UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FCF/ FEA/FSP
Programa de pós-graduação interunidades
em nutrição humana aplicada - PRONUT

***Status* de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca
avançada**

JÉSSICA HELENA DA SILVA

Dissertação para obtenção do grau
de Mestre
Orientadora: Profa. Dra. Célia Colli

SÃO PAULO
2013

JÉSSICA HELENA DA SILVA

***Status* de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca avançada**

Dissertação para obtenção do grau
de Mestre

Orientadora: Profa. Dra. Célia Colli

SÃO PAULO
2013

JÉSSICA HELENA DA SILVA

Status de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca avançada

Comissão Julgadora
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Célia Colli
(Orientadora)

1°. Examinador (a)

2°. Examinador (a)

3°. Examinador (a)

São Paulo, Abril, 2013.

Dedico este trabalho:

*Aos meus pais **Galdino e Cecília.***

Razão pela qual meu coração pulsa incessantemente!

Pai, obrigada pelo exemplo de caráter e humildade.

Mãe, obrigada pelo exemplo de força, fé e caridade.

A vocês, o meu amor incondicional e minha eterna gratidão.

Aos pacientes,

*que em um momento de grande dificuldade
tiveram a nobreza de contribuir para a ciência.*

õPois eu, o Senhor, teu Deus, eu te seguro pela mão e te digo:

Nada temas, eu venho em seu auxílioõ

Isaías, 41: 1-3.

Agradecimentos

*A **Deus**, por ser a minha fortaleza em todos os momentos. Obrigada Senhor por seu amor Ágape. ãEu pude ver tua mão nas lutas que enfrentei e em cada momento que vivi.ö*¹

*À Professora **Dra. Célia Colli**, por me acolher em seu grupo, pela orientação para que esse trabalho fosse concretizado e pela oportunidade proporcionada para que eu pudesse me tornar ãMestreö. Muito obrigada!*

*Aos colegas do laboratório de Nutrição e Minerais da FCF-USP, **Ana Lina de Carvalho Cunha Sales, Pryscilla Dryelle Sousa Teixeira, Alexandre Rodrigues Lobo, Eduardo Gaievski, Eduardo De Carli, Cassiana Achtschin e Edna Machado**, pelo auxílio e por compartilharem momentos de dificuldades, alegrias, conquistas e descontração.*

*À **Viviane de Sousa Rocha, Fernanda Brunacci Della Rosa e Cristiane Hermes Sales**, pessoas incríveis com que tive a oportunidade de conviver. Obrigada pelo ombro amigo, por cada palavra de incentivo, por cada análise feita, por me fazerem sorrir em meio a lágrimas e por me fazerem acreditar que tudo daria certo! A vocês, queridas amigas ... öA amizade é um amor que nunca morre.ö*²

À diretoria do Hospital Auxiliar de Cotoxó do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HAC-HCFMUSP) por permitir a realização desta dissertação de Mestrado.

*Às nutricionistas **Rosiris Alonso, Regina Cunha Ribeiro, Taís Lopes, Áurea Yamauti** e a todos os **funcionários da Seção de Nutrição e Dietética** do HAC-HCFMUSP, que de alguma forma, direta ou indiretamente contribuiriam para que este trabalho fosse construído e finalizado. Muitíssimo obrigada!*

*Meu agradecimento especial à nutricionista do HAC-HCFMUSP, **Débora Regina Palos**, por seu auxílio imprescindível na coleta de dados e por seu apoio e*

¹ Adriana Arydes

² Mario Quintana

*cumplicidade durante esta jornada Sem você teria sido mais difícil. Obrigada por tudo!
O talento vence jogos, mas só o trabalho em equipe ganha campeonatos.*³

*À nutricionista **Ana Carolina Tamburrino** (ex-aprimorada do HAC-HCFMUSP), pela
colaboração na coleta de dados, amizade, carinho e respeito!*

*Aos amigos do **HAC-HCFMUSP**, profissionais exemplares que dedicam a vida para
auxiliar outras vidas. **Roberta Rizzo, Luciana Cavalcante, Lígia de Paula e Daniele
Watanabe (InCor-HCFMUSP)** obrigada pelos momentos de diversão, discussões
enriquecedoras, enfim, trabalhar ao lado vocês é um privilégio!*

*Ao escriturário do HAC-HCFMUSP, **Josevaldo Gomes da Silva** pela integridade do seu
trabalho e por sua maneira despretensiosa de ajudar sem medir esforços. Sua atitude
foi fundamental!*

*À **equipe de enfermagem** do HAC-HCFMUSP, em especial a enfermeira da área de
pesquisa clínica, **Kelly Regina Novaes**, por seu auxílio, compreensão e disponibilidade
durante todas as etapas deste trabalho.*

*Ao **Dr. Carlos Henrique Del Carlo** por suas valiosas contribuições durante os nossos
plantões aos finais de semana no HAC-HCFMUSP.*

*Ao **Dr. Marcelo Eidi Ochiai**, exemplo de profissional! Obrigada pela colaboração e
por me incentivar a galgar novos e mais altos caminhos.*

*À minha segunda família, os amigos do **Grupo de Oração Ação de Deus**. Obrigada
pelas orações, pelo acolhimento carinhoso, motivação constante, por estarem sempre ao
meu lado e por me fazerem sentir mais próxima de Deus. Amo vocês!!*

*Aos queridos e amados **amigos e familiares** por compreenderem a minha ausência em
inúmeras circunstâncias. Obrigada pela torcida e por sonharem comigo!*

³ Michael Jordan

RESUMO

SILVA, J.H. *Status* de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. 2013. Defesa de Mestrado em Nutrição Humana Aplicada. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o status de ferro (Fe) em pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca avançada. Participaram do estudo 50 pacientes, sendo que 24 foram diagnosticados com anemia e desses 8 apresentam anemia por deficiência de ferro. Foram incluídos no estudo indivíduos do sexo masculino, com idade entre 30 e 60 anos e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $<0,45$. Para análise dos níveis séricos de hepcidina, interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e eritropoietina os pacientes foram submetidos a coleta de sangue após jejum de 8 horas. Os parâmetros hematológicos e bioquímicos foram avaliados por meio dos resultados de exames laboratoriais rotineiramente realizados e foram verificados em prontuário médico. O consumo alimentar foi avaliado pelo método direto de pesagem dos alimentos. Os resultados entre os grupos foram comparados pelo teste de *Mann Whitney* e foram feitas correlações de acordo com o teste de Spearman e teste de Pearson. Não foram encontradas diferenças nos níveis séricos de hepcidina entre os anêmicos com e sem deficiência de ferro. Houve correlação negativa entre a concentração de hepcidina e a de ferritina entre os anêmicos com deficiência de ferro e não foi observada correlações da hepcidina com os outros parâmetros inflamatórios. A desnutrição e a baixa ingestão calórica foram frequentes e não foi verificada baixa ingestão alimentar de ferro. Não foi caracterizada anemia de doença crônica com base na concentração sérica de hepcidina.

