



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Influência da anemia decorrente de doença renal crônica e do seu tratamento em portadores de insuficiência cardíaca crônica, uma revisão bibliográfica sistematizada

Leonam Nascimento Costa

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA
(UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira)

C837 Costa, Leonam Nascimento
Influência da anemia decorrente de doença renal crônica e do seu tratamento em portadores de insuficiência cardíaca crônica, uma revisão bibliográfica sistematizada / Leonam Nascimento Costa. Salvador: LN, Costa, 2014.

VIII; 48 fls. : il. [fl. Graf., igm].

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Simone Garcia Macambira.
Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Anemia. 2. Insuficiência renal crônica. 3. Insuficiência cardíaca crônica. 4. Síndrome anemia cardiorenal. I. Macambira, Simone Garcia. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 616.155.194



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Influência da anemia decorrente de doença renal crônica e do seu tratamento em portadores de insuficiência cardíaca crônica, uma revisão bibliográfica sistematizada

Leonam Nascimento Costa

Professor orientador: **Simone Garcia Macambira**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Influência da anemia decorrente de doença renal crônica e do seu tratamento em portadores de insuficiência cardíaca crônica, uma revisão bibliográfica sistematizada*, de **Leonam Nascimento Costa**.

Professor orientador: **Simone Garcia Macambira**

COMISSÃO REVISORA:

- **Simone Garcia Macambira** (Presidente, Professor orientador), Professora do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Maria da Glória Bomfim Arruda**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **João André Santos de Oliveira**, Professor do Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Giovana Bergheme Franciscon**, Aluna do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“Diga a ele que não precisa ser cardiologista, mas que seja médico, no sentido mais amplo de tal arte, fale exatamente assim e ele entenderá.”

(trecho extraído de carta do irmão do autor aos familiares, de **Dr. José Daniel Nascimento de Sousa, 2011**)

Aos meus pais, Fabrício Nascimento de Souza e Larissa Assunção pelo amor incessante e por acreditar em meus sonhos.

À José Daniel Nascimento de Sousa (*in memoriam*), pelo exemplo de irmandade, médico e por ter me ensinado a sonhar.

EQUIPE

- Leonam Nascimento Costa, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: leonam.nascimento@ufba.br;
- Simone Garcia Macambira, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)
- Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ – BA)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ A **Deus** por iluminar diariamente os meus passos.
- ◆ A minha Professora orientadora, Doutora **Simone Garcia Macambira**, por ter sido muito mais do que uma orientadora e sim uma mestra, que com sua dedicação, conhecimento e ternura proporcionou a realização de tal projeto de modo mais prazeroso.
- ◆ A **Silvia Duarte**, minha avó, que a cada dia exemplifica-me a força para enfrentar os desafios sem perder o riso no rosto.
- ◆ À **minha mãe e Larissa Assunção**, pelo amor, força e acreditar em mim quando eu mesmo não acreditava.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. A anemia	5
III.2. Doença renal crônica	5
III.3. Insuficiência cardíaca	6
III.4. Síndrome anemia cardiorenal	8
IV. INTRODUÇÃO	10
V. METODOLOGIA	14
VI. RESULTADOS	16
VI.1. Epidemiologia e prognóstico	18
VI.2. Fisiopatologia da síndrome cardiorenal	19
VI.3. Anemia, insuficiência cardíaca e função renal	21
VI.4. Anemia e influência sobre morbimortalidade	23
VI.5. Tratamento da anemia e suas consequências	27
VII. DISCUSSÃO	33
VIII. CONCLUSÕES	40
X. SUMMARY	41
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICA	42

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

FLUXOGRAMA

FLUXOGRAMA 1: Descrição da busca de dados 15

GRÁFICO

GRÁFICO 1: Distribuição dos artigos analisados por ano de publicação 16

FIGURAS

FIGURA 1: Imagem retirada de Nitta et al.³³, citada de McCullough et al.³⁵ 18

FIGURA 2: Imagem retirada de Nitta et al.³³, citada de de Longhini C³⁶ 19

FIGURA 3: Imagem retirada de Sandhu et al.⁴⁸, citada de Collins AJ⁵⁰ 21

I. RESUMO

Influência da anemia decorrente de doença renal crônica e do seu tratamento em portadores de insuficiência cardíaca crônica, uma revisão bibliográfica sistematizada

Introdução: A anemia trata-se de um dos mais frequentes sinais encontrados no cotidiano da prática clínica. A condição de anemia acarreta inúmeros sintomas ao paciente como fadiga e dispnéia, entretanto a condição mais preocupante trata-se da maior predisposição a eventos cardiovasculares, com aumento da mortalidade relacionada. A anemia pode induzir de forma significativa a morbidade cardíaca e é por si próprio um fator de risco independente para complicações cardíacas em paciente com insuficiência renal. A anemia trata-se de uma condição que está presente em até 90 % dos pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC). O tratamento da anemia é recomendado para todos os pacientes com doença renal crônica por já ter sido demonstrado os efeitos benéficos sobre o estado cardiovascular, sendo que a terapêutica com agentes estimulantes de eritropoese surge com um futuro promissor. **Metodologia:** Revisão sistematizada na base de dados do *PubMed* utilizando estratégia de busca estruturada com as seguintes palavras com os respectivos termos booleanos: cardiorenal syndrome “and” anemia “and” chronic kidney disease “and” chronic heart failure. **Resultados:** Após realização de pesquisa na base de dados utilizando as palavras chaves e os termos booleanos, foram encontrados 75 artigos, os quais após pré-seleção através de triagem por data de publicação, idioma e da leitura de títulos e resumos foram selecionados 30 artigos. Após a leitura dos artigos na íntegra, todos os artigos foram selecionados para compor esta revisão sistemática. **Discussão:** Apesar de bem estabelecido o potencial agravante da presença da anemia nos pacientes portadores de ICC, na maioria das vezes decorrente de uma DRC, assim estabelecendo o ciclo da síndrome da anemia cardiorrenal, os estudos que avaliam a ação da eritropoietina na terapia desses pacientes são iniciais apesar de promissores e há necessidade de melhor avaliação do risco benefício dessa conduta. **Conclusão:** Existem cada vez mais evidências demonstrando que a anemia pode piorar a função cardíaca e os sintomas em pacientes com ICC, sendo a correção benéfica para tais pacientes, principalmente a correção por uso de eritropoietina se bem dosada poderá ser a “ chave” para conduzir o tratamento.

Palavras Chaves: Anemia, Insuficiência renal crônica, Insuficiência cardíaca crônica, Síndrome anemia cardiorrenal.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Avaliar a influência da anemia decorrente da doença renal crônica e do seu tratamento em portadores da insuficiência cardíaca.

SECUNDÁRIOS

1. Identificar a influência da anemia sobre morbimortalidade nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca e na piora dos quadros da insuficiência cardíaca e da doença renal crônica.
2. Identificar a prevalência de anemia em portadores de insuficiência cardíaca.
3. Identificar a fisiopatologia da síndrome da anemia cardiorrenal.
4. Avaliar as opções de conduta terapêutica e as perspectivas futuras de terapia.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1) A anemia

A anemia trata-se de um dos mais frequentes sinais encontrados no dia a dia da prática clínica¹. Tal condição é definida como um estado de deficiência de massa eritrocitária e hemoglobina (Hb), que resulta em aporte insuficiente de oxigênio para órgãos e tecidos².

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), define-se a anemia quando a taxa de hemoglobina sanguínea for < 13 g/dl em homens e mulheres na pós-menopausa, e < 12 g/dl em mulheres na pré-menopausa². Entretanto, a Fundação Nacional de Nefrologia Americana define anemia como hemoglobina (Hb) $< 12,5$ g/dl em homens e mulheres na pós menopausa³, enquanto a maioria dos estudos que avaliam a anemia relacionada a insuficiência cardíaca e doença renal crônica, utilizam como ponto de corte Hb < 12 g/dL para homens e mulheres⁴.

A anemia trata-se de um condição que está presente em até 90 % dos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC)⁵. Apesar da anemia poder se apresentar por influência de qualquer condição hematológica e outras causas variadas como doenças que destruam as células vermelhas, perda de sangue por afecções externas ou mesmo falta de componentes essenciais para a síntese do hematócrito (ferro, vitamina B12 e ácido fólico), o principal fator desencadeador especialmente em pacientes em condições mais evoluídas de IRC é a deficiência de Eritropoietina (EPO)².

III.2) Doença renal crônica

Doença renal crônica (DRC) é uma condição na qual o paciente, independente da causa, apresente Taxa de Filtração Glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73m² ou a TFG > 60 mL/min/1,73m² associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso presente há pelo menos 3 meses.

A DRC é estratificada em 5 estágios no qual a condição final é denominada insuficiência renal crônica (IRC) quando o paciente já apresenta um Taxa de Filtração Glomerular (TFG) < 15 ml/min/1,73m²⁶.

No Brasil as doenças de base, diretamente relacionados a DRC são a diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica, não necessariamente nessa ordem, entretanto respondem conjuntamente por mais de 50% das causas que geram a IRC e que encaminham os pacientes para a terapia de diálise.

Pelo fato dos pacientes com IRC apresentarem uma lesão extensa no epitélio renal, a produção de EPO encontra-se bastante comprometida, uma vez que os rins são os principais produtores do hormônio responsável por estimular a síntese eritrocitária na medula. Na ausência de EPO, além da baixa produção de hemácias, pacientes com IRC apresentam também menor meia-vida eritrocitária, decorrente de um pequeno grau de hemólise².

III.3) Insuficiência cardíaca

A condição de anemia acarreta inúmeros sintomas ao paciente como fadiga e dispnéia, entretanto a condição mais preocupante trata-se da maior predisposição a eventos cardiovasculares⁷, com aumento da mortalidade relacionada.⁸

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento⁹.

As alterações encontradas na IC apresentam resposta inadequada do débito cardíaco (DC) e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica⁹. A IC pode ocorrer com DC reduzido ou aumentado, entretanto a redução do DC é o responsável, em sua grande maioria, pela inapropriada perfusão tecidual.

No início da patologia as manifestações clínicas tendem a se apresentar durante grandes esforços físicos e com desenvolver da doença tende a evoluir para surgir aos mínimos esforços e até mesmo durante o repouso⁹.

A apresentação clínica da IC apresenta origem de uma disfunção que pode ser sistólica, diastólica ou em ambas câmaras cardíacas, sendo que nos adultos, em aproximadamente

60% dos casos, encontra-se associada a disfunção ventricular esquerda sistólica e nos outros 40% a disfunção diastólica⁹.

A IC possui uma classificação baseada na intensidade de sintomas desenvolvida pela *New York Heart Association*, que estratifica o paciente em 4 classes:

- Classe I - ausência de sintomas durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais;
- Classe II - sintomas desencadeados por atividades cotidianas;
- Classe III - sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços;
- Classe IV - sintomas em repouso.

Tal classificação possui não apenas um valor prognóstico para o paciente, bem como serve para avaliação de resposta terapêutica e determinação de momento para intervenções mais agudas⁹.

Pelo fato da IC poder apresentar etiologia variada (isquêmica, chagásica, hipertensiva, cardiomiopatia, endócrina, renal, dentre outras.), o diagnóstico de tal patologia depende de um conjunto de métodos, passando pela história clínica e sinais presentes no exame físico, que podem enquadrar o paciente em critérios maiores e menores de Framingham, eletrocardiograma, rx, e como padrão ouro para o diagnóstico o ecocardiograma com *doppler* que avalia não apenas a Fração de Ejeção, bem como discrimina a IC em sistólica ou diastólica⁹.

A IC acomete não apenas o paciente que se encontra afetado, mas também os cofres públicos, uma vez que em 2007, as doenças cardiovasculares representaram a terceira maior causa de internações no SUS, com 1.156.136 hospitalizações, sendo que a IC é a causa mais frequente de internação por doenças cardiovasculares⁹.

A IC e a DRC apresentam como associação o fato de serem doenças severas que acometem uma grande parte da população mundial, além de servirem como patologias bases para o desenvolvimento de ambas, assim como a fisiopatologia dessas estarem permanentemente centradas no eixo neuro-hormonal da renina-angiotensina-aldosterona.

III.4) Síndrome anemia cardiorenal

A associação da IC e da DRC juntamente com a anemia é denominada de Síndrome Anemia Cardiorenal. As três condições formam um círculo vicioso, no qual cada uma delas é capaz de causar ou serem ocasionadas pela outra.

A relação entre anemia e doença cardiovascular encontra-se bem estabelecida e resulta de alterações na estrutura do ventrículo esquerdo e sua função¹⁰. A anemia pode induzir significativa a morbidade cardíaca e é por si próprio um fator de risco independente para complicações cardíacas em paciente com insuficiência renal. É de conhecimento que a DRC é um dos principais problemas de saúde pública, porém, quando associado a insuficiência cardíaca congestiva, as taxas de morbimortalidade tendem a se elevar ainda mais¹¹.

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos a tratamento dialítico, sendo uma taxa aproximada de 40% das hospitalizações e 50% dos óbitos nesses¹². As alterações desencadeadas na estrutura do ventrículo esquerdo proporcionam uma hipertrofia ventricular adaptativa, a qual predispõem a IC, doença isquêmica e morte prematura¹³.

Um estudo de Silverber et al. indicava que quanto pior fosse o quadro da IC do paciente, mais prevalente e severa era o grau de anemia, sendo que nos pacientes que faziam parte do estudo e foram classificados como classe IV segundo a New York Heart Association, 79,1% eram anêmicos¹⁴.

