponikowski P, Anker S, Szachniewicz J, et al. Effect of darbopoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:753-62.
46. Choy C, Spencer A, Nappi J. Prevalence of anemia in clinic patients with heart failure and cost analysis of epoetin treatment. *Pharmacotherapy*. 2007;27(5):707-14.
47. Khan W, Deepak S, Coppinger T, et al.  $\beta$  Blocker treatment is associated with improvement in renal function and anemia in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:753-62.
48. Redondo B, Pascual D, Hurtado J, et al. Determinantes clínicos y valor pronóstico de la hemoglobina en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca sistólica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):597-606.