Palavras chaves: ferro; hepcidina; insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

SILVA, J.H. Iron *Status* of patients with advanced heart failure. 2013. Defesa de Mestrado em Nutrição Humana Aplicada. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

The aim of this study was to evaluate the iron *status* in hospitalized with advanced heart failure. 50 patients participated of this study, 24 of them have been diagnosed with anemia and among these 8 were identified with iron deficiency anemia. Males, aged between 30 and 60 years old, with left ventricular ejection fraction (LVEF) $<0,45$ were include in the study. For analysis of serum levels of hepcidin, interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-) and erythropoietin patients underwent blood collection after 8 hours fasting. Haematological and biochemical parameters were obtained laboratory tests routinely performed and were checked in medical records. Food consumption was evaluated by direct weighing method. The results the groups anemic and nonanemic with or without iron deficiency groups were compared by Mann Whitney test and correlations was made according to the Spearman`s and Pearson`s tests. No differences were found in serum hepcidin levels between anemic patients with or without Fe deficiency. There was a negative correlation between hepcidin and ferritin iron-deficiency patients, and correlations of hepcidin with other inflammatory factors were not significant. Malnutrition and low caloric intake were frequent and dietary intake of iron intake was adequate. Chronic disease anemia was not characterized based on serum hepcidin.

Keymords: Iron, hepcidin, heart failure.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Regulação da exportação de ferro através da hepcidina.

Figura 2. Fluxograma das atividades realizadas.

Figura 3. Ingestão alimentar de ferro e prevalência de inadequação.

Figura 4. Percentual de pacientes com consumo adequado, abaixo ou acima da recomendação de energia e macronutrientes.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Definição da anemia de acordo com a concentração de hemoglobina

Tabela 2. Valores das DRI de ferro para homens, mulheres e gestantes.

Tabela 3. Dados descritivos dos pacientes com insuficiência cardíaca.

Tabela 4. Caracterização da anemia e da deficiência de ferro segundo os parâmetros hematimétricos e de hemoglobina

Tabela 5. Avaliação dos marcadores de inflamação

Tabela 6. Correlação da hepcidina sérica com os parâmetros de ferro e marcadores de inflamação.

Tabela 7. Parâmetros bioquímicos e hematimétricos

Tabela 8. Avaliação nutricional com base em medidas antropométricas

Tabela 9. Avaliação antropométrica com base na circunferência muscular do braço(cm^2).

Tabela 10. Avaliação antropométrica com base na área muscular do braço corrigida(cm).

Tabela 11. Consumo alimentar de energia, macronutrientes e de ferro de pacientes com insuficiência cardíaca.

Tabela 12. Período e custo da internação hospitalar em pacientes com insuficiência cardíaca

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CTLF	Capacidade Total de Ligação do Ferro
Dcytb	Redutase citocromo b duodenal
DMT -1	Proteína transportadora de metal divalente
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
EAR	<i>Estimate Average Requeriments</i>
Fe	Ferro
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FeS	Ferro sérico
FPN	Ferroportina
HC	Hospital das Clinicas
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
NYHA	New York Heart Association
RDA	<i>Recommended Dietary Allowance</i>
SRE	Sistema reticuloendotelial
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Tf	Transferrina
TNF-	Fator de necrose tumoral

VCT Valor calórico total

SUMÁRIO

<i>Capítulo I: Artigo de revisão</i>	17
INTRODUÇÃO.....	18
OBJETIVO.....	20
METODOLOGIA.....	20
ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	20
FERRO E HEPCIDINA.....	22
ANEMIA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	26
DISFUNÇÃO RENAL E ERITROPOIETINA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	29
DEFICIÊNCIA DE FERRO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	30
RECOMENDAÇÃO ALIMENTAR DE FERRO.....	33
Considerações finais	34
REFERÊNCIAS	36
<i>Capítulo II: Artigo Original</i>	42
INTRODUÇÃO.....	43
CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	44
DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	44
TAMANHO AMOSTRAL.....	44
CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO	44
Critérios de inclusão:.....	44
Critérios de exclusão:	44
PROTOCOLO DE ESTUDO	45
COLETA DE SANGUE.....	45
ANÁLISES.....	46
Parâmetros bioquímicos e hematológicos	46

Determinação de hepcidina.....	46
Marcadores de inflamação.....	47
Eritropoietina	47
Definição de anemia.....	47
Definição da deficiência de ferro	47
Avaliação da função renal	48
Caracterização de congestão sistêmica.....	48
Determinação da estimativa de custo do paciente hospitalizado	49
Caracterização do consumo alimentar.....	49
Avaliação antropométrica.....	50
ASPECTOS ÉTICOS.....	52
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES.....	53
RESULTADOS	54
DADOS DESCRITIVOS	54
CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL	59
CARACTERIZAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR	61
DISCUSSÃO.....	64
CONCLUSÕES	72
REFERÊNCIAS	73
ANEXOS.....	74

APRESENTAÇÃO

A anemia e a deficiência de ferro são comorbidades que causam um impacto negativo no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca.

Entretanto, apesar dos avanços científicos, a relação entre *status* de ferro e a ação da hepcidina_ um importante peptídeo indispensável na regulação da homeostase do ferro e envolvido na anemia de doença crônica tem sido pouco explorado.

Esta dissertação foi dividida em dois artigos, um de revisão sobre esse tema e outro resultado da avaliação da homeostase de ferro e caracterização desses pacientes atendidos no Hospital Auxiliar de Cotoxó da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HAC-HCFMUSP).

Capítulo I: Artigo de revisão

Status de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca avançada

Este artigo está estruturado de acordo com as normas de publicação da Revista da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, periódico ao qual será submetido.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é reconhecida como a via final da maioria das doenças cardiovasculares (HUNT *et al.*, 2001). Em todo o mundo cerca de 23 milhões de pessoas sofrem de IC e a cada ano aproximadamente dois milhões de novos casos são diagnosticados. Assim, o crescente número de indivíduos acometidos por esta síndrome tem tornado a IC um problema grave e preocupante de saúde pública (CLELAND, KHAND, CLARK, 2001; NETO, 2004).

A progressão da IC ocorre de forma gradativa e comumente mais de um terço dos pacientes evoluem para a fase mais avançada da doença, definida como a persistência dos sinais e sintomas apresentados apesar da terapêutica máxima aplicada durante o tratamento (ROGER *et al.*, 2004).

A insuficiência cardíaca avançada é classificada de acordo com os critérios da NYHA⁴- classe funcional III e IV, na qual ocorrem limitações das atividades habituais do indivíduo frente aos mínimos esforços (NOHRIA, LEWIS, STEVENSON, 2002).

Nos casos mais avançados da IC, a taxa de sobrevivência em um ano é inferior a 30% (GORODESKI *et al.*, 2009) e as internações e comorbidades são mais frequentes (NOHRIA, LEWIS, STEVENSON, 2002), acarretando, deste modo, maiores custos ao sistema hospitalar.

Tanto na fase inicial ou avançada da doença, a ativação neuro-hormonal e imunoinflamatória é intensa, o que contribui para uma série de complicações (CONSTANZA *et al.*, 2007), dentre as quais encontra-se a anemia.