Um nível baixo de hemoglobina tem sido identificado como um fator de risco isolado para insuficiência cardíaca em pacientes que se encontram em diálise¹⁵. Em vários estudos que analisam a relação entre anemia, insuficiência renal e IC, na denominada síndrome anemia cardiorenal, as relações entre anemia e IC permanecem estatisticamente significantes mesmo após análise multivariada, na qual a função renal e a idade também foram consideradas, o que demonstra ainda mais que a anemia é um fator de risco independente para mortalidade por problemas cardíacos¹⁰.

As relações existentes e as complicações desencadeadas pela associação da tríade responsável pela síndrome, apresentam risco iminente para qualquer faixa etária, aumentando expressivamente a morbimortalidade, risco ainda mais acentuado para os

idosos, uma vez que a anemia mostrou-se preditor independente tanto para o desenvolvimento como para a acentuação da insuficiência cardíaca nessa faixa etária¹⁶.

Com tudo isso, o tratamento da anemia é recomendado para todos os pacientes com DRC por já ter sido demonstrado os efeitos benéficos sobre o estado cardiovascular. Entretanto, os estudos devem se aprofundar buscando eliminar qualquer dúvida que exista sobre o tema, uma vez que as condições que originam a situação estão cada vez mais presentes na sociedade moderna, devido os novos hábitos de vida adquiridos pela população e assim resultam em um maior gasto financeiro e aumento do número de morbimortalidade.

IV. INTRODUÇÃO

A anemia trata-se de um dos mais frequentes sinais encontrados no dia a dia da prática clínica¹. Tal condição é definida como um estado de deficiência de massa eritrocitária e hemoglobina, que resulta em aporte insuficiente de oxigênio para órgãos e tecidos².

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), define-se a anemia quando a taxa de hemoglobina sanguínea for < 13 g/dl em homens e mulheres na pós-menopausa, e < 12 g/dl em mulheres na pré-menopausa². Entretanto, a Fundação Nacional de Nefrologia Americana define anemia como hemoglobina (Hb) $< 12,5$ g/dl em homens e mulheres na pós menopausa³, enquanto a maioria dos estudos que avaliam a anemia relacionada à insuficiência cardíaca e doença renal crônica, utilizam como ponto de corte Hb < 12 g/dL para homens e mulheres⁴.

A doença renal crônica (DRC) é uma condição na qual o paciente, independente da causa, apresente taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73m² ou a TFG > 60 mL/min/1,73m² associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso presente há pelo menos 3 meses⁶.

A DRC é estratificada em cinco estágios no qual a condição final é denominada IRC quando o paciente já apresenta uma TFG < 15 ml/min/1,73m²⁶.

No Brasil as doenças de base, diretamente relacionados a DRC são a diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica, não necessariamente nessa ordem, entretanto respondem conjuntamente por mais de 50 % das causas que geram a IRC e que encaminham os pacientes para a terapia de diálise⁶.

A insuficiência cardíaca (IC) trata-se de uma complexa síndrome clínica com repercussões sistêmicas definida por uma disfunção cardíaca responsável por um suprimento sanguíneo ineficaz, para as necessidades tissulares, na presença de retorno venoso normal ou realiza-lo apenas associado há elevadas pressões de enchimento⁹.

Baseado na intensidade dos sintomas, a IC tem sido classificado em quatro estágios, propostos pela New York Heart Association, sendo esses⁹:

Classe I - ausência de sintomas (dispnéia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais;

Classe II - sintomas desencadeados por atividades cotidianas;

Classe III - sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços;

Classe IV - sintomas em repouso.

Segunda a Sociedade Brasileira de Cardiologia, outra classificação baseada na progressão da IC serve para uma compreensão da evolução da doença de base, para a identificação de pacientes com indicação de intervenções predominantemente preventivas (estágios A e B), terapêuticas (estágios C) ou seleção de pacientes para procedimentos especializados e cuidados paliativos, sendo os seguintes estágios:⁹

Estágio A - Inclui pacientes sob risco de desenvolver insuficiência cardíaca, mas ainda sem doença estrutural perceptível e sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca.

Estágio B - Pacientes que adquiriram lesão estrutural cardíaca, mas ainda sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca.

Estágio C - Pacientes com lesão estrutural cardíaca e sintomas atuais ou progressos de insuficiência cardíaca.

Estágio D - Pacientes com sintomas refratários ao tratamento convencional, e que requerem intervenções especializadas ou cuidados paliativos.

Pelo fato da IC poder apresentar etiologia variada (isquêmica, chagásica, hipertensiva, cardiomiopatia, endócrina, renal, dentre outras.), o diagnóstico de tal patologia depende de um conjunto de métodos, passando pela história clínica e sinais presentes no exame físico, que podem enquadrar o paciente em critérios maiores e menores de Framingham, eletrocardiograma, rx, e como padrão ouro para o diagnóstico o ecocardiograma com doppler que avalia não apenas a fração de ejeção (FE), bem como discrimina a IC em sistólica ou diastólica⁹.

A IC acomete não apenas o paciente que se encontra afetado, mas também os cofres públicos, uma vez que em 2007, as doenças cardiovasculares representaram a terceira maior causa de internações no SUS, com 1.156.136 hospitalizações, sendo que a IC é a causa mais frequente de internação por doença cardiovasculares⁹.

A IC e a DRC apresentam como associação o fato de serem doenças severas que acometem uma grande parte da população mundial, além de servirem como patologias bases para o desenvolvimento de ambas, assim como a fisiopatologia dessas estarem

permanentemente centradas no eixo neuro-hormonal da renina angiotensina aldosterona (RAA).

A associação da IC e da DRC juntamente com a anemia é denominada de síndrome da anemia cardiorenal. As três condições formam um ciclo vicioso, no qual cada uma delas é capaz de causar ou serem originadas pela outra. A relação entre anemia e doença cardiovascular encontra-se bem estabelecida e resulta de alterações na estrutura do ventrículo esquerdo e sua função¹⁰. A anemia pode induzir significativa a morbidade cardíaca e é por si próprio um fator de risco independente para complicações cardíacas em paciente com insuficiência renal¹⁰.

Já é de conhecimento que a doença renal crônica é um dos principais problemas de saúde pública. Porém, quando associado a insuficiência cardíaca congestiva, as taxas de morbi-mortalidade tendem a se elevar ainda mais¹¹.

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos a tratamento dialítico, sendo uma taxa aproximada de 40% das hospitalizações e 50% dos óbitos nesses¹². As alterações desencadeadas na estrutura do ventrículo esquerdo proporcionam uma hipertrofia ventricular adaptativa, a qual predispõem a IC, doença isquêmica e morte prematura¹³.

Um estudo de Silverber et al., indicou que quanto mais grave for o quadro da IC do paciente, mais prevalente e severa era o grau de anemia, sendo que nos pacientes que faziam parte do estudo e foram classificados como classe IV segundo a New York Heart Association, 79,1% eram anêmicos¹⁴.

Um nível baixo de hemoglobina tem sido identificado como um fator de risco isolado para IC em pacientes que se encontram em diálise¹⁵. Em inúmeros estudos que analisam a relação entre anemia, insuficiência renal e IC, na denominada síndrome anemia cardiorenal as relações entre anemia e IC permanecem estatisticamente significantes mesmo após análise multivariada, na qual a função renal e a idade também foram consideradas, o que demonstra ainda mais que a anemia é um fator de risco independente para mortalidade por problemas cardíacos¹⁰.

As relações existentes e as complicações desencadeadas pela associação da tríade responsável pela síndrome, apresentam risco iminente para qualquer faixa etária, aumentando expressivamente a morbimortalidade, risco ainda mais acentuado para os idosos, uma vez que a anemia mostrou-se preditor independente tanto para o desenvolvimento como para a acentuação da insuficiência cardíaca nessa faixa etária¹⁶.

Frente às situações apresentadas acima, o presente estudo teve como objetivo avaliar a influência da anemia decorrente da doença renal crônica em portadores da insuficiência

cardíaca, tendo como ênfase três pontos principais; a influência da anemia sobre morbimortalidade nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca, a prevalência de anemia e doença renal crônica em portadores de insuficiência cardíaca e as opções de conduta terapêutica e as perspectivas futuras de terapia para a síndrome cardiorrenal.

V. METODOLOGIA

IV.1) Elegibilidade dos estudos para serem incluídos na revisão sistemática.

Os artigos analisados na seguinte revisão bibliográfica sistematizada foram publicados entre janeiro de 2000 e janeiro de 2013, sendo considerados artigos elegíveis apenas os que forem publicados nos idiomas português e inglês. Foram eleitos para análise artigos que apresentam como tipo de desenho de estudo os seguintes modelos: Revisão Sistemática com e sem Metanálise e Artigos Originais. Foram excluídos artigos que avaliassem a síndrome anemia cardiorenal por complicações de base aguda (Síndrome cardiorenal tipo 1 e síndrome renocárdica tipo 3) e artigos não resgatados na base de dados.

IV.2) Base de dados.

Os artigos analisados na presente revisão bibliográfica sistematizada foram coletados da base de dados do PUBMED.

IV.3) Estratégias usadas para pesquisa na literatura.

A estratégia utilizada para pesquisa na literatura é baseada no PPR (problema, preditor e resultado). A pesquisa foi realizada na base de dados do PUBMED utilizando as seguintes palavras com os respectivos termos booleanos: cardiorenal syndrome “and” anemia “and” chronic kidney disease “and” chronic heart failure

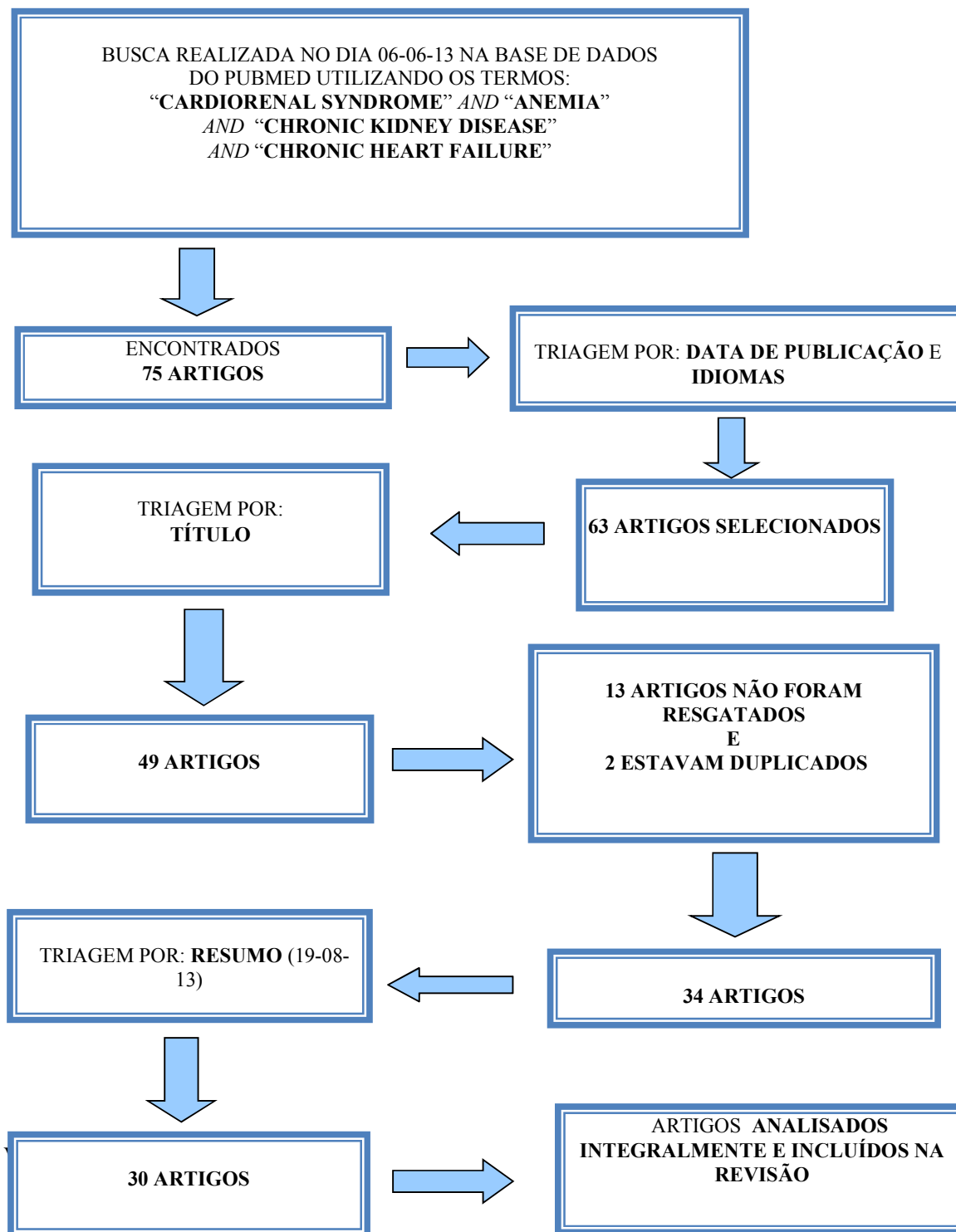
IV.4) Processo de seleção dos estudos para a revisão sistemática

Após a pesquisa nos bancos de dados os artigos foram triados por dois analisadores por meio de título, idioma e ano de publicação, sendo que os artigos triados que estavam em concordância continuaram a ser avaliados e os discordantes foram ré-avaliados por um terceiro analisador para decisão final de utilização ou não. Os artigos selecionados na primeira etapa submeteram-se a avaliação por resumo e posteriormente por leitura integral. Na primeira busca realizada nos bancos de dados, utilizando os termos booleanos supracitados, foram encontrados 75 artigos que após triagem por idioma e ano de publicação o N reduziu para 63. A triagem por título reduziu o N de artigos anterior para 49, sendo que desses 13 artigos não foram resgatados, pois não estavam disponíveis no banco do CAPES-PERÍODICOS e 2 deles encontravam-se duplicados, resultando assim em um total de 34 artigos. A triagem por resumo e leitura integral reduziu o N final para 30 artigos. A coleta e

análise dos artigos ocorreu no período de 06-06-13 até o dia 19-08-13, quando se definiu o N final que foi incluído no estudo.