⁴ New York Heart Association

A anemia é uma comorbidade comum em pacientes com IC, sendo responsável pelo comprometimento da função cardíaca, além de ser considerada um fator independente de hospitalizações, diminuição da qualidade de vida e mortalidade (ANAND *et al.*, 2004; BERRY *et al.*, 2006).

A fisiopatologia da anemia é multifatorial, assim, há um consenso entre os autores que a gênese desta comorbidade está ligada a diversos mecanismos como: idade avançada, doença renal crônica (DRC), diminuição da ingestão alimentar, deficiência de ferro, aumento da gravidade da doença, hemodiluição, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores (BRA), carvedilol e ácido acetilsalicílico (AAS), inibição da produção de eritropoietina, aumento das citocinas inflamatórias e da atividade neuro-hormonal (ANAND *et al.*, 2008; TANG, KATZ, 2006).

Estudos recentes sobre a etiologia da anemia na IC têm evidenciado a deficiência de ferro (NANAS *et al.*, 2006; CARDOSO *et al.*, 2010; JANKOWSKA *et al.*, 2010) como uma das principais causas.

Diante desta situação, a hepcidina (HPN) - um importante peptídeo envolvido na regulação da homeostase de ferro e associado à fisiopatogênese da anemia de doença crônica (ADC) vem sendo amplamente estudada (MATSUMOTO *et al.*, 2010; DIVAKARAN *et al.*, 2010), a fim de uma maior compreensão do *status* de ferro, uma vez que a deficiência de ferro na presença ou não de anemia tem impacto negativo na IC.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi fazer uma revisão sobre o *status* de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca.

METODOLOGIA

Para seleção dos artigos foi realizado um levantamento bibliográfico em bases de dados de publicações eletrônicas de pesquisas conduzidas em humanos e publicadas entre os anos de 2000 a 2012. As bases de dados examinadas foram: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e National Library of Medicine (Pubmed).

As associações de termos empregados em português foram ôferro e insuficiência cardíacaö, ödeficiência de ferro na insuficiência cardíacaö e anemia na insuficiência cardíaca e em inglês: öiron and heart failureö, öanemia in heart failureö öhepcidin in heart failureö e öerythropoietin in heart failureö.

A busca por estas combinações de palavras chaves contemplaram de 57 estudos, respectivamente. Deste total, 39 estudos eram elegíveis para este artigo, ou seja, avaliavam *status* em ferro de pacientes com insuficiência cardíaca.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A IC é resultante de qualquer agressão cardíaca funcional ou estrutural que impeça a capacidade do ventrículo ser preenchido ou ejetar o sangue adequadamente para o organismo (HUNT et *al.*, 2001).

A fisiopatologia da IC é permeada por múltiplos mecanismos compensatórios, dentre os quais se destacam os sistemas hemodinâmicos e neuro-hormonais. No início da manifestação da patologia esses mecanismos são benéficos e adaptativos com o intuito de manter a homeostase circulatória, mas posteriormente contribuem para a falência cardíaca (BERTINI, CHAGAS, 2002).

Durante a ativação do sistema hemodinâmico observa-se o remodelamento miocárdico- um processo progressivo e degenerativo onde fatores mecânicos, neuro-hormonais e genéticos alteram a geometria e a função ventricular com consequente piora do quadro clínico (HUGHES, KOSTKA, 2002; BERTINI, CHAGAS, 2002).

A atuação do sistema neuro-hormonal é evidenciada pela exacerbação do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Quando esses dois sistemas são ativados, após uma cascata de eventos, culminam na progressão da doença, pois são capazes de induzir a hipertrofia e apoptose dos miócitos, estimular o remodelamento miocárdico e contribuir para a estimulação da produção de citocinas inflamatórias através das células endoteliais (BOCCHI, FERREIRA, 2005; TINERMAN, CÉSAR, 2000).

Cabe-se ressaltar que além das células endoteliais, a produção de citocinas pró-inflamatórias pode ocorrer em resposta a hipóxia celular e ao edema das alças intestinais, promovendo um quadro de translocação bacteriana e, por conseguinte liberação de endotoxinas e ativação do sistema imune (BOCCHI, FERREIRA, 2005).

Assim sendo, a atividade imunoinflamatória é ativada na IC de forma intensa e é caracterizada pelo aumento das citocinas vasodepressoras- Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-1(IL-1) e o Fator alfa de Necrose Tumoral (TNF-) (HAEHLING et *al.*, 2009).

Essas citocinas inflamatórias atuam sobre o endotélio, fibroblastos cardíacos e miócitos, tendo como função a depleção das reservas intracelulares de antioxidantes, a formação de radicais livres, hipertrofia miótica e apoptose celular (HAEHLING *et al.*, 2009).

Ainda dentre os fatores inflamatórios, também se destaca uma importante proteína produzida pelo fígado e comum e na IC, a proteína C reativa (PCR). Esta proteína é mediada pelas interleucinas e devido a este fato, sua dosagem sérica pode ser útil na avaliação da resposta inflamatória (II DIRETRIZ BRASILEIRA DE IC AGUDA, 2009).

FERRO E HEPCIDINA

O ferro é um elemento traço, essencial por desempenhar inúmeras funções biológicas no organismo. (FAIRBANKS, 2003; GANZ, 2006; DUNN, RAHMANTO, RICHARDSON, 2006). Atualmente, estudos relacionados à homeostase do ferro estão sendo conduzidos visando não somente a sua regulação intracelular, mas também a sua regulação sistêmica, onde a hepcidina tem importante atuação (GROTTO, 2008; HENTZE, MUCKENTHALER, ANDREWS, 2004).

A hepcidina humana é um peptídeo antimicrobiano produzido prioritariamente pelos hepatócitos e inicialmente composta por 84 aminoácidos (aa) denominada pré-hepcidina. Após o processo de clivagem enzimática é secretada na circulação sanguínea e detectável na urina e no plasma em sua forma biologicamente ativa, hepcidina-25 aminoácidos (PARK *et al.*, 2001).

A HPN é codificada pelo gene HAMP (*Hepcidin antimicrobial peptide*) e sua ação fundamental é coordenar o estoque, a utilização e a absorção do ferro (GROTTO, 2008).

A regulação sistêmica da homeostase do ferro por meio da hepcidina ocorre pela capacidade que esse peptídeo possui de se ligar ao seu receptor- a ferroportina formando o complexo hepcidina-ferroportina (HPN-FPN) e controlar a saída de ferro dos macrófagos, enterócitos e hepatócitos para o plasma (NEMETH, et al., 2004; BRASSE, et al., 2011).

O complexo HPN-FPN desencadeia a internalização e degradação da FPN, resultando no acúmulo de ferro nos enterócitos, diminuição da expressão de DMT-1 e redução da absorção do ferro dietético no lúmen intestinal, impedindo assim, que esse mineral exerça suas funções biológicas (NEMETH, et al., 2004; FLEMING, 2008; LAFTAH et al., 2004).