VI. RESULTADOS

FLUXOGRAMA 1. Descrição da busca de dados



Foram encontrados para essa revisão sistemática, após o processo de triagem, 30 artigos, sendo que todos foram obtidos da base de dados do PubMed. Dos artigos

encontrados, um artigo é de origem turca, um de origem francesa, seis de origem norte americana, três de origem holandesa, um de origem australiana, um de origem hispânica, três de origem japonesa, dois de origem canadense, um de origem italiana, dois de origem brasileira, seis de origem israelense, um estudo de associação entre Itália, Holanda, EUA, dois estudos de associação entre Itália e Israel. Todos os estudos utilizados nessa revisão sistematizada foram escritos na língua inglesa exceto um, o qual foi escrito em português.

O acesso aos artigos foi possível pela distribuição on-line via portal CAPES-PERÍODICOS disponível por meio da rede da Universidade Federal da Bahia e Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Dos 30 artigos, foram encontrados 24 revisões sistemáticas e 6 estudos de ação observacional/intervenção. A distribuição de acordo com o ano de publicação ocorreu da seguinte maneira:

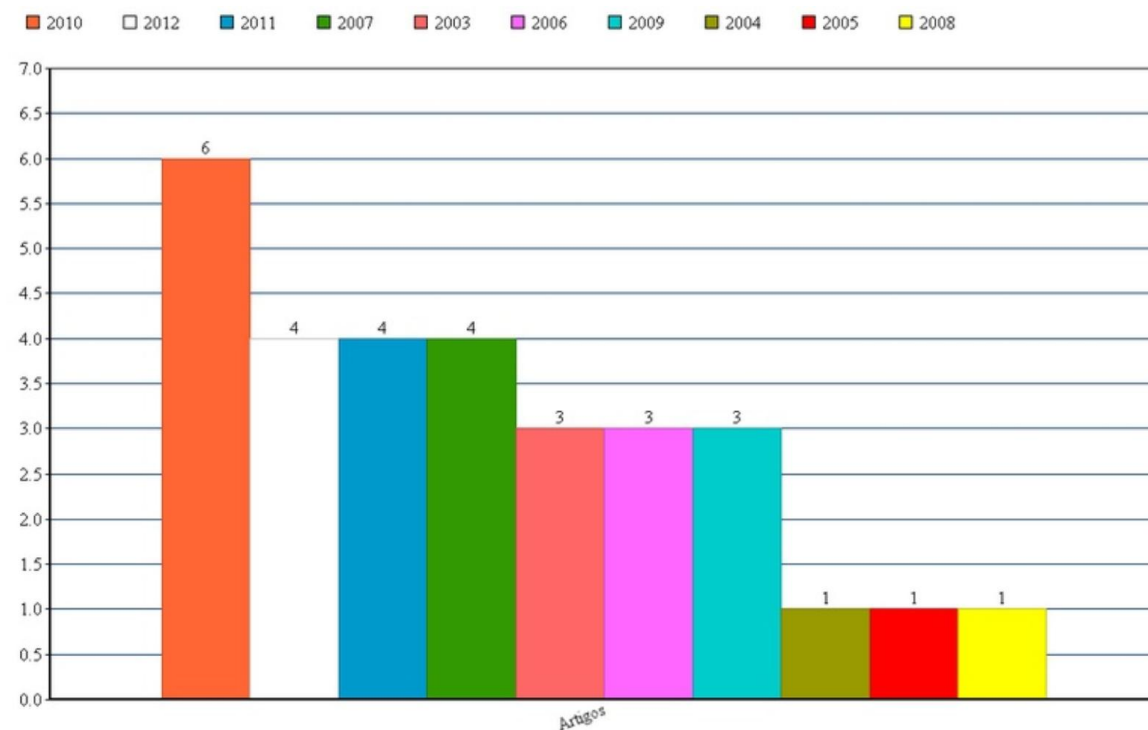


Gráfico 1. Distribuição dos artigos analisados por ano de publicação.

VI.1. Epidemiologia e prognóstico

Em média a anemia é presente em 40% dos portadores de insuficiência cardíaca, sendo que essa condição é mais severa nos indivíduos mais idosos, com falência cardíaca mais acentuada, nos indivíduos com insuficiência renal e naqueles que encontram-se hospitalizados¹⁷. Pacientes que apresentam insuficiência cardíaca crônica (ICC) associada à anemia apresentam um risco maior de internação/re-internação e mortalidade quando comparada aos pacientes que não apresentam redução dos eritrócitos¹⁷, bem como, os indivíduos norte-americanos que apresentam ICC geram um custo anual de aproximadamente 40 bilhões de dólares^{18,19}. Aproximadamente 2% da população mundial possuem ICC, valor que se eleva para 5% quando a faixa etária encontra-se acima dos 65 anos e cresce para 10% naqueles acima dos 80 anos. O estudo de Wisniacki et al.²⁰, referido por Silverberg²¹ corrobora com a literatura mundial, em que apresenta uma taxa de 49,8% de pacientes com ICC que apresentavam associadamente a anemia, sendo que desse total, 65,9% encontravam-se na classe funcional IV.

Tanto a insuficiência cardíaca quanto a insuficiência renal podem ser responsáveis pela origem do outro ou ainda acentuar a condição, somando-se a essas condições a presença da anemia que pode ser originada tanto por conta da insuficiência renal quanto da cardíaca²². Segundo Avorn et al.²³ citado por Silverberg²², 64% dos pacientes que eram encaminhados para o nefrologista com indicação de diálise, apresentavam ICC. Silverberg²⁴ referenciado em outro estudo de Silverberg²² demonstrou em um tratamento de 151 pacientes que possuíam DRC que foram encaminhado para o tratamento da anemia, que apenas 25 pacientes não apresentavam ICC, sendo que destes pacientes 85,7% apresentavam doença coronariana e 81% possuíam disfunção sistólica ventricular esquerda. A associação de doença renal e IC agem sinergicamente para acentuar a disfunção renal e anemia, sendo que o risco de morte e de iniciar a diálise aumentam de 50-100 vezes quando comparado a essas condições isoladas²².

Gilbertson et al.²⁵, citado por Silverberg²⁶, demonstraram por meio de avaliação de 1.1 milhões de pacientes idosos que o risco de morte ou iniciar terapia dialítica em 2 anos, quando esses apresentavam anemia, ICC ou DRC isoladamente, era de 50-100 vezes maior quando comparado a indivíduos que não apresentam nenhuma condição, enquanto que a associação das três condições foi responsável por um aumento de até 300%²⁶.

VI.2. Fisiopatologia da síndrome cardiorenal

Os estudos de Mitchell JE et al.²⁷, Anand IS et al.²⁸ e Palazzuoli A²⁹, citados em Reinglas et al.³⁰ afirmaram que muitas propostas tem demonstrado a alta prevalência da anemia em pacientes com ICC e sua influência, sendo que a anemia pode ser decorrente do: aumento das citocinas pró inflamatórias comumente vistas na ICC, sangramento gastrointestinal pelo uso concomitante de ácido acetil salicílico (AAS), inibição de eritropoetina (EPO) pelo uso de inibidores da enzima conversora de angiotensinogênio (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensinogênio (BRA), relativa redução e resistência de EPO, deficiência nutricional de ferro, folato e B12 e hemodiluição. A anemia resultante da doença renal é causada predominantemente por redução dos níveis de EPO, entretanto existem outras causas como: resistência e deficiência de EPO, redução da expressão dos receptores de EPO, comprometimento das vias de sinalização intracelular de transdução de EPO, elevados níveis de citocinas, deficiência nutricional, retenção de eritrócitos na maquina de diálise e drogas³¹.

A fisiopatologia da síndrome cardiorenal é muito bem apresentada em Nohria et al.³², citado em Nitta et al.³³, em que o processo envolve fatores hemodinâmicos como, pressão intrarrenal, pressão de perfusão transrenal e fatores neuro-hormonais, tais como ativação dos sistema nervoso simpático e do eixo renina-angiotensina-aldosterona, a ação em conjunto de vasopressina, endotelina, prostaglandinas, peptídio natriurético, o desbalanço entre o óxido nítrico (ON) e agentes oxidantes e estado inflamatório (Figura 1), sendo que citocinas incluindo IL-1, IL-6 e TNF tem sido sugeridas como marcadores patogênicos e precoces na síndrome cardiorenal³⁴.

A síndrome cardiorenal é consequência da intrínseca relação entre anemia, DRC e ICC, em que cada uma dessas pode ser complicação ou responsável por desencadear a outra, formando assim um ciclo vicioso. A anemia desencadeia hipóxia tecidual e vasodilatação periférica, que promovem aumento da resposta simpática, a qual leva à taquicardia, aumento do volume corrente, vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo renal e, finalmente, à retenção de sal e água, bem como o fluxo sanguíneo renal reduzido promove a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e liberação de hormônio anti-diurético (ADH), acentuando assim a retenção hidrossalina¹⁰ (Figura 2).

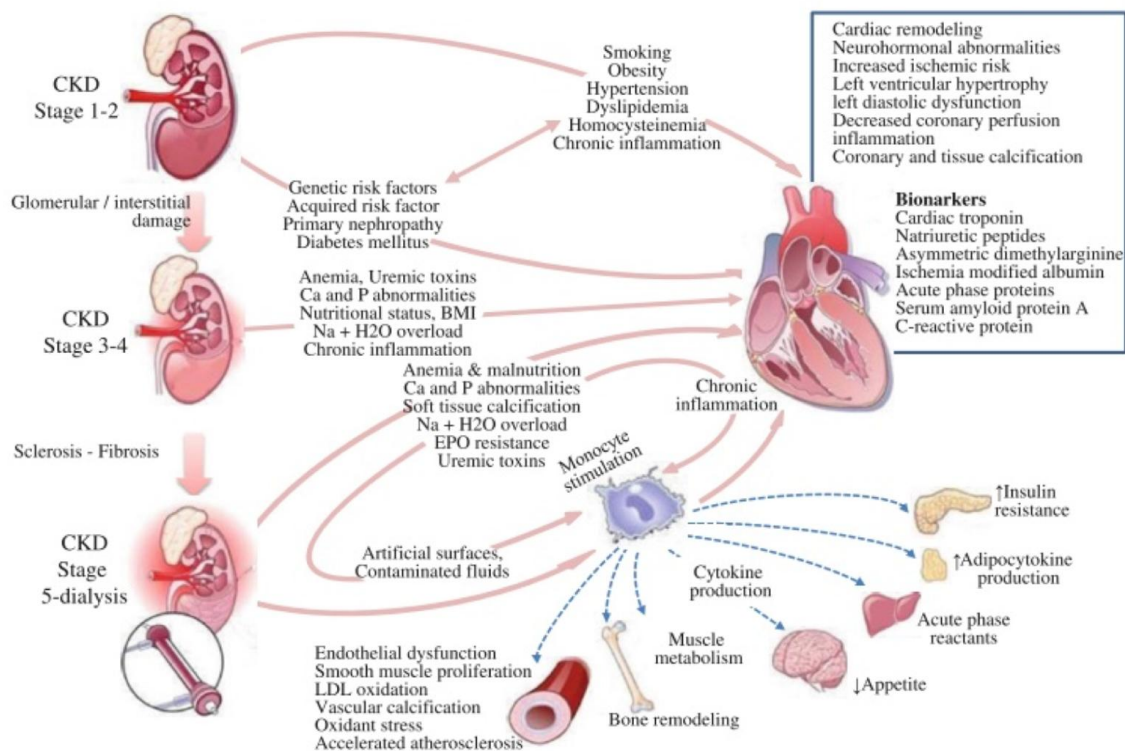


Figura 1. Imagem retirada de Nitta et al.³³, citada de McCullough et al.³⁵.

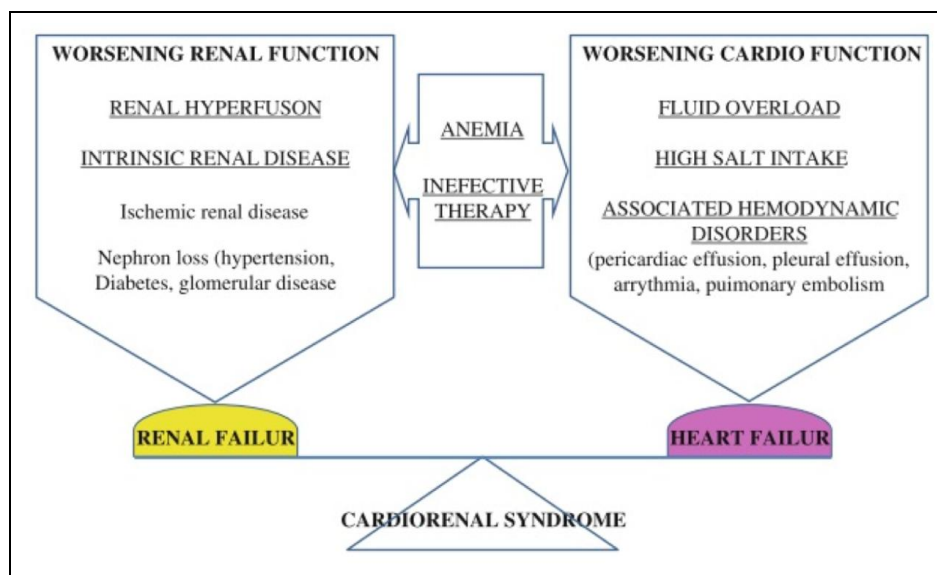


Figura 2. Imagem retirada de Nitta et al.³³, citada de de Longhini C³⁶.

A etiologia da anemia em pacientes com síndrome cardiorrenal é bastante complexa e envolve desde o aumento de citocinas plasmáticas (ex: TNF- α), hemodiluição, mal nutrição em estados avançados de ICC e até mesmo o uso de IECA³⁷, como supracitado.

Longhini C, Molino C, Fabbian F reforçaram que a diminuição da perfusão renal é frequentemente uma consequência de mudanças hemodinâmicas associada ao tratamento da ICC (figura 2) e com a mesma³⁸. A ativação neurohormonal possui papel decisivo, segundo Brewster UC citado por Longhini C, Molino C, Fabbian F³⁸, promovendo retenção de fluido, aumento da pressão venosa central, vasoconstrição, aumento da sobrecarga e redução da FE, que afetam tanto a função cardíaca quanto renal e por isso influenciando diretamente na cadeia da síndrome cardiorrenal³⁹.

Os estudos de Epstein Bj et al.⁴⁰ e de Sanchez V et al.⁴¹ referidos por Longhini et al., foram importantes para demonstrar que a síndrome da anemia cardiorrenal não é consequência exclusiva da ação do sistema neurohormonal, ao apresentarem que anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), ciclosporina, IECA e BRA II podem reduzir a função renal e assim iniciar o ciclo da síndrome. A ativação do SRAA desencadeia hipóxia renal, vasoconstrição, hipertensão intra glomerular, glomerulosclerose, fibrose túbulo intersticial e proteinúria²², de modo que o sistema neurohormonal age como a chave da síndrome cardiorrenal, entretanto o balanço entre espécies reativas de oxigênio e ON, estado inflamatório e a presença da anemia também influenciam diretamente no prognóstico do paciente³⁶.

VI.3. Anemia, insuficiência cardíaca e função renal

Uma importante relação entre resistência ao tratamento da ICC e piora funcional na classificação NYHA com relação a presença de anemia em portadores de ICC foi demonstrado no estudo *“The use of subcutaneous erythropoetin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations”* o qual demonstrou que os pacientes que possuíam valores de Hb mais reduzidos comparados aos outros pacientes, tanto acentuavam uma resistência ao tratamento com doses habituais para ICC quanto tendiam a piorar na classificação do NYHA²⁶.

A atividade hematopoiética em ratos que haviam tido ICC induzida, encontrava-se marcadamente reduzida nos estudos de Silverberg²¹. Houve uma redução significativa na capacidade de proliferação dos precursores de células vermelhas na medula óssea e aumento da apoptose destas células, o que pode ter resultado de um aumento na expressão de TNF- α ²¹. Os estudos de Foley et al.^{42,43}, citados em Silverberg²¹ já apresentavam uma avaliação de 433 pacientes que iniciaram a terapia de diálise e que destes, 31% apresentavam ICC, 19% quadros de angina e 14% doença arterial coronariana, além disso o exame de

ecocardiograma demonstrava hipertrofia do ventrículo esquerdo em 74% dos pacientes, no estudo do ano de 1996 do mesmo autor, bem como a queda de 1g/dL de Hb aumentava o risco de dilatação do ventrículo esquerdo em 42%.

Reinglas et al.³⁰ apresentam informação baseada em uma revisão, em que não existe uma definição quanto ao nível ideal para se manter a Hb, sendo os estudos de ICC com valores mais elevados 12-14,5 g/dL, enquanto os estudos renais apontam valores menores na faixa de 10-12 g/dL. O nível de Hb varia a depender do estágio de doença renal, classe funcional de NYHA e tipo de síndrome cardiorrenal o que torna difícil uma determinação exata³⁰.

O estudo Framighan ICC (1987) referia a anemia como fator de risco independente para a produção de ICC⁴⁴. O estudo de Felker GM et al.⁴⁵ referido em Palazzuoli⁴⁴ apresentou a relação da anemia com a ICC, ao demonstrar que a média de Hb caiu de 13,7 g/dL nas classes funcionais I da NYHA para 10,9 g/dL nos pacientes que se encontravam em estágios graves de ICC, na classe funcional IV da NYHA, sendo que a prevalência de Hb <12 g/dL aumentava a medida que se alcançavam estágios mais avançados da classe funcional da NYHA. A anemia em pacientes em estágio final de DRC são associados com uma variedade de efeitos cardíacos adversos, incluindo hipertrofia do ventrículo esquerdo, dilatação ventrículo esquerdo e ICC⁴⁵.

A anemia observada em indivíduos que se encontram em DRC não é desencadeada exclusivamente pela baixa de EPO, mas também pelo altos níveis de citocinas, principalmente TNF-a e também devido a hemodiluição desencadeada pela retenção de água e sal, como referido no tópico de fisiopatologia^{10,46}. O nível plasmático de EPO elevado em pacientes com ICC é associado com piora do quadro independente dos valores de Hb, sendo que deve existir algum grau de resistência a produção de EPO, pois os valores da eritropoetina encontram-se levemente aumentados quando comparados em indivíduos anêmicos sem ICC⁴⁴.

A metanálise de McClellan WM⁴⁷ citado por Sandhu et al.⁴⁸, composta por 16 estudos encontrou que 63% de 80.098 pacientes com ICC apresentavam algum grau de complicação renal associada, sendo que 29% apresentavam severa doença renal crônica⁴⁸. A ICC não é apenas a mais comum doença cardiovascular vista nos pacientes em estágio final de DRC, mas sim, cerca de dois terços dos pacientes de diálise desenvolvem ICC dentro de três anos⁴⁹.

A associação de anemia, doença renal crônica e insuficiência cardíaca aumentou a probabilidade de morte para seis vezes, em uma população de MEDICARE, enquanto que a anemia isoladamente aumentou a probabilidade de morte para quase duas vezes, quando

comparado a ausência de qualquer comorbidade⁵⁰(Figura 3). Kosiborod M⁵¹ citado por Silveberg²⁶ demonstrou que anemia é associada ao aumento da mortalidade, hospitalização e rehospitalizações em pacientes com ICC, sendo um fator de risco independente para a mortalidade.

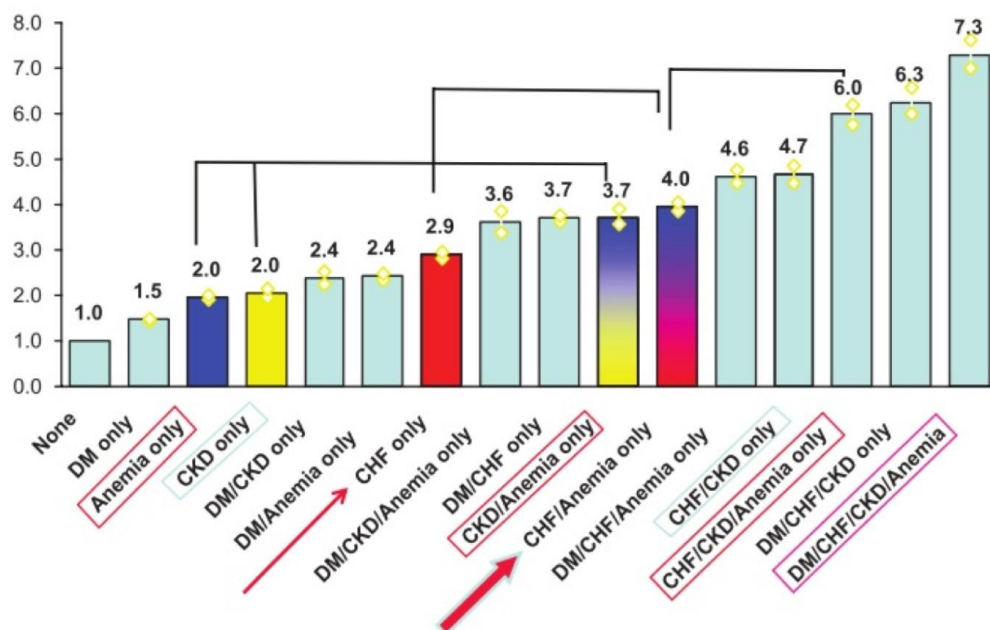


Figura 3. Imagem retirada de Sandhu et al.⁴⁸, citada de Collins AJ⁵⁰.

VI.4. Anemia e influência sobre morbimortalidade

Wexler et al. relataram que pacientes com ICC que desenvolvem anemia por DRC, apresentam inúmeras anormalidades como desregulação no fornecimento de oxigênio e miócitos, falha na vasodilatação das coronárias, aumento da atividade simpática e alteração no mecanismo de contração, eventos que predispõem para um prognóstico devastador nas coronárias⁵².

Mesmo com a maior parte dos estudos apontando para influência da anemia sobre os pacientes com ICC, dados apontam que os piores prognósticos dos pacientes com ICC podem encontrar-se relacionado com a carência de ferro, de modo que a deficiência desse pode ser um indicador de pior prognóstico mais forte do que a anemia⁵³. A influência da deficiência de ferro total em indivíduos que apresentavam a ICC anêmicos ou não anêmicos, foi avaliada por meio de um estudo observacional prospectivo com 546 pacientes por um período médio de 731± 350 dias, sendo que pacientes com insuficiência renal grave foram excluídos. A média da TFG dos pacientes foi de 80,5 mL/min/1.73 m², a deficiência de ferro

foi definida como uma ferritina < 100 ug/L ou $100-300$ ug/L, com saturação de transferrina (TSAT%) < 20 % , a prevalência de deficiência de ferro foi de $37 \pm 4\%$ para toda a população, sendo de $32 \pm 4\%$ nos não anêmicos e $57 \pm 10\%$ nos anêmicos (anemia foi definida como uma Hb < 12 g / dL em mulheres e < 13 g / dL em homens). Mesmo em pessoas com insuficiência cardíaca leve a julgar pela classificação da NYHA I e II , a frequência de deficiência de ferro não caiu abaixo de 30 %. Em modelos univariados , a taxa de sobrevida em 3 anos foi de 59% no grupo com deficiência de ferro e 71% no grupo sem deficiência (P = $0,0006$). Na análise multivariada , a deficiência de ferro foi considerado um preditor independente de mortalidade por qualquer causa após o ajuste para fatores de confusão, incluindo anemia e gravidade da ICC⁵³.

O estudo SOLVD (Study of Left Ventricular Dysfunction) citado por Silverberg²¹ envolveu 6.563 pacientes com disfunção ventricular esquerda, com ou sem ICC, e demonstrou que as taxas de sobrevivência são maiores em pacientes com um nível de hematócrito de 40% ou mais, com taxas progressivamente mais pobres de sobrevida em pacientes com menor hematócrito. Neste mesmo período o estudo de Horwich et al.⁵⁴ referido por Silverbg²¹ demonstrou que a redução de Hb era um preditor independente de mortalidade em um estudo de 1061 pacientes ambulatoriais com ICC avançada e em 665 pacientes hospitalizados com ICC. O risco relativo de morte em pacientes diagnosticados com ICC após 2 anos foi aumentada por um fator de 1,6 em pacientes anêmicos com insuficiência cardíaca que também tiveram DRC⁵⁵, enquanto que a redução de 1 g/dL no hematócrito foi associado com aumento de $2,7\%$ na mortalidade após um seguimento de 33 meses⁵⁸, que corrobora com Horwich et al que relatou em uma revisão com 1061 pacientes classe funcional III e IV da NYHA e FE $< 40\%$, um aumento dos eventos adversos quando existia uma associação com anemia, sendo os pacientes em quartis de hemoglobina mais baixos (<12.3 g/dL), mais propensos a ter classe IV da NYHA (p = $0,0001$) e o aumento da sobrevida foi observado no maior quartil (>14.8 g/dL) de hemoglobina⁵⁴.

Ainda acentuando a importância da anemia sobre o prognóstico dos pacientes com ICC, no cenário nacional o estudo de Silva et al.⁵⁶ corrobora com a maior parte da literatura mundial. O estudo retrospectivo realizado em um hospital terciário do Nordeste brasileiro, que analisou 174 pacientes divididos inicialmente em 2 grupos, sendo 156 sobreviventes e 18 não sobreviventes. A média de idade foi de 63 ± 17 anos, $64,5\%$ dos pacientes eram do sexo masculino, com média de Hb de $12,1 \pm 2,4$ g/dL. A anemia (Hb < 12 g/dL) foi observada em 45% dos casos, a média de creatinina sérica foi de $1,31 \pm 0,85$ mg/dL e a falência renal foi encontrada em 82% dos pacientes. A média de FE foi de $43,9 \pm 16,6\%$, hipertensão arterial foi encontrada em 62% , diabetes em 30% e 59% dos pacientes

apresentavam histórico de tabagismo. A maior parte dos pacientes encontravam-se na classe funcional III e IV do NYHA. A principal causa etiológica da ICC foi miocardiopatia dilatada (62,7%), seguido de valvopatia (14,4%), isquemia miocárdica (13,7%), cor pulmonale (3,3%) e miocardiopatia hipertensiva (2,6%). A média de permanência no hospital foi de $14,7 \pm 21,5$ dias. Tanto a média de creatinina sérica quanto a FE apresentaram significância estatística entre o grupo de sobreviventes e não sobreviventes. A análise dos pacientes quanto a presença de anemia demonstrou aumento da mortalidade nesses pacientes anêmicos 12,4% vs 8,3%, entretanto não houve significância estatística ($p=0,31$). Em uma segunda etapa os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o nível da Hb, sendo < 10 g/dL, $10-12$ g/dL e > 12 g/dL, a média de FE encontrada respectivamente no grupo de menor nível e maior nível de Hb foram $54 \pm 16\%$ e $41,8 \pm 15,9\%$, ($p= 0,029$), a maioria dos pacientes apresentavam FE $< 55\%$ ($p=0,005$). O tempo de permanência no hospital dos pacientes com Hb < 10 g/dL foi significativamente longo ($p=0,001$). A análise de regressão de logística demonstrou que o aumento da creatinina sérica foi um fator de risco para morte com significância estatística (OR= 1,59, 95% CI = 1,074–2,363, $p= 0,021$), tal como aumento da FE foi um fator protetor (OR= 0,904, 95% CI = 0,845–0,973, $p= 0,007$)⁵⁶.