Isto posto, é possível afirmar que a hepcidina age por um mecanismo de *feedback* negativo, portanto altas concentrações do peptídeo ocasionam diminuição da absorção do ferro, enquanto baixas concentrações favorecem a liberação do ferro para a circulação sanguínea (Figura 1). (GANZ, 2005; NEMETH et al., 2004; HUGMAN, 2006)

Em um quadro de anemia, hipóxia ou aumento da eritropoese observa-se diminuição da síntese de hepcidina, enquanto em função da sobrecarga de ferro e estado inflamatório a sua síntese é aumentada (GANZ, 2003).

Baixos níveis séricos de Hepsidina**Altos níveis séricos de Hepsidina**

Figura 1. Regulação da exportação de ferro através da hepcidina.

Fonte: Extraído e adaptado de Ganz, 2007.

Nemeth e colaboradores (2003), elucidaram a importante relação entre as citocinas inflamatórias e a hepcidina. Utilizando modelos experimentais demonstraram que a IL-6 induz a expressão hepática de hepcidina.

As alterações na síntese da hepcidina podem estar envolvidas na incidência de sobrecarga de ferro e na etiologia da anemia de doença crônica (HUGMAN, 2006; NAKANISH et al., 2011).

A anemia da doença crônica, também denominada anemia da inflamação (AI) se refere a um tipo de anemia frequentemente observada em indivíduos hospitalizados, com doenças crônicas, inflamatórias ou neoplásicas (WEISS, LAWRENCE, GOODNOUGH, 2005).

A ADC é resultado da ativação do sistema imunoinflamatório e é caracterizada por ser uma anemia hipoproliferativa e laboratorialmente descrita por hipoferremia mesmo na presença de estoques adequados de ferro (GROTTO, 2008).

Na ADC são observadas anormalidades no metabolismo e na utilização do ferro, alterações na proliferação e na diferenciação dos progenitores eritróides, diminuição na sobrevivência das hemácias e inadequação na produção e bloqueio da resposta dos progenitores eritróides à eritropoietina (GROTTO, 2008).

Assim, baseados na hipótese de que a IL-6 aumenta a síntese de HPN e esta por sua vez incide na ADC, bloqueando a absorção do ferro mesmo diante de estoques adequados do mineral, estudos envolvendo pacientes com IC tentaram identificar esta relação. No entanto, estas pesquisas não demonstraram correlação positiva entre a IL-6 e a hepcidina (MATSUMOTO *et al.*, 2010; DIVAKARAN *et al.*, 2010).

Matsumoto e colaboradores (2010), avaliando os níveis de hepcidina em 61 pacientes hospitalizados, verificaram que entre os anêmicos as concentrações de hepcidina foram inferiores comparadas ao do grupo controle, composto por pacientes sem IC (14.1 ± 14.0 vs 19 ± 11 ng/ml, $p < 0,05$) e não houve diferença significativa entre os pacientes não anêmicos com IC e grupo controle ($21,9 \pm 18$ vs 19.0 ± 11.4 ng/ml). A hepcidina foi negativamente correlacionada com a eritropoietina sérica ($r = -0,59$, $P < 0,01$) e positivamente com a concentração de ferritina ($r = 0,67$, $p < 0,01$), porém não houve correlação com a IL-6 ($r = 0,27$, $p = 0,19$). Diante de tais resultados constataram que a concentração de hepcidina foi regulada tanto pelo estoque de ferro quanto pela eritropoese e não pela IL-6, indicando que a anemia da doença crônica foi a menor causa de anemia na IC.

Achado semelhante foi descrito por Divakaran e colaboradores (2010), onde as concentrações de hepcidina urinária e sérica ($p = 0,74$ e $0,172$ respectivamente), não foram diferentes entre os grupos de pacientes anêmicos e não anêmicos com IC. Porém, a hepcidina sérica de pacientes anêmicos foi menor comparada ao grupo controle,

também composto por indivíduos sem IC ($p=0,022$). Assim concluíram que a hepcidina não mediou a anemia em pacientes com IC.

O desfecho destas pesquisas desperta novas discussões quanto a atuação da hepcidina na IC, que pode sofrer ação mais intensa da hipóxia, eritropoese aumentada e deficiência de ferro do que particularmente da inflamação.

Os resultados da análise de regressão logística do estudo recente conduzido por Weber e colaboradores (2012), indicaram que os níveis de hepcidina no tercil inferior (31,7 ng/ml) esteve fortemente associado com a deficiência de ferro ($RR= 16,5$, 95% IC 2.2-121.2; $p<0,01$). E em contrapartida não houve associação dos níveis de TNF- com a presença da deficiência de ferro ($p=0.49$) e tão pouco correlação com a hepcidina ($r=0.06$; $p=0.68$). Esses dados reforçam o argumento de que as concentrações de hepcidina na IC são reguladas pelo *status* de ferro e não pela inflamação.

Segundo Ganz e colaboradores (2006), Roe e colaboradores (2009) e Lynch e colaboradores (2007), a dosagem da hepcidina pode se tornar um parâmetro indispensável na identificação da deficiência de ferro, pois suas concentrações estão aumentadas na anemia de doença crônica e reduzidas na anemia ferropriva. Todavia, são necessários mais estudos que comprovem a sua aplicação na prática clínica e no diagnóstico diferencial das anemias, principalmente na IC.

ANEMIA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A prevalência de anemia na IC é variável (TANG et al., 2008), pois sofre influência da classificação utilizada, além das características da população estudada (SCHOLL et al., 2006). Em pacientes ambulatoriais a prevalência de anemia é de 4 a 23% e nos

pacientes hospitalizados esses índices podem chegar a 70% (TANG, 2008; ANAND, 2008a).

Sales e colaboradores (2004), em seu estudo observaram prevalência de anemia em 62,6% dos pacientes hospitalizados. Em outra pesquisa realizada com 170 pacientes ambulatoriais, a anemia foi prevalente em 47,6% dos indivíduos (CHOY, SPENCER, NAPPI, 2007).

Confirmando os relatos de que a anemia está relacionada com a gravidade da doença, Androne e colaboradores (2003) verificaram prevalência em 33% dos pacientes com IC classe funcional II da NYHA e esses índices aumentaram consideravelmente para 68% em pacientes anêmicos com IC classe funcional IV.

A OMS define a anemia quando a concentração de hemoglobina (Hb) é inferior a 12g/dL para mulheres e < 13g/dL para homens. Diferentemente a Fundação Nacional de Nefrologia Americana (National Kidney Foundation) define anemia como Hb <12,5g/dL em homens e mulheres na pós-menopausa. Porém, para indivíduos com IC, atualmente não há dados que indiquem o valor limítrofe de hemoglobina (HORWICH et al., 2002), portanto os pontos de corte variam em diferentes estudos em homens (H) e mulheres(M) (Tabela 1).

Tabela 1. Definição da anemia de acordo com a concentração de hemoglobina, 2013.

Referência	Definição da Anemia (Hb g/dL)
Anker, 2002	<12,5 g/dL
Anand et al, 2005	<12,0 g/dL (M) <13,0 g/dL (H)
Anand et al, 2004	<12,0 g/dL (H e M)
Cleland, 2003	<11 g/dL
Cardoso et al, 2010	<12,0 g/dL (H e M)
Nanas et al, 2006	<11,5 g/dL (M) <12,0 g/dL (H)
Opasich et al, 2005	<12,0 g/dL (M) <13,0 g/dL (H)

No estudo de Horwich e colaboradores (2002), envolvendo 1061 pacientes com IC, foi constatado que para as faixas de Hb >12,5 g/dL, entre 12,3 e 13,6 g/dL, entre 13,7 e 14,8 g/dL e >14,8 g/dL a mortalidade foi respectivamente de 44,4%, 36,1%, 28,6% e 25,6%. Diante desses resultados, concluíram que quanto menor os valores de Hb, maior a mortalidade.

Sales e colaboradores (2005) ao estudar o prognóstico da anemia em uma população com insuficiência cardíaca descompensada observaram que a anemia foi preditora independente de mortalidade. Em uma população semelhante, Cardoso e colaboradores (2010), confirmaram que a anemia foi um marcador de mau prognóstico (RR 2,54, 95% IC 1,19 - 5,44; p=0,016).

Em uma meta-análise composta por mais de 150.000 pacientes, o risco de mortalidade foi maior em pacientes anêmicos comparados aos que não apresentavam esta condição. (RR 1,96, 95% IC: 1,74 ó 2,21; p < 0.001) (GROENVELD *et al.*, 2008).

A anemia diminui a oferta de oxigênio aos tecidos causando uma série de respostas neuro-hormonais, cardiovasculares e renais. Esta comorbidade causa isquemia tissular, provocando vasodilatação periférica, diminuição da pressão arterial e ativação do SNS, que por sua vez promove taquicardia reflexa e vasoconstrição generalizada, reduzindo o fluxo sanguíneo renal e ativação do SRAA (FELKER, 2006; BARRETO *et al.*, 2010). A angiotensina II promove vasoconstrição renal e sistêmica, o que posteriormente, através de uma cascata de eventos culmina na retenção de sódio e água, aumentando o volume plasmático e extracelular. O excesso de volume plasmático segundo a Lei de Frank-Starling provoca o remodelamento cardíaco e por consequência piora o quadro da IC (BARRETO, 2007).

Igualmente, Klutstein, Tzivoni (2005), ratificam que na presença de anemia, os diversos mecanismos desencadeados como: o aumento da hipóxia periférica, aumento

do retorno venoso e do trabalho cardíaco com consequente hipertrofia do ventrículo, redução da resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco, podem agravar a IC.

A complexidade da interação entre a função cardíaca, renal e anemia forma um ciclo vicioso denominado síndrome da anemia cardiorrenal - uma comorbidade comum na IC responsável pela pior evolução clínica do paciente (SILVERBERG *et al.*, 2006).

DISFUNÇÃO RENAL E ERITROPOIETINA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Além da deficiência de ferro, um dos grandes focos de preocupação que pode causar anemia na IC é a disfunção renal, que acomete cerca de 30% dos pacientes e está associada a diminuição os níveis de eritropoietina, maior gravidade e pior prognóstico da doença (TELLO *et al.*, 2007; TANG, KATZ, 2006; AGARWAL, STUART, KATZ, 2010).

A EPO é um glicopeptídeo produzido pelos fibroblastos peritubular do córtex renal, cuja função é a formação de eritrócitos em células maduras (TELLO *et al.*, 2007). À medida que ocorre perda da função renal, surge a deficiência de eritropoietina (ABENSUR *et al.*, 2004).

Na literatura é bem documentado que não somente a função renal, mas as citocinas inflamatórias, em especial o TNF- α e a IL-6 também são capazes de inibir a produção renal de eritropoietina e a proliferação de células progenitoras eritróides na medula óssea (GANZ, 2003; NANAS *et al.*, 2006; DEC, 2009).

Por outro lado, é interessante frisar que alguns autores relatam que na IC os níveis de eritropoietina estão moderadamente aumentados, porém esses níveis não são

suficientes para amenizar o grau de anemia que apresentam (AGARWAL, STUART, KATZ, 2010).

Os mecanismos pelos quais os níveis de EPO estão elevados na IC não estão totalmente elucidados, mas segundo algumas pesquisas este fato pode ocorrer em função da anemia, hipóxia renal, aumento da angiotensina II e das citocinas inflamatórias (ECKARDT, KURTZ, 2005; OKONKO, ANKER, 2004; PHAM *et al.*, 2001; WESTENBRINK *et al.*, 2007).

Os resultados tanto de estudos experimentais (IVERSEN *et al.*, 2001), como de estudos em humanos (VAN DER MEER, *et al.*, 2005), seguem que as células hematopoiéticas em pacientes com IC são insensíveis a eritropoietina exigindo deste modo, maiores níveis do hormônio para manter a eritropoese adequada, levando a um quadro de resistência a ação da eritropoietina.

Ressalta-se que a ocorrência do aumento dos níveis da eritropoietina na IC é preocupante, pois está associado ao pior prognóstico (ANNE *et al.*, 2010; VAN DER MEER *et al.*, 2008; BELONJE *et al.*, 2010).

No estudo de Van der Meer e colaboradores (2009), com pacientes com IC avançada foi verificado que a anemia esteve presente em 24% dos 74 indivíduos avaliados e aumento dos níveis de eritropoietina esteve relacionado a mortalidade independentemente dos níveis de Hb.

DEFICIÊNCIA DE FERRO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A deficiência absoluta de ferro é definida como a redução total das reservas de ferro do organismo (COOK, 2005).

Por sua vez, a deficiência relativa ou funcional de Fe é derivada de inúmeras alterações no metabolismo do Fe podendo ser secundária a processos inflamatórios (VELDHUISEN, *et al.*, 2011; RUZANY, 2000).

A deficiência de ferro é uma comorbidade relevante em pacientes com IC derivada de múltiplas causas como a ingestão deficiente de Fe, má absorção devido ao edema das alças intestinais, caquexia cardíaca, perda sanguínea pelo trato gastrointestinal causada por medicações anticoagulantes e antiplaquetários, gastrites urêmicas e alteração no transporte de ferro pelo aumento da atividade de citocinas (TANG, KATZ, 2006; FELKER, 2004; III DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA, 2009, GHALI, 2009).

Tanto a deficiência absoluta quanto a deficiência funcional de Fe diminuem a capacidade de exercício a qualidade de vida dos pacientes com IC e contribuem para o aumento de hospitalizações e mortalidade (JER *et al.*, 2004; HAAS, BROWNLIE, 2001).

Visando a identificação da prevalência, preditores e prognóstico da deficiência de Fe na IC, Klip e colaboradores (2012), verificaram que a deficiência de ferro afetou 50% dos 1506 pacientes avaliados e esse evento foi intimamente associado ao sexo feminino, gravidade da doença e a presença de anemia. Durante o estudo 440 pacientes foram a óbito e através da análise da curva de sobrevivência pelo modelo de Kaplan Meir a deficiência de ferro foi um preditor importante de mortalidade ($p < 0,001$).