No estudo de Sales⁵⁷ citado em Silva⁵⁶ incluindo 142 pacientes brasileiros com ICC classe III e IV, foi encontrada um prevalência de 62% para anemia, o que corrobora com o estudo de Silverberg⁵⁸, o qual demonstrava a relação de piora da classe funcional da NYHA com relação a piora dos níveis de Hb.

O estudo de Silva⁵⁶ associa-se ao estudo de O'Meara L⁵⁹, pelo fato contraditório dos pacientes com menor nível de Hb apresentarem maior FE, evento contraditório com a literatura internacional e que ainda permanece sem explicação. O estudo de Sales citado em Silva⁵⁶ demonstrou que a anemia foi associada com aumento da mortalidade intra hospitalar, independente da idade, creatinina sérica e sódio, presença de disfunção sistólica e uso prévio de AAS e IECA⁵⁷.

O estudo PRAISE avaliou 1130 pacientes de modo prospectivo e multicêntrico, sendo que esses apresentavam FE $< 30\%$, classe funcional da NYHA III ou IV e linha de base hematócrito (Hct) para o resultado mais importante, sendo que a anemia foi apontada como preditor independente para mortalidade em pacientes com severa ICC. Pacientes com Hct de 25,4% até 37,5%, apresentaram piores índices para mortalidade, e a cada 1 % de diminuição no hematócrito associava-se um risco 11% mais elevado de mortalidade⁶⁰.

A metanálise de Groenveld et al. realizada com 34 estudos que descreveram pacientes com ICC e anemia, identificou 153.180 pacientes com ICC dos quais 37,2%

estavam anêmicos⁶¹. Após um seguimento mínimo de 6 meses, 46,8% dos pacientes anêmicos haviam morrido em comparação com 29,5% dos pacientes não-anêmicos. O risco de mortalidade bruta de anemia apresentou uma *odds ratio* de 1,96 (IC 95% 1,74-2,21, $p < 0,001$). Os valores de Hb de base mais baixos foram associados com o aumento das taxas brutas de mortalidade ($r = -0,396$, $p < 0,025$). Taxas de risco ajustadas apresentaram um aumento do risco ajustado para anemia (hazard ratio 1,46, 95% IC 1,26-1,69, $p = 0,001$). A análise de subgrupo mostraram não haver diferença significativa entre o risco de mortalidade de anemia na insuficiência cardíaca diastólica ou sistólica⁶¹.

A metanálise de Silverberg¹⁴ citada em Miranda et al.¹⁰, analisou 44 estudos em que a relação de anemia, gravidade de ICC, hospitalização e mortalidade foram exploradas, sendo que dos 17 estudos que analisavam a relação entre grau de ICC e da anemia, 13 desses (76,5%) revelaram que a presença de anemia era associada com piora da classe funcional da NYHA, dos 29 estudos que analisaram a relação de mortalidade e ICC, 28 estudos, ou seja, 96,6% demonstraram associação significativa entre anemia e altas taxas de mortalidade, sendo mantido a relação estatística após análise multivariada, em que a função renal e idade foram consideradas, ou seja apontavam que anemia é um fator de risco independente para mortalidade. Van der Meer P et al. examinaram 74 pacientes caucasianos retrospectivamente com leve a avançada ICC, sendo que durante o seguimento por três anos, 24% dos pacientes apresentaram anemia e aumento plasmático de EPO que foram relacionado com aumento da mortalidade, independente do valor de Hb⁶².

Silverberg et al.¹³ e Bansal et al.⁶³ apresentados em Palazzuoli⁴⁴ descreveram que a anemia é associada com piora do status cardíaco, mais severa disfunção sistólica e diastólica, níveis elevados de peptídeo natriurético cerebral, aumento do volume plasmático e celular, piora da qualidade de vida e aumento dos custos médicos. Bansal et al. também descreveram que a anemia é associada com uma mais rápida progressão da doença renal em pacientes com ICC, sendo que o nível de DRC influencia também no risco⁶³.

Uma coorte analisou 1.136.201 pacientes, a qual foi dividida em dois grupos, com o intuito de decifrar se a anemia foi um fator de risco independente. A aplicação de ajustes para comorbidades relativas a cada doença (ICC e DRC) foi utilizada no intuito de excluir os possíveis vieses. Os pacientes com DRC e também com ICC foram 3,3 vezes mais propensos a morrer em comparação com a população de referência, além disso, eles mostraram que houve 4 vezes mais a probabilidade de morte, se um paciente apresentou anemia, doença renal crônica e insuficiência cardíaca⁶⁴.

O estudo de Kimura et al.⁶⁵ avaliou 711 pacientes durante uma média de 791 ± 597 dias, durante 1 de janeiro de 2000 até 31 de dezembro de 2004. Os pacientes foram alocados

em quatro grupos de acordo a TFG pela fórmula da *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), sendo o grupo grupo I (90 ml/min/1.73 m ou mais), grupo II (60–89 ml/min/1.73 m), grupo III (30–59 ml/min/1.73 m), e grupo IV (30 ml/min/1.73 m ou menos). Os pacientes ainda foram divididos de acordo a taxa de Hb, sendo o de não anêmicos (Hb > ou = 12g/dL) e anêmico (Hb < 12g/dL). Ao se avaliar percebeu que quanto menor a taxa de filtração, mais avançado era a idade dos pacientes, o grupo com boa função renal (grupo I e II) apresentava altas taxa de cardiomiopatia dilatada em comparação aos outros grupos (p=0,027), enquanto que a doença cardíaca isquêmica aumentou em paralelo com a queda da função renal (p<0,0001). O valor da Hb reduziu com a piora da função renal, assim como, os valores de peptídio natriurético se elevaram com deterioração da função renal, sendo que no grupo IV os valores foram duas vezes mais elevados que no grupo I. O número de pacientes que morreram durante a realização do estudo foi maior no grupo IV (31 casos, sendo 22 de ICC) do que no grupo I (6 casos, sendo 5 de ICC), no grupo relacionado a presença ou ausência de anemia, os resultados foram mais pobres no grupo anêmico (p<0,0001), o nível de Hb < 12g/dL foi detectado como um preditor de mortalidade (hazard ratio 1,662 e p=0,004). No presente estudo, o risco de morte foi calculado quando o paciente não apresentava nem DRC nem anemia e foi definido com odds ratio = 1, enquanto quando o paciente possuía DRC isoladamente foi 1,84 (IC de 95% - 1,13-2,99) e se existisse DRC e anemia a odds foi de 3,88 (IC de 95% - 2,38-6,31)⁶⁵.

VI.5. Tratamento da anemia e suas consequências

O tratamento de 26 pacientes que se apresentavam na classe IV do NYHA refratários ao tratamento para ICC, foi realizado por meio de administração de EPO subcutâneo e ferro intravenoso, tendo reduzido a classe funcional da NYHA e melhorado a FE do ventrículo esquerdo (VE), sendo que comparado ao período pré-tratamento houve redução na frequência de internamento e grande redução no número de doses de diuréticos, bem como estabilizou-se a TFG, a qual estava degradando mensalmente¹⁷. Wexler et al. conduziram um estudo em 179 pacientes incluindo diabéticos e não diabéticos, sendo esses pacientes avaliados por meio de uma escala visual analógica a qual avaliava a fadiga e a falta de ar, na primeira consulta e em outra quando os pacientes alcançavam um valor de 12,5% de Hb. A pontuação reduziu de 8,8 para 2,8 em média, sendo que a média de creatinina que estava deteriorando em torno de $1,12 \pm 1,3$ ml/min/mês em não diabéticos reduziu na fase final do estudo para $0,21 \pm 1,3$ ml/min/mês, enquanto nos diabéticos reduziu de $1,18 \pm 1,49$ ml/min/mês para $0,13 \pm 1,54$ após a intervenção¹⁷.

Valderabano et al.⁶⁶ citado por Silverber²², avaliaram 4333 pacientes recém-admitidos em tratamento dialítico, sendo que aqueles, os quais haviam feito uso de EPO no ano anterior a diálise, apresentaram uma incidência significativa de redução de ICC (20% contra 24%) e de angina/infarto agudo do miocárdio (17% contra 21%) do que aqueles que não haviam recebido tratamento, dados esses que corroboram com os estudos de St Peter⁶⁷ e Xue JL⁶⁸. No estudo de Mozaffarian estimou-se uma redução de mortalidade de 33% nos pacientes anêmicos que apresentavam ICC, com um número necessário para tratar (NNT) de 8 para poupar a vida de um paciente durante o tratamento de anemia com EPO no primeiro ano⁶⁹.

A deficiência de ferro é comum em em pacientes com ICC e deve contribuir para o aumento da mortalidade nesta condição, por isso a correção da deficiência de ferro por via intravenosa, melhora a função cardíaca e renal, sintomas da ICC, qualidade de vida e reduz as taxas de hospitalizações⁷⁰. A aplicação de agentes estimulantes de eritropoiese (ESA) associados a ferro intravenoso surgiu como uma alternativa para a melhora do quadro dos pacientes, porém ainda apresentam poucos estudos ou de curto prazo com um total de 700 pacientes avaliados no estudo de Silverberg et al.⁷⁰, entretanto já se apresentam melhoras dos quadros da ICC e não demonstram efeitos adversos, contudo uma metanálise que avaliou 2039 pacientes com ICC e anemia, tratados com ESA foi associada a um efeito neutro sobre a mortalidade e eventos não fatais de ICC⁷¹.

Interessante os resultados alcançados em *Ferric Iron Sucrose in Heart failure* citados por Silverberg et al.⁷⁰, uma vez que a grande maioria dos estudos que avaliam a influência da anemia sobre os pacientes com ICC, checam o efeito da correção da Hb, enquanto esse, um estudo cego e randomizado que avaliou durante quatro meses, 35 pacientes que possuíam ICC e anemia (Hb < 12,5 g / dL) ou não anêmico (Hb 12,5-14,5 g / dL), mas que todos apresentavam deficiência de ferro, dividiu os pacientes em dois grupos de acordo a anemia, sendo um submetido a tratamento durante 16 semanas com sacarose de ferro intravenoso e outro grupo sendo o controle. Os autores concluíram que não havia melhora significativa nos valores de Hb, entretanto existia uma tendência há uma melhora da tolerância ao exercício, a julgar pelo pico de VO² e um aumento significativo no pico VO²/kg no grupo tratado , mas não no grupo de controle . Houve também uma tendência para um aumento na duração do exercício absoluta e alteração percentual na duração do exercício no grupo submetido ao tratamento, também ocorreu melhora da classe funcional da NYHA , avaliação global do paciente , qualidade de vida e pontuação de fadiga, não existindo melhoras no grupo controle. Importante ressaltar que todas as mudanças foram mais pronunciadas no grupo anêmico do que o grupo sem anemia e as mudanças no pico de

VO² foram relacionados a mudanças na % Tsat, mas não a Hb em pacientes anêmicos, sugerindo portanto, assim como o trabalho de S. D. Anker⁷² citado por Silverberg⁷⁰, que a melhoria da ICC foi devido pelo menos em parte pela correção da deficiência de ferro e não há um aumento em Hb.

O uso de ESA ainda mantém-se contraditório, os estudos citados por Reinglas³⁰, por exemplo em um estudo envolvendo 1400 pacientes randomicamente divididos em dois grupos de acordo com o nível de Hb alta ou baixa, foi interrompido precocemente devido ao aumento de efeitos adversos no grupo com maior nível de Hb que havia feito uso desse fármaco⁷³, enquanto que em outro, mostrou-se melhora da função cardíaca e redução da dimensão do VE e peptídeo natriurético cerebral em pacientes com anemia e síndrome cardiorenal⁷⁴.

As virtudes do uso de EPO em associação com ferro venoso, na promoção de redução das doses de diuréticos e de hospitalizações, bem como a normalização dos valores de Hb, melhoram a capacidade de exercício devido a melhor oferta de oxigênio e melhora da classe funcional da NYHA⁷⁴. Van der Meer P et al. referido em Paluzzi et al.⁷⁴, apresentaram que o uso de EPO promovia não apenas redução da massa do ventrículo esquerdo, como também melhorava a FE do VE⁷⁵. A melhora da anemia promove a melhora também da classe funcional da NYHA, FE, cardiomegalia, redução de hospitalizações e melhora na qualidade de vida e capacidade de exercício, quando se realizou uso isolado de ferro intravenoso^{44,76,77}.