Em pacientes com inflamação, infecção ou doença crônica valores de ferritina inferiores a 15µg/L são indicadores da deficiência de ferro e acima de 100µg/L denotam a presença de estoque. Nessa população, níveis de ferritina entre 15 e 100µg/L devem ser analisados com precaução, pois podem ocultar uma associação com deficiência de ferro. Todavia, valores acima de 30µg/L em indivíduos anêmicos com algum tipo de

disfunção inflamatória, não exclui a probabilidade de anemia ferropriva instalada (GROTTO, 2010).

Salienta-se que o diagnóstico da deficiência de ferro seria simples, caso não ocorressem inúmeras alterações que modificam o seu *status* (COOK, 2005).

Diante deste fato e buscando investigar de forma mais fidedigna os estoques de ferro, Nanas e colaboradores (2006), utilizaram o método de aspirado e coloração da medula óssea e verificaram deficiência de ferro em 73% dos 37 pacientes hospitalizados com IC avançada. Porém, apesar desse método ser considerado o padrão-ouro, é um método invasivo (PAIVA, RONDÓ, SHINOHARA, 2006) e se torna inviável principalmente em pacientes em fase mais avançada da IC por apresentarem diversas complicações clínicas.

Assim, para o diagnóstico da deficiência absoluta de ferro na IC, têm-se utilizado como critério níveis de ferritina sérica $<100 \mu\text{g/L}$ e da deficiência funcional níveis de ferritina entre 100 e $300 \mu\text{g/L}$ em combinação à saturação de transferrina $<20\%$ (JANKOWSKA et al., 2010, CARDOSO et al., 2010; VELDHUISEN et al., 2011; ANKER et al., 2009; KLIP et al., 2012).

Com esses critérios, pesquisa realizada com 99 pacientes hospitalizados com IC descompensada identificou deficiência de ferro em 38,24% dos indivíduos (CARDOSO et al., 2010). E similarmente estudo publicado em 2010 também constatou deficiência do mineral em 37% dos pacientes (JANKOWSKA et al., 2010).

Diante das evidências que a deficiência de ferro e a anemia comprometem consideravelmente as condições clínicas de pacientes com IC, fica clara a necessidade da identificação e do tratamento precoce destas comorbidades.

O tratamento da anemia bem como da deficiência de ferro na IC ainda não está claro. Nos últimos anos, várias investigações concentradas no uso de agentes

estimulantes da eritropoese (AEE) (eritropoietina recombinante humana - rHuEPO e seu análogo darbopoietina) e da suplementação de ferro endovenoso (Ferro IV) vêm sendo realizadas com o intuito de avaliar os benefícios e possíveis efeitos adversos desses medicamentos, além de tentar estabelecer novas diretrizes para o tratamento da anemia e da deficiência de ferro (BELONGE et al., 2010; ANKER et al., 2009; USMANOV et al., 2008; SILVERBERG et al., 2001^a; GHALI et al., 2008; MANCINI et al., 2003).

RECOMENDAÇÃO ALIMENTAR DE FERRO

Diversas pesquisas comprovam que a ingestão alimentar e a absorção de nutrientes na IC é reduzida em função da anorexia, dispneia, fadiga, dietas pouco palatáveis, toxicidade por drogas comumente utilizadas no tratamento, depressão e edema de alças intestinais (HUGHES, KOTSKA, 2002; LOURENÇO et al., 2009; HUGHES, KOTSKA, 2002; SANTOS et al., 2002; CONSTANZA et al., 2007).

Lourenço e colaboradores (2009), observaram em pacientes ambulatoriais com IC ingestão inadequada de energia e nutrientes, com destaque para o magnésio, zinco, tiamina, cálcio, potássio e ferro.

Ortolani e colaboradores (2009), demonstraram a importância da investigação do consumo alimentar ao avaliarem a ingestão alimentar de pacientes hospitalizados por IC, concluindo que a baixa aceitação alimentar foi frequente em indivíduos acima de 60 anos e em uso de droga vasoativa.

Apesar da comprovação da baixa ingestão alimentar em pacientes com IC e tendo em vista que esse comportamento pode culminar em um quadro de deficiência nutricional e progredir para a caquexia cardíaca, só são encontradas na literatura recomendações específicas de energia e macronutrientes (III DIRETRIZ BRASILEIRA

DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA, 2009). Para os micronutrientes exceto sódio, as recomendações são as mesmas para a população saudável, adotando-se valores das *Dietary Reference Intake* (DRIs). Assim, pode-se inferir que as recomendações de micronutrientes especificamente para o ferro, pode estar subestimada frente a necessidade nutricional do paciente com IC. A recomendação de ferro é mostrada na tabela 2.

Tabela 2. Valores das DRI de ferro para homens, mulheres e gestantes.

Estágios da vida (anos)	RDA (mg/dia)	EAR (mg/dia)	UL (mg/dia)
Homens			
19-30	8	6	45
31-50	8	6	45
51-70	8	6	45
Mulheres			
19-30	18	8,1	45
31-50	18	8,1	45
51-70	8	5	45
Gestantes			
14-18	27	22	45
19-30	27	22	45

Fonte: Institute of Medicine (IOM), 2000.

Considerações finais

As alterações inerentes ao *status* de ferro na IC são complexas, pois envolvem múltiplos mecanismos, dentre os quais a atividade inflamatória tem grande destaque. Além disso, esta condição associada ou não a presença de anemia contribui para o pior prognóstico da doença.

Desta forma, fica evidente a necessidade de maiores investigações quanto a homeostase desse mineral, principalmente no que se refere a sua regulação sistêmica, buscando maior entendimento de associações com a inflamação, anemia e ao consumo alimentar de ferro, especialmente na fase mais avançada da doença, com o propósito de elucidar intervenções mais eficazes e contribuir para melhor evolução clínica e qualidade de vida dos indivíduos acometidos por esta comorbidade.

REFERÊNCIAS

1. ANKER SD, COMIN COLET J, FILIPPATOS G, WILLENHEIMER R, DICKSTEIN K, DREXLER H, LUSCHER TF, BART B, BANASIAK W, NIEGOWSKA J, KIRWAN BA, MORI C, VON EISENHART ROTHE B, POOCK SJ, POOLE-WILSON PA, PONIKOWSKI P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.*, 2009; 361(25):2436-48
2. AGARWAL AK, STUART D, KATZ SD. Future directions in management of anemia in heart failure. **Heart Failure Clinics**, 2010; 6(3):385-395.
3. ANAND SI, MCMURRAY JJV. WHITMORE J, WARREN M, PHAM A, MC CAMISH MA, BURTON PBJ. Anemia and Its relationship to clinical outcome in heart failure. **Circulation**, 2004; 110:149-154.
4. ANAND IS. Anemia and chronic heart failure. **JACC**, 2008; 52(7):501-511.
5. BARRRETTO ACP. Insuficiência cardíaca descompensada. São Paulo:Phoenix,2007, 1(26):93-120.
6. BARRETTO ACP, CARDOSO MN, CARDOSO JN. Deficiência de ferro na insuficiência cardíaca. **Rev Bras Hematol Hemoter**, 2010; 32(2): 89-94.
7. BRASSE LC, KARIM Z, LETTERRON P. Intestinal DMT-1 cotransporter is downregulated by hepcidina via proteasome-internalization and degradation. **Gastroenterology**, 2011; 140:1261-1271.
8. BERTINI J, CHAGAS ACP. **Fisiopatologia da insuficiência cardíaca**. In: Nutrição na Insuficiência Cardíaca. São Paulo:Sarvier,2002, p.15-27.
9. BERRY C, HOGG K, NORRIE J, STEVENSON K, BRETT M, MCMURRAY J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study. **Heart**. 2005; 91: 907-913.
10. BELONJE AM, VOORS AA, VAN DER MEER P, VAN GILST WH, JAARSMA T, VAN VELDHUISEN DJ. Endogenous erythropoietin and outcome in heart failure. **Circulation**, 2010;121:2456-251.
11. BOCCHI E, FERREIRA SM. **Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca**. In: Tratado de Cardiologia. São Paulo:Manole,2005, p.743-748.
12. CONSTANZA AC, CANDIA AM, MESQUITA ET, VILLACORTA H. O Intestino na insuficiência cardíaca: aspectos funcionais, imunológicos e terapêuticos. **Rev SOCERJ**, 2007; 20(6): 443-9.
13. COOK JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. **Best Pract Res Clin Haematol**, 2005; 18(2): 319-332.