Mancini et al. citado por Celik et al.⁷⁸, apresentaram resultados promissores quanto ao uso de EPO para tratamento de anemia em pacientes com ICC, uma vez que reduziu a mortalidade, melhorou a classe funcional da ICC na NYHA, aumentou a FE e reduziu o tempo de permanência hospitalar⁷⁹. A avaliação de 101 pacientes com DRC, sendo 40 pacientes que apresentavam anemia, foi realizada após submeter esses ao uso de EPO (4100 unidades subcutânea por seis meses), enquanto os outros pacientes serviram como controle. O grupo submetido a terapia apresentou aumento de 2 g/dL de Hb e uma significativa redução da massa do VE, após o período de tratamento, enquanto o grupo controle não apresentou mudanças^{80,81}.

O uso de ESA induzem a melhora da anemia e pode ser associada a melhora também da ICC e redução dos níveis de citocinas⁸², entretanto segundo o artigo de Jie KE et al. referido em Kazory e Ross⁸², o uso dessa desencadeia redução nos níveis de produção de ON, aumento da pressão arterial e da viscosidade do sangue⁸³.

O estudo de van der Meer P et al. apresentado em Sandhu et al.⁴⁸, foi uma metanálise que identificou sete estudos randomizados e controlados, com 650 pacientes com ICC, dos

quais, 363 foram tratados com ESA e 297 com placebo. Todos os pacientes identificados estavam em classe funcional II ou III da NYHA, em todos os estudos, mas um pacientes dos estudos tinham Hct < 40%⁷⁵. Eles descobriram que os pacientes tratados com ESA tiveram uma redução de 47% nas hospitalizações relacionado a ICC. Entretanto não encontrou-se uma diferença na mortalidade entre os dois grupos, ou qualquer aumento no risco de hipertensão arterial ou trombose venosa entre os grupos^{75,84}.

Nem todos os estudos encontrados demonstram benefícios após a correção da anemia, seja por uso de EPO, ESA, ou mesmo ferro intravenoso. O estudo CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta) avaliou os efeitos da correção parcial e total da anemia em pacientes com DRC, contudo a correção completa falhou em demonstrar qualquer melhora nos eventos cardiovasculares⁸², enquanto isso o CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency), que também avaliou a influência de se alcançar níveis elevados de Hb (13,5g/dL) em comparação com menores níveis de Hb (11,3g/dL) sobre os eventos cardiovasculares em pacientes com DRC, teve que ser interrompido devido altas taxas de eventos adversos no grupo com nível de Hb maior⁸². Ponikowski et al. em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo controlado, avaliou 41 pacientes com anemia e ICC e não encontrou qualquer melhora na classe funcional da NYHA, após a correção da anemia⁸⁵. Jukovitz et al.⁸⁶ citou o estudo de Parfrey et al.⁸⁷, que comparou 596 pacientes que se encontravam em hemodiálise e foram divididos em dois grupos sendo que o primeiro deveria alcançar e manter o nível de Hb mais alto (13,5–14,5 g/dL), enquanto o segundo um mais baixo (9,5–11,5 g/dL), porém não houve diferença significativa entre os dois grupo nos que diz respeito a volume VE. Somando a nenhuma melhora, ainda ocorreu aumento estatisticamente significativo nas taxas de eventos adversos cardiovasculares no grupo com níveis mais elevados em comparação com o de baixa correção da anemia⁸⁷, o que corrobora com os achados de Besarab et al.⁸⁸ em que houve aumento de 30% de risco de morte ou infarto do miocárdio nos pacientes em diálise que mantinham um hematócrito de 42% em comparação aquele com 30%. Embora a anemia encontre-se muito presente em pacientes com síndrome da anemia cardiorrenal, não existe uma associação significativa com a mortalidade em pacientes com ICC, o que não ocorre com aumento da creatinina sérica e redução da FE, os quais são identificados como fatores de risco para morte^{56,78}.

O estudo STAMINA-HeFT (Study of Anemia in Heart Failure Trial) foi um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, que avaliou os efeitos do tratamento da anemia e qualidade de vida de 319 pacientes com ICC e anemia por meio do uso de darboetina-a. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro submetido ao

uso de darbopentina-a subcutânea a cada duas semanas durante um ano, enquanto o outro grupo foi submetido ao placebo. Não se observou melhora estatística significativa na duração de realização exercício físico, classe funcional da NYHA, qualidade de vida quando comparado ao grupo placebo, enquanto que uma tendência não significativa foi observada em direção a um menor risco de mortalidade por todas as causas ou primeira hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes tratados com darbepoetina-a em comparação com placebo⁸⁹. Phrommintikul et al. demonstrou em sua metanálise uma mortalidade 16% superior em indivíduos com níveis mais elevados por uso de terapia com ESA, quando comparado ao grupo com anemia que não fazia uso de nenhuma conduta⁹⁰. Pfeffer et al.⁹¹ apresentado em Patel et al.⁹², foi um estudo randomizado, com mais de 4000 indivíduos com DRC – sem realização de diálise, com diabetes mellitus tipo 2, submetidos ao tratamento com darbepoetina alfa para alcançar Hb próximo de 13 g/dl ou placebo, que poderiam ser submetidos ao resgate com darbepoetina alfa quando o nível de hemoglobina fosse inferior a 9,0 g/dL. Após um acompanhamento médio de 29,1 meses, embora não tenha ocorrido diferença no número de mortes totais, eventos cardiovasculares, exigência de diálise ou internações, os resultados pré-especificados de AVC fatal ou não fatal foi significativamente maior no grupo ativo (101 em darbepoetina vs 53 em placebo, HR 1,92, $p < 0,001$). Além disso, houve maior incidência de tromboembolismo venoso e arterial no grupo ativo ($p = 0,02$) e morte por câncer em pacientes com história de malignidade, também ocorreu maior tendência de incidência de hipertensão observada ($p = 0,07$). Em contraponto, uma modesta melhora na fadiga foi relatada pelos sujeitos no grupo submetido a darbepoietina alfa, em comparação com o placebo⁹¹.

Ainda relacionado a conduta de tratamento da síndrome cardiorrenal, ocorreu a avaliação de 33 pacientes com síndrome anemia cardiorrenal, por meio de separação randômica em dois grupos (2:1), de modo que 20 paciente receberam 50 UI/kg/semana de EPO-beta, enquanto o outro grupo foi o controle. Os parâmetros laboratoriais foram avaliados no início do estudo e após duas semanas, sendo que a resposta da Hb foi analisada após seis semanas. Encontrou-se um nível sérico de hepcidina-25 inversamente relacionado com os níveis de Hb ($r^2 = 0,18$; $p < 0,02$) e positivamente com ferritina ($r^2 = 0,51$; $p < 0,01$) e saturação de transferrina ($r^2 = 0,14$; $p < 0,03$). Após as duas semanas de administração de EPO-beta, notou-se aumento significativo de reticulócitos $0,045 \pm 0,015$ para $0,069 \pm 0,019 \times 10^{12}/l$ ($p < 0,01$), enquanto não houve alteração de Hb. O uso de EPO também reduziu a ferritina sérica de 166 ± 133 para 141 ± 125 ng/ml ($p = 0,02$) e saturação de transferrina de 22 ± 10 para $18 \pm 6\%$ ($p = 0,01$), além da queda de hepcidina-25 de $9,2 \pm 6,6$ para $4,7 \pm 4,2$ nM ($p < 0,01$). A queda de hepcidina-25 foi positivamente relacionada com resposta da Hb após

seis semanas ($r^2=0.49$; $p<0,01$). Os achados do estudo abrem uma “nova porta”, pois níveis elevados de hepcidina-25 em pacientes com síndrome da anemia cardiorenal, pode ser diretamente relacionada ao fato de que aumento da hepcidina-25 correlacionada positivamente com ferritina, mas negativamente com Hb, sugerindo que a hepcidina pode mediar a restrição de eritropoese por falta de ferro, contribuindo com a anemia⁹³.

Apesar da maior parte dos estudos selecionados na revisão apontarem para um efeito benéfico do tratamento da anemia com EPO e ficar claro a importância da anemia tanto no prognóstico quanto na morbimortalidade do pacientes com ICC, estudos controlados como o CREATE, STAMINA-HeFT, Parfrey et al.⁸⁷ e outros supracitados apontam para o caminho oposto ou até mesmo mais prejudicial. O estudo *The Reduction of Events with Darbepoetin Alfa in Heart Failure (RED-HF)* que encontra-se na fase III, com cerca de 2.600 pacientes com classe funcional de II -IV da NYHA , fração de ejeção $\leq 40\%$, e uma Hb de forma consistente $\leq 12,0$ g/dL , mas também incluindo pacientes com Hb $\geq 9,0$ g/dL, promoveu randomização de pacientes 1:1 a duplo-cego, sendo que ocorre administração subcutânea de darbepoetina alfa ou placebo. O estudo ainda não foi concluído e provavelmente irá fornecer informações definidoras sobre os efeitos da correção da anemia nos pacientes portadores de ICC.

VII. DISCUSSÃO

A associação da anemia, DRC e ICC denominada síndrome da anemia cardiorenal, condição que afeta principalmente indivíduos que se encontram na faixa geriátrica e hospitalizados, tem aumentado significativamente nos últimos anos e isto pode ser atribuído aos avanços nos cuidados médicos, bem como à maior expectativa de vida da população. As repercussões da associação dessas doenças para o desenvolvimento da síndrome, não são refletidas apenas em custos elevados devido aos longos períodos de internamento destes pacientes, medicações, como também, indiscutivelmente, nas elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Antes mesmo de o paciente apresentar a síndrome, a presença de qualquer uma das condições clínicas supracitadas pode desencadear o surgimento da outra, com uma marca bastante acentuada para a relação de anemia e estágios avançados de ICC e DRC.

A presença constante de citocinas pró-inflamatórias em alto grau, em pacientes com ICC associados ou não à DRC, agravado pela condição deficitária de produção de EPO ou mesmo a resistência à esta ação hormonal, respondem pela maior parte do desenvolvimento da piora da função cardíaca e da anemia nesses pacientes. Os altos níveis de TNF- α e IL-6 são responsáveis diretos por uma ação prejudicial ao funcionamento do sistema cardiovascular adequado, uma vez que estimulam a apoptose e necrose dos cardiomiócitos, hipertrofia miocárdica, desarranjo da matriz extracelular e produção de radicais livres no tecido, o que pode responder ao fato dos pacientes com anemia decorrente da DRC apresentarem queda da FE de modo acentuado.

Os pacientes que apresentavam a síndrome da anemia cardiorenal possuíam marcadamente uma hipertrofia do VE diretamente relacionada à piora no desempenho cardíaco pela classificação da NYHA, podendo-se associar tal evento a uma ação direta da TNF- α , promovendo o remodelamento descrito acima. Os efeitos atribuídos ao TNF- α são potencializados pela ação da IL-6 que tal como a citocina supracitada, também promove hipertrofia das células do coração o que contribui ainda mais para agravar a ICC. A hipótese de uma piora acentuada pela ação das diversas citocinas inflamatórias seja por estabelecer um estado oxidativo, cardiotoxicidade direta e influência no remodelamento cardíaco são um ponto chave da influência da anemia decorrente da DRC nos pacientes com ICC. Outros estudos reforçam a influência dos níveis de IL 6 ao detrimento da função cardíaca em pacientes com síndrome da anemia cardiorenal. A inflamação crônica associada a níveis elevados de IL-6 em pacientes com ICC foram correlacionadas a progressão da ICC⁹⁴ e a redução do débito cardíaco⁹⁵. A baixa produção de EPO nos pacientes com DRC ocupa um papel central para o desenvolvimento de anemia nos doentes de ICC. Os fibroblastos peritubulares renais com o avançar da insuficiência renal sofrem uma deficiência na

produção do hormônio estimulante da eritropoiese e com isso desencadeia um déficit de mitose e diferenciação celular das células progenitoras das hemácias. Situação essa que é agravada pelo próprio uso de medicamentos para o tratamento da ICC, como o IECA. As populações analisadas nos estudos apresentados, em sua maioria, encontravam-se na faixa geriátrica, o que por si só pode ser determinante para a presença de diversos fatores que contribuem para gerar anemia, como por exemplo, em Gilbertson et al.²⁵ e Wexler D et al.¹⁷.

Mesmo assim, o conhecimento na literatura demonstra que a síndrome da anemia cardiorenal, funciona como um sistema de retroalimentação positiva e que outras condições, tais como a ação do SRAA, ADH e medicamentos também são responsáveis por uma piora da função cardíaca e renal. A ativação deste sistema é uma consequência da condição base da ICC associada à anemia que predispõe o indivíduo à hipóxia tecidual e vasodilatação periférica. Tais condições promovem a necessidade de ativação compensatória do sistema nervoso simpático na tentativa de alcançar um aumento da FE. Contudo este mecanismo compensatório atua em um sistema cardíaco que na maioria das vezes já se encontra em classe funcional IV da NYHA, ou seja, bastante debilitado e, desta forma, acentua-se ainda mais a disfunção da ICC e a morbimortalidade. As consequências da ativação do sistema simpático por meio da vasoconstrição desencadeiam redução do fluxo sanguíneo renal e assim ativam o SRAA responsável pela retenção hidrossalina, que irá acentuar o esforço cardíaco por meio de ação sinérgica com o sistema simpático. Como parte de um mecanismo que tenta compensar o mau funcionamento do coração devido uma hipóxia decorrente de valores reduzidos de eritrócitos por consequência da DRC, valores reduzidos de EPO e/ou baixa resposta há ação desse hormônio, o sistema neuro-hormonal, desempenhado pelo SRAA assume a responsabilidade de tentativa para compensação do distúrbio. O SRAA atua como resposta a função renal que não se encontra compensado devido há DRC, bem como agravada devido a baixa perfusão por consequência de valores reduzidos de FE de um músculo cardíaco em falência. As consequências da tentativa compensatória não são bem sucedidas a longo prazo, pois associado a redução da FE deve ser destacado o aumento da pós-carga, a qual aumenta os níveis de pressão arterial, comprometendo o débito cardíaco e agravando a disfunção cardíaca. Assim a angiotensina promove vasoconstrição da vascularização renal como tentativa de melhorar a perfusão e conseqüentemente o funcionamento do rim e do sistema cardiovascular, entretanto tal acontecimento a longo prazo desencadeia um piora acentuada do paciente. A manutenção do SRAA ativado, associado ao ADH promovem aumento de retenção de líquido por consequência da absorção de sódio por ação da aldosterona e por envolvimento das aquaporinas, bem como o remodelamento cardíaco promovido principalmente por ação da

angiotensina. Mesmo com o eixo neurohormonal sendo mantido, existe uma incapacidade de sustentar a perfusão dos órgãos adequadamente, principalmente do rim, bem como a angiotensina colabora para aumento do VE e redução da FE devido a ineficiência de sua atividade remodeladora. A maior parte dos estudos analisados na revisão demonstravam uma relação estabelecida entre piora da função cardíaca e presença da anemia, tendo como ponto final o aumento da morbimortalidade. Com tudo isso, seja pelo fato da redução de eritrócitos proporcionarem e/ou auxiliarem no desenvolvimento de um estado oxidativo e inflamatório, bem como contribuírem para ativação do sistema neurohormonal em um paciente que já possui comprometimento cardiorenal, pode ser estabelecido que anemia influencia negativamente na vida de pacientes com ICC.

Apesar da maior parte dos estudos analisados apontarem para a influência da redução nos valores de hemoglobina decorrente dos baixos níveis circulantes de EPO ou a resistência à ação desse hormônio, ambos desencadeados pela DRC, como sendo o responsável maior pela anemia nessa condição, surgem hipóteses que apontam para outra direção. O mecanismo de resistência à ação hormonal deve ser relacionado há presença do efeito inexpressivo dos receptores responsáveis por estimular toda a cascata bioquímica, bem como complementado por uma resposta ineficiente quando ocorre tal interação. O estudo de Kato⁹³ apresentou a influência da hepcidina, molécula responsável pela redução nos níveis de ferro no plasma, no desenvolvimento da anemia em indivíduos portadores da síndrome da anemia cardiorenal. A elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1, TNF- α e IL-6, é uma característica na DRC e ICC, por isso o aumento da hepcidina pode ser apontado como resultante da alta de IL-6 que exerce papel regulatório na indução da transcrição gênica desta molécula. A detecção de níveis elevados de hepcidina nestes pacientes deve ser um ponto de partida para a discussão sobre o fato da associação de suplemento de ferro com estimulantes de eritropoiese induzirem respostas satisfatórias dos pacientes com a síndrome da anemia cardiorenal a este tratamento associativo. O estudo de Kato⁹³ corrobora com esta conduta, uma vez que foi demonstrado a queda nos níveis de ferro circulantes e o agravamento da ICC sem anemia em pacientes com síndrome cardiorenal. A relevância da redução dos níveis de ferro no prognóstico destes pacientes também foi destacada no estudo de Silva et al.⁹⁶ onde foram analisadas as causas de anemia em pacientes com ICC e observou-se a redução dos estoques de ferro em 43% dos pacientes, apesar da anêmica micrócítica está presente apenas em 6%. Assim, não existe resposta efetiva para síntese de Hb, caso não haja aporte de ferro para ser utilizado na síntese do eritrócito. Desse modo a ação da hepcidina deve ser novamente realçada, uma vez que essa se responsabiliza pela regulação da absorção de ferro no organismo como supracitado e nos

pacientes com síndrome da anemia cardiorenal encontra-se elevada por uma consequência direta do estado inflamatório. A partir destes resultados, cabe destacar a relevância de novos estudos que busquem elucidar os mecanismos imunomoduladores envolvidos no desenvolvimento da anemia em indivíduos portadores da síndrome, pois esses influenciam diretamente na conduta terapêutica.

A investigação científica acerca da relação anemia/disfunção renal/ICC já é bastante debatida destacando-se a importância da queda da função renal para o desenvolvimento da anemia reno-dependente. Por outro lado, a relação entre o estado anêmico e o agravamento da disfunção cardíaca em portadores de ICC tornou-se mais recente. O marco inicial foi em 1987 quando o estudo *Framighan* apresentou a anemia como um fator de risco independente tanto para o desenvolvimento da ICC como para o comprometimento da hemodinâmica cardiovascular. De modo relacionado, o estudo de Felker GM et al.⁴⁵ aponta para uma intrínseca relação entre a queda dos valores de Hb e a piora da classe funcional segundo a NYHA. Tal relação ainda pode ser novamente percebida quando se analisa a publicação de McClellan WM⁴⁷ que apresenta uma associação significativa entre pacientes portadores de ICC e complicação da função renal. Os resultados analisados em sua maioria demonstraram a influência da anemia na mortalidade e na sobrevida dos doentes com ICC, o que pode ser compreendido devido às muitas alterações desencadeadas pela baixa eritrocitária. O sistema por meio compensatório na presença da anemia desencadeia a ativação simpática visando aumentar a frequência cardíaca e assim balancear a oxigenação tecidual. Entretanto, de modo o lógico a taquicardia compensatória bem como a vasoconstrição devem ser o responsáveis pelo aumento de eventos isquêmicos coronarianos, uma vez que o aumento do esforço cardíaco e, conseqüentemente, o aumento do consumo de oxigênio em uma situação de anemia e de disfunção cardíaca agrava o deterioramento da hemodinâmica cardiovascular devido a sobrecarga de trabalho em um coração debilitado. O estudo de Martins Carla⁹⁷ apontou a redução no aporte de oxigênio como causa responsável por mionecrose e troponinemia que cursa com isquemia transitória dos cardiomiócitos por vasoconstrição e, subsequente, morte súbita cardíaca. Outro evento que se soma a isquemia como fator agravante para o aumento da morbimortalidade deve ser atribuído à hipertrofia do VE, resultante do remodelamento cardíaco ineficiente que proporcionar uma piora gradativa da ICC. O estudo de Kimura et al.⁶⁵ apresentou dados que indicaram que a doença cardíaca isquêmica aumentou significativamente em paralelo com a queda da função renal e, conseqüentemente, à queda dos níveis eritrocitários. O somatório de tais condições pode ser a chave para explicar o fato dos pacientes portadores de anemia e ICC apresentarem uma

maior taxa de morbimortalidade e re-hospitalizações do que os pacientes que não são anêmicos.

Grande parte dos estudos analisados apresentam a relação de risco estabelecida pelo ciclo desenvolvido na síndrome da anemia cardiorenal, tendo nos reduzidos valores de Hb um elemento primordial tanto para o desenvolvimento da ICC como para o agravamento da disfunção renal. Apesar dos inúmeros estudos que analisam e elucidam a relação da anemia com a piora da disfunção renal e da ICC, e mesmo a OMS, definindo a anemia quando a taxa de Hb sanguínea < 13 g/dl em homens e mulheres na pós-menopausa, e < 12 g/dl em mulheres na pré-menopausa², os estudos analisados não definem um consenso em relação ao manejo terapêutico a ser utilizado. A falta de uma medida específica nos valores de Hb prejudica uma comparação entre os estudos, bem como não permiti estabelecer a partir de qual valor exatamente inicia-se a influência da anemia na piora da ICC e o desenvolvimento de suas consequências.

Estudos favoráveis ao uso de EPO no tratamento de pacientes portadores de ICC e anemia decorrente de DRC utilizam-se do conhecimento, já bem estabelecido, de que este hormônio estimula o desenvolvimento da série vermelha e, por consequência, eleva o aporte de oxigênio ao miocitos, bem como, dos efeitos antiapoptóticos e angiogênico induzidos por este hormônio. Contudo, ainda não se podem definir os mecanismos pelos quais a administração de EPO induz as melhoras apontadas por tais estudos. Provavelmente, as melhorias apontadas nos artigos analisados não sejam exclusivamente por um aumento do aporte de oxigênio por consequência de maiores níveis de Hb alcançadas após a administração da EPO, mas as ações pleiotróficas benéficas descritas anteriormente. Tais efeitos também devem ser creditados ao fato de que um suprimento extra de EPO pode superar a resistência hormonal estabelecida e assim promover um aporte adequado de oxigênio, redução do ambiente pró- inflamatório e modulação do remodelamento cardíaco. O estudo de Valderabano F etl al.⁶⁶, a exemplo de outros, apontam para o uso de EPO prévio visto que foi relatado que a administração deste hormônio antes mesmo dos pacientes iniciarem a diálise induziu a redução de eventos anginosos/infarto quando comparado ao grupo controle. Dessa forma, são necessários mais estudos com o intuito de elucidar as controvérsias acerca do benefício terapêutico no uso prévio da EPO ao procedimento de diálise.

Em relação a administração de ferro, o estudo *Ferric Iron Sucrose in Heart Failure* destaca a importância do uso de ferro terapêuticamente que até então ocupava um papel de coadjuvante. A melhora da condição dos pacientes pode não ser necessariamente relacionada ao aumento da Hb exclusivamente à ação do EPO, uma vez que houve benefício tanto dos

portadores de ICC anêmicos quanto dos não anêmicos. Apesar dos inúmeros benefícios provavelmente fornecidos por ação conjunta de EPO e ferro intravenoso, os estudos que fornecem dados favoráveis são reduzidos a pequenas populações, bem como a definição de anemia é variável, assim como as populações não são totalmente homogêneas.

Ainda não se pode concluir com exatidão até quanto é seguro o uso de EPO ou de agentes estimulantes de eritropoiese (ESA) em pacientes que já apresentam condições de base de grande risco, seja a ICC ou a DRC. Em relação há utilização da ESA há controvérsias. Dados na literatura apontam que a conduta terapêutica baseada no uso de ESA predispõe os indivíduos a eventos trombóticos, elevação da pressão arterial e redução de ON⁷³, por outro lado, a maioria dos artigos analisados no estudo apresentado não referiram qualquer evento adverso, cabendo ressaltar que estes ensaios foram realizados com uma baixa amostra populacional.

As pesquisas que apontam para evolução de modo adverso por parte dos pacientes que foram submetidos ao tratamento com EPO apresentam valores muito elevados de hematócrito, evento esse que pode ser o responsável direto por maior parte dos fatos adversos. Por isso, uma avaliação mais minuciosa sobre até que ponto a melhoria da função cardíaca foi devido ao aumento de aporte de oxigênio pela elevação dos valores hematimétricos ou é associado às propriedades antiapoptóticas e angiogênicas do EPO ou, ainda, a ambos, deve ser estabelecida visando à relação risco-benefício.

Assim, ao analisar os estudos nota-se, predominantemente após o tratamento com EPO, redução nas hospitalizações por ICC e diminuição da mortalidade, bem como, normalização dos valores eritrocitários, aumento da FE do VE e melhoria dos sintomas. A melhora da classe funcional segundo a NYHA descrita nos estudos, bem como todos os outros ganhos apresentados nos pacientes devem ser relacionados a maior FE, essa promovida não apenas por um maior nível de Hb, mas também por ação do EPO e seus derivados sintéticos como a darboetina de forma cardioprotetora ativa, por ação antiapoptótica, angiogênica e estimulação de células endoteliais progenitora.

Alternativamente, pode-se creditar a maior parte dos eventos adversos a dose do hormônio utilizado terapêuticamente, em vez do nível de Hb. Tal análise pode ser a explicação para estudos como o CHOIR ter demonstrado maior casuística desses. Outro fator de extrema importância ao se analisar os artigos que obtiveram melhoras efetivas dos pacientes com os outros que os resultados foram nulos ou prejudiciais, trata-se do valor de partida da taxa de saturação de transferrina. Um exemplo que pode ser apontado é o do estudo de Swedberg, K et al.⁹⁸ um dos segmentos da pesquisa RED-HF, no qual se concluiu que o uso de darbopoetina alfa não proporcionou melhoras clínicas aos pacientes com

insuficiência cardíaca sistólica associada a anemia de grau leve/moderado. Todavia, os pacientes que fizeram parte do grupo submetido à terapêutica apresentavam uma saturação de transferrina > 20%, valor consideravelmente maior que o apresentado pela maioria dos pacientes com ICC que são submetidos a terapia selecionada. Como agravantes para análise, pacientes que apresentassem queda no valor de saturação de transferrina < 20% eram submetidos à suplementação de ferro oral e intravenosa. Tal fator deve ter colaborado para elevação dos valores de Hb, a qual alcançou 0,3 g/dL no decorrer do estudo. Tais evidências apontam novamente, que o uso isolado de ESA não devem ser os únicos responsáveis por melhorias nesses pacientes, mas sim que a suplementação de ferro também possui uma parcela de responsabilidade.

Apesar de bem estabelecido o potencial agravante da presença da anemia nos pacientes portadores de ICC, na maioria das vezes decorrente de uma DRC, assim estabelecendo o ciclo da síndrome da anemia cardiorenal, os estudos que avaliam a ação do EPO na terapia desses pacientes são iniciais apesar de promissores e a necessidade de melhor avaliação do risco benefício dessa conduta.

VIII. CONCLUSÕES

1. A anemia decorrente de doença renal crônica atua de modo drástico sobre a função cardíaca e os sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca.
2. A anemia é um fator de risco independente para mortalidade em portadores de insuficiência cardíaca.
3. A prevalência de anemia em portadores de insuficiência cardíaca variou de 40% até 62%.
4. A correção da anemia beneficia pacientes portadores de insuficiência cardíaca.
5. Existem controvérsias quanto ao risco benefício do tratamento com eritropoietina em pacientes com anemia e insuficiência cardíaca.
6. A fisiopatologia da síndrome da anemia cardiorrenal é multifatorial.