14. DIVAKARAN V, MEHTA S, YAO D, HASSAN SAAMIR, SIMPSON S, WIEGERINCK E, SWINKELS DW, MANN DL, KHARGHAN VA. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. **Am J. of Hematol**, 2010:107-109.
15. DEC WC. Anemia and iron deficiency: new therapeutic targets in heart failure? **N Engl J Med**, 2009; 361:2475-2477.
16. ECKARDT KU, KURTZ A. Regulation of erythropoietin production. **Eur J Clin Invest**. 2005;35(3):13-19.
17. DUNN LL, RAHMANTO YS, RICHARDSON DR. Iron Uptake and metabolism in the new millennium. **Trends in Cell Biology**, 2006;17(2):93-100
18. FAIRBANKS, VF. O ferro em medicina e nutrição. *In: Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. Barueri: Manole, 2003, 1(10): 207-212.
19. FELKER GM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. **JACC**, 2004;44(5):959-966.
20. FELKER GM, SHAW LK, STOUGH WG, O'CONNOR CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. **Am Heart J**, 2006; 151(2): 457-62.
21. FRISANCHO, AR. **Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status**. Ann Arbor: University of Michigan Press, 1990.
22. FLEMING MD. The regulation of hepcidina and its effects on systemic and cellular iron metabolism. **Hematol**, 2008;151-158.
23. GANZ T. Hepcidin- A regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. **Best Pract Res Clin Haematol**, 2005; 18(2):171-182.
24. GANZ T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, 2006;29-35.
25. GANZ T. Molecular Control of Iron Transport. **JASN**, 2007;(8):304-400.
26. GHALI JK. Anemia and heart failure. **Curr Opin Cardiol**, 2009; 24(2):172-178.
27. GROTO HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Rev Bras Hematol Hemoter**, 2008; 30(5):390-397.
28. GROTO HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Rev Bras Hematol Hemoter**, 2010; 32(2):8-17.

29. HENTZE MW, MUCKENTHALER MV, ANDREWS NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. **Cell Press**, 2004; 117:285-297.
30. HOROWICH TB, FONAROW GC, HAMILTON MA, MACLELLAN WR, BORENSTEIN J. Anemia is Associated with Worse Symptoms, Greater Impairment in Functional Capacity and as Significant Increase in Mortality in Patients with Advanced Heart Failure. **Journal American College of Cardiology**, 2002; 39 (11): 1780-1786.
31. HUNT SA, BAKER WD, CHIN MH. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary a Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). **Circulation**, 2001; 104: 2996-3007.
32. HUGHES C, KOSTKA P. Deficiência cardíaca congestiva crônica. In: Shills M, Olson JA, Ross CA (organizadores) **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença**, 9ª ed. São Paulo: Manole, 2002; 1311-1317.
33. HUGMAN A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. **Clin Lab Haematol**, 2006;28(75-83).
34. JANKOWSKA EA, ROZENTRYT P, WITKOWSKA A, NOWAK J, HARTMANN O, PONIKOWAKA B, NADZIEJA LB, BAASIAK W, POLONSKI L, FILIPPATOS G, McMURRAY JJV, ANKER SD, PONIKOWSKI P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. **European Heart Journal**, 2010; 31: 1872-1880.
35. KLUTSTEIN MW, TZIVONI D. Anaemia and heart failure: aetiology and treatment. **Nephrol Dial Transplant**, 2005; 20(7): 7-10.
36. LAFTAH AH, RAMESH RJ, SIMPSON. Effect of hepcidina on intestinal iron absorption in mice. **Blood**, 2004; 103(10):3940-3944.
37. LOURENÇO BH, VIEIRA LP, MACEDO A, NAKASATO M, MARUCCI MFN, BOCCHI EA. Estado nutricional e adequação da ingestão de energia e nutrientes em pacientes com insuficiência cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, 2009; 93(5): 541-548.
38. LYNCH S. Influence of infection/inflammation, thalassemia and nutritional status on iron absorption. **Int J Vitam Nutr, Res.** 2007; 77:217-23.
39. MATSUMOTO M, TSUJINO T, KAWABATA ML, NAITO Y, AKAHORI H, SAKODA T, OHYANAGI M, TOMOSUGI N, MASUYAMA T. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart Failure patients with anemia. **Circulation Journal**, 2010; 74:301-306.

40. MESQUITA ET, SOCRATES J, RASSI S, VILLACORTA H, MADY C. Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. **Arq Bras Cardiol**, 2004; 82(4): 494-500.
41. NAKANISH T, HASUIKE Y, OTAKI Y, KIDA A, NONOGUCHI, KURAGANO. Hepcidin: another culprit for complications in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*, 2011;0:1-9.
42. NANAS JN, MATSOUKA C, KARAGEORGOPOULOS D, LEONTI A, TSOLAKIS E, DRAKOS SG, TSGALOU EP, MAROULIDIS GD, ALEXOPOULOS GP, KANAKAKIS JE, NANA MIA. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. **JACC**, 2006; 48(12):2485-2489.
43. NEMETH E, VALORE EV, FERRITO M, SCHILLER G, LICHTENSTEIN A, GANZ T. Hepcidin, a putative mediator of inflammation, is a type II acute-phase protein. **Blood**, 2003;101:2461-2463
44. NEMETH E, RIVERA S, GABAYAN V, KELLER C, TAUDORF S, PEDERSEN BK, GANZ T. IL-6 Mediates Hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. **J Clin Invest**, 2004; 113(9):1251-1253.
45. NETO JMR. Avanços no tratamento da insuficiência cardíaca: a dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo. **Rev SOCESP**, 2004; 14(1).
46. OKONKO DO, ANKER SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenic mechanisms. **J Card Fail**, 2004;(1):5-9.
47. OKONKO DO, GRZESLO A, WITKOWSKI T, MANDAL AJ, SLATER RM, ROUGHTON M, FOLDES G, THUM T, MAJDA J, BANASIAK W, MISSOURIS CG, WILSON PA, ANKER SD, PONIKOWSKI P. Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients With Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency: FERRIC-HT: A randomized, Controlled, observer-blinded Trial. **JACC**, 2008;51(2):103-112.
48. PAIVA SAR, CAMPANA AO, OKOSHI MP, GODOY G. Terapia nutricional como coadjuvante no tratamento do paciente com insuficiência cardíaca. **Rev SOCESP**, 2004; 14(1):186-196.
49. PARK CH, VALORE EV, WARING AJ, GANZ T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. **Journal of Biological Chemistry**, 2001, 276;7806-7810.
50. ROE MA, COLLINGS R, DAINITY JR, SWINKELS DW, FAIRWEATHER-TAIT SJ. Plasma hepcidin concentrations significantly predict interindividual variation in iron absorption in healthy men. **Am J Clin Nutr**. 2009;89:1088-1091.