IX. SUMMARY

INFLUENCE OF ANEMIA RESULTING FROM CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ITS TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE, A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Introduction: Anemia is in one of the most common signs found in everyday clinical practice. The condition causes numerous symptoms of anemia patient as fatigue and dyspnea , but the most troubling condition is to the greater predisposition to cardiovascular events associated with increased mortality. Anemia can induce significant cardiac morbidity and is by itself an independent risk factor for cardiac complications in patients with renal insufficiency. Anemia is in a condition that is present in up to 90 % of patients with chronic renal failure (CRF). Treatment of anemia is recommended for all patients with chronic kidney disease have beneficial effects on the cardiovascular status have been demonstrated, and that therapy with erythropoiesis stimulating agents comes up with a promising future. **Methodology:** A systematic review of the PubMed database using structured with the following words with their terms Boolean search strategy : cardiorenal syndrome " and " anemia " and " chronic kidney disease " and " chronic heart failure. **Results:** After performing a search in the database using key words and Boolean terms , 75 articles, which after pre - selection were found through screening by date of publication , language and reading titles and abstracts of 30 articles were selected. After reading the articles in full, all items were selected to compose this systematic review. **Discussion:** Although well established aggravating the potential presence of anemia in patients with CHF, most often resulting from a CKD, thus establishing the cycle of the cardiorenal anemia syndrome, studies evaluating the action of EPO therapy in these patients initials are however promising and necessary to better assess the risk benefit of that conduct. **Conclusion:** There is more evidence increasingly demonstrating that anemia can worsen cardiac function and symptoms in patients with CHF, and correcting benefits for such patients, mainly correction by use of EPO is well dosed may be the "key" to conduct treatment.

Keywords: Anemia, chronic renal failure, chronic heart failure, cardio-renal anemia syndrome.

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GUALANDRO SF. Diagnóstico diferencial das anemias. *J Bras Nefrol* 2000;22(5):7-10.
2. Ministério da Saúde [<http://portalsaude.saude.gov.br/>]. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Portaria SAS/MS n o 226, de 10 de maio de 2010.(Retificada em 27.08.10) Anemia em Pacientes com Insuficiência [acesso em 06 de junho de 2013].Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_anemia_irc_alfaepoetina_livro_2010.pdf
3. Komadja M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail* 2004 Feb;10(1):1-4.
4. Scholl M, Petersen L, Oliveira T, Nogueira Santos C, Ferreira K, Vargas Neto J, et al. Anemia in Heart Failure and its Interaction with Renal Function. *Rev SOCERJ* 2008 Nov;21(6):365-371.
5. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001 Oct;38(4):803-12.
6. Bastos M, Kirsztajn G. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol* 2011 Jan;33(1):93-108.
7. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int* 2003 Aug;64(2):610-5.
8. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkowitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002 Jul;13(7):1928-36.
9. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009 Jun;93(1):1-71.
10. Miranda S, Macedo R, Bezerra G. Síndrome Cardiorrenal: Fisiopatologia e tratamento. *Rev Assoc Med Bras* 2009 Jul;55(1):89-94.
11. Cleland JGF, Khand A, Clark AL. The heart failure epidemic, exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001 Apr;22(5):623-6.
12. Locatelli F, Marcelli D, Conte F. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues.Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(5):69-80.
13. Silverberg DS, Wesler D, Laina A,Schwartz D. The interaction between heart failure and other heart disease, renal failure and anemia. *Semin Nephrol* 2006 Jul;26(4):296-306.

14. Silverberg DS, Wesler D, Iaina A, Schwartz D. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004 Nov-Dec;17(7):749-61.
15. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS, et al. Congestive heart failure in dialysis patient: prevalence, incidence and prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995 Mar;47(3):884-90.
16. Sandgren E, Murray AM, Herzog CA. Anemia and new-onset congestive heart failure in the general Medicare population. *J Cardiac Fail* 2005 Mar;11(1):99-105.
17. Wexler D, Silverberg D, Blum M, et al. Anaemia as a contributor to morbidity and mortality in congestive heart failure. *Eur Renal Assoc* 2005 Jul; 20(7);11-15.
18. Sandhu A, Soman S, Hudson M, Besarab A. Managing anemia in patients with chronic heart failure: what do we know? *Vasc Health Risk Manag* 2010 Apr;6(1):237-52.
19. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001 Apr;22(8):623-626.
20. Wisniacki N, Aimson P, Lye M. Is anaemia a cause or a consequence of heart failure in the elderly? *Heart J* 2001;85(1):4.
21. Silverberg D. Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Jun;18(2):7-12.
22. Silverberg, D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Iaina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol and Hypertens* 2004 Mar;13(1):163-170.
23. Avorn J, Bohn RL, Levy E, et al. Nephrologist care and mortality in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 2002 Sep;162(1):2002-2006.
24. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. Aggressive therapy of congestive heart failure and associated chronic renal failure with medications and correction of anemia stops or slows the progression of both diseases. *Perit Dial Int* 2001;21(3):236-240.
25. Gilbertson D, Li S, Murray AM, Herzog CA, Collins AJ. Competing risks of deaths ESRD in Medicare beneficiaries age 65+ with chronic kidney disease CHF and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:848.
26. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2003 Nov;18(8):7-12.
27. Mitchell JE. Emerging role of anemia in heart failure. *Am J Cardiol* 2007 Mar;99(6B):15D-20D.
28. Anand IS. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology. *Heart Fail Rev* 2008 Dec;13(4):379-386.

29. Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F, et al. Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anemia syndrome. *Int J Clin Pract* 2008 Feb; 62(2):281–286.
30. Reinglas J, Haddad H, Davies R, Mielniczuk L. Cardiorenal syndrome and heart failure. *Curr Opin in Cardiol* 2010 Mar;25(2):141–147.
31. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004 Sep;20(9):1501–1510.
32. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: Insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008 Apr 1;51(13):1268–74
33. Nitta, K. Pathogenesis and therapeutic implications of cardiorenal syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2011 Apr;15(2):187–94.
34. Chen D, Assad-Kottner C, Orrego C, Torre-Amione G. Cytokines and acute heart failure. *Crit Care Med* 2008 Jan;36(1):9–16.
35. McCullough PA, Verrill TA. Cardiorenal interaction: appropriate treatment of cardiovascular risk factors to improve outcomes in chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2010 Mar;122(2):25–34.
36. Longhini C, Molino C, Fabbian F. Cardiorenal syndrome: still not a defined entity. *Clin Exp Nephrol* 2010 Feb;14(1):12–21
37. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005 Feb;45(3):391–9.
38. Longhini C, Molino C, Fabbian F. Cardiorenal syndrome: still not a defined entity. *Clin Exp Nephrol* 2010 Feb;14(1):12–21
39. Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA. The renin-angiotensinaldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Sci* 2003 Jul;326(1):15–24.
40. Epstein BJ. Elevations in serum creatinine concentration: concerning or reassuring? *Pharmacotherapy* 2004 May;24(5):697–702.
41. Sanchez V, Delgado JF, Morales JM, Tello R, Gomez MA, Escribano P, et al. Chronic cyclosporine induced nephrotoxicity in heart transplant patients: long-term benefits of treatment with mycophenolate mofetil and low-dose cyclosporine. *Transplant Proc* 2004 Nov;36(9):2823–5.
42. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995 Jan;47(1):186–192.
43. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996 Jul;28(1):53–61.

44. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007 Oct;154(4):645–715.
45. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004 Sep;44(5):959–66.
46. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2007 Jan;28(2):166–71.
47. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004 Jul;15(7):1912–1919.
48. Sandhu, A., Soman, S., Hudson, M., & Besarab, A. Managing anemia in patients with chronic heart failure: what do we know? *Vasc Health Risk Manag* 2010 Apr;6:237–52.
49. Collins AJ, Foley R, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2008 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2008 Jan;51(1):1–320.
50. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl* 2003 Nov;(87):24–31.
51. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003 Feb;114(2):112–119.
52. Wexler D, Silverberg D, Blum M, et al. Anaemia as a contributor to morbidity and mortality in congestive heart failure. *Eur Renal Assoc* 2005 Jul;20(7):11–15.
53. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010 Aug;31(15):1872–1880.
54. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. 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 Jun;39(11):1780–1786.
55. Collins AJ. The hemoglobin link to adverse outcomes. *Adv Stud Med* 2003;3(3C):194–197.
56. Silva RP, Barbosa PH, Kimura OS, Sobrinho CR, Sousa Neto JD, Silva FA, et al. Prevalance of anemia and its association with cardio-renal syndrome. *Int J Cardiol* 2007 Aug;120(2):232–6.
57. Sales AL, Villacorta H, Reis L, Mesquita ET. Anemia como fator prognóstico em uma população hospitalizada por insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol* 2005 Mar;84(3):237–40.
58. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000 Jun;35(7):1737–44.

59. O'Meara L, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2006 Feb;113(7):986–94.
60. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003 Jun;41(11):1933–1939.
61. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008 Sep;52(10):818–827.
62. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TD, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004 Jul;44(1):63–67.
63. Bansal N, Tighiouart H, Weiner D et al. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. *Am J Cardiol* 2007 Apr;99(8):1137–42.
64. Herzog CA, Muster HA, Li S, Collins AJ. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *J Card Fail* 2004 Dec;10(6):467–472.
65. Kimura, H., Hiramitsu, S., Miyagishima, K, et al. Cardio-renal interaction: impact of renal function and anemia on the outcome of chronic heart failure. *Heart Vessels* 2010 Jul; 25(4):306–12.
66. Valderabano F, Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. PRE-dialysis survey on anemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Jan;18(1):89–100.
67. St Peter WL, Xue J, Ebben J, Collins A. Pre-end stage renal disease erythropoietin use predicts hospitalization in the periods before and after endstage renal disease diagnosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(1):1274.
68. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, et al. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis* 2002 Dec;40(6):1153–1161.
69. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003 Jun;41(11):1933–1939.
70. Silverberg, D. S., Wexler, D., Iaina, A., & Schwartz, D. Correction of iron deficiency in the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol* [periódicos na internet]. 2011 PMC [acesso em 19 de Aug de 2013]; 2011(2011) article ID 365301 Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3097015/>
71. Desai A, Lewis E, Solomon S, McMurray JJ, Pfeffer M. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on morbidity and mortality in patients with heart failure: an updated, post-TREAT meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010 Sep;12(9):936–942.
72. Anker SD, Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J of Med* 2009 Dec;361(25):2436-2448.

73. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 Nov;355(20):2085–2098.
74. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, Calabrò A, Campagna MS, Gallotta M, et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007 Oct;154(4):645–715.
75. van der Meer P, Lipsic E, Henning RH, Boddeus K, van der Velden J, Voors AA, et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jul;46(1):125–33.
76. Bolger AP, Bartlett FP, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006 Sep;48(6):1225–7.
77. Toblli J, Lombrana A, Di Gennaro F, Duarte P. IV iron reduces pro BNP in elderly anemic patients with heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007 Oct;50(17):1657–65.
78. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Gungor M, Yuksel UC. Anemia and cardio-renal syndrome: a deadly association? *Int J Cardiol* 2008 Aug;128(2): 255–6.
79. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003 Jan;107(2):294–9.
80. Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. *Am J Health Syst Pharm* 2007 Jul;64(13Suppl8):3–7.
81. Ayus JC, Go AS, Valderrabano F, Verde E, de Vinuesa SG, Achinger SG, et al. Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL. *Kidney Int.* 2005 Aug;68(2):788–95.
82. Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2009 Feb;53(8):639–47.
83. Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJM, van der Putten K, Gaillard CA, Doevendans PA, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 Nov;291(5):932–44.
84. Van der Meer P, Groenveld H, Januzzi JL, Van Veldhuisen DJ. Erythropoietin Treatment in Patients with Chronic Heart Failure: a meta-analysis. *Heart* 2009 Aug;95(16):1309-13.
85. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymlinski R, et al. Effect of darbopoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007 Feb;49(7):753–62.
86. Jurkovitz C, Abramson J, McClellan WM. Anemia and cardiovascular and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006 Mar;15(2):117–22.
87. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jul;16(7):2180–2189.

88. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998 Aug;339(9):584–590.
89. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. Randomized double-blind trial of darbopetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008 Jan;117(4):526–35.
90. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007 Feb;369(9559):381-8.
91. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoietin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009 Nov;361(21):2019-32.
92. Patel TV, Singh AK. Anemia in chronic kidney disease: new advances. *Heart Fail Clin* 2010 Jul;6(3):347–57.
93. Kato A. Increased hepcidin-25 and erythropoietin responsiveness in patients with cardio-renal anemia syndrome. *Future cardiol* 2010 Nov;6(6):769–71.
94. Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Gilbert EM. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild to moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996 Apr;77(9):723-7
95. Lommi J, Pulkki K, Koshinen P, Naveri H, Leinonen H, Harkonen M, et al. Haemodynamic, neuroendocrine and metabolic correlates of circulating cytokine concentrations in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1997 Oct;18(10):1620-5.
96. de Silva R, Rigby AS, Witte KK, Nikitin NP, Tin L, Goode K, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006 Aug;98(3):391-8.
97. Martins Carla Soa. Troponina: Estrutura, Fisiopatologia e Importância Clínica para Além da Isquemia Miocárdica. *Arq Med* [periódico na Internet]. 2009 Scielo [acesso em 07 de may 2014]; 23(6) Disponível em: http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132009000600004&lng=pt.
98. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013 Mar;368(13):1210-19.