51. RUZANY F. Até quando fazer a reposição de ferro. **J Bras Nefrol**,2000; 22(5):25-27.
52. SAHADE VM, PEREIRA VS. Tratamento Nutricional em pacientes com insuficiência cardíaca. **Rev. Nutr.**, Campinas. 2009; 22 (3): 399-408.
53. SALES AL, VILLACORTA H, REIS L, MESQUITA ET. Anemia como fator prognóstico em uma população hospitalizada por insuficiência cardíaca descompensada. **Arq Bras Cardiol**. 2005;84(3):237-240.
54. SANTOS PCJL, CANÇADO RD, TERADA CT, SHINORARA EMG. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, 2009; 31 (3): 2002- 09.
55. SANTOS SV. Nutrição enteral na insuficiência cardíaca. In: Magnoni D, Cukier C (organizadores). **Nutrição na insuficiência cardíaca**. São Paulo: Sarvier,2002; p.149-159.
56. SILVERBERG DS, WEXLER D, IAINA A , SCHWARTZ D. The interaction between heart failures and other herat diseases, renal failure and anemia.**Semin Nephrol**,2006;26(4):296-306.
57. SCHOLL M, PETERSEN CL, OLIVEIRA TMC, JÚNIOR CANS, FERREIRA KB, NETO JCVN, TORRES MA, DANZMANN LC, KOHLER I. Anemia na insuficiência cardíaca e sua interação com a função renal. **Rev SOCERJ**. 2008; 21(6)365-371.
58. SBC. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, 2002; 79 (4):1-30.
59. TANG YD, KATZ SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. **Circulation**, 2006 ;113(20):2454-2461.
60. TANG WH, TONG W, JAIN A, FRANCIS GS, HARRIS CM, YOUNG JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset,transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. **JACC**, 2008;51(5):569-576.
61. TELLO BS, SALES ALF, BARCELLOS E, LIMA LC, STEFFEN R, WIEFELS C, VILLACORTA H, MESQUITA ET. Anemia e disfunção renal na insuficiência cardíaca. **Rev SOCERJ**. 2007; 20(6): 434-442.
62. VAN D MEER P; LOH DJ, JANUZZI JL, DE LA PORTE PW, LIPSIC E, VAN WIJNGAARDEN J, VOORS AA, VAN GILST WH, VAN VELDHUISEN DJ. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. **Eur Heart J**. 2008;29:1510-1515

63. VELDHUISEN DJD, ANKER SD, PONIKOWSKI P, MACDOUGAL IC. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. **Nature**, 2011; 8:485-493.
64. TINERMAM A, CÉSAR LAM. **Insuficiência Cardíaca-Fisiopatologia e o eixo-neuro-humoral**. In: Manual de Cardiologia. São Paulo:Atheneu,2000, p.28-31.
65. WEISS G. Modification of iron regulation by the inflammatory response. **Best Pract Res Clin Haematol**, 2005; 18(2):183-201.
66. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq Bras Cardiol**, 2009; 93 (supl.1): 1-71.

Capítulo II: Artigo Original

Status de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca avançada

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica reconhecida como a via final da maioria das doenças cardiovasculares (HUNT *et al.*, 2001). Esta patologia acomete milhões de pessoas em todo o mundo e tem um importante impacto socioeconômico.

Na IC a ativação neuro-hormonal e imunoinflamatória são intensas e podem contribuir para uma série de complicações, dentre as quais encontra-se a anemia (CLELAND, KHAND, CLARK, 2001; NETO, 2004).

A anemia é uma comorbidade frequente na IC de etiologia multifatorial e que normalmente está implicada no aumento das hospitalizações e mortalidade. Estudos recentes sobre a etiologia da anemia na IC têm evidenciado a deficiência de ferro como uma das principais causas (NANAS *et al.*, 2006; CARDOSO *et al.*, 2010; JANKOWSKA *et al.*, 2010). Deste modo, a hepcidina- um importante peptídeo envolvido na regulação da homeostase do ferro vem sendo estudado (MATSUMOTO *et al.*, 2010; DIVAKARAN *et al.*, 2010).

A síntese da hepcidina é induzida pela IL-6 e inibida em função da hipóxia, eritropoese e anemia. Este peptídeo após se ligar ao seu receptor a ferroportina controla a saída de ferro dos macrófagos, enterócitos e hepatócitos para o plasma (NEMETH, *et al.*, 2004; BRASSE, *et al.*, 2011), resultando em uma deficiência de ferro mesmo diante de estoques adequados do mineral.

Visto que a IC é uma doença onde há exacerbação da atividade inflamatória acredita-se que exista um aumento significativo da hepcidina e esta por sua vez pode induzir deficiência de ferro e consequente anemia.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o *status* de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, visando compreender a atuação da hepcidina e a sua

relação com os marcadores inflamatórios e eritropoietina, além de avaliar a adequação da ingestão alimentar e a estimativa de custo do paciente anêmico.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Estudo transversal, realizado com participação voluntária de pacientes do sexo masculino, 30 a 60 anos de idade, hospitalizados na unidade cardiológica de adultos do Hospital Auxiliar de Cotoxó do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HAC-HCFMUSP).

TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho amostral foi calculado pelo Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (IME-USP) e estimado o número amostral em 80 pacientes portadores de insuficiência cardíaca, assumindo o poder de 80% e o nível de significância de 0,05.

CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

CrITÉRIOS de inclusão:

Foram considerados como fatores de inclusão: pacientes do sexo masculino, com idade entre 30 e 60 anos, diagnosticados com insuficiência cardíaca e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $<0,45$.

CrITÉRIOS de exclusão:

Foram excluídos os pacientes com: sangramentos intestinais; úlcera péptica; hipertireoidismo não corrigido; doenças neoplásicas; tratamento para anemia; transfusão

sanguínea nos últimos três meses; anemia hereditária; uso de eritropoietina e disfunção hepática.

PROTOCOLO DE ESTUDO

Os participantes foram submetidos à coleta de sangue para determinação da concentração de hepcidina, eritropoietina, IL6 e TNF- α . Foi realizada avaliação antropométrica e dietética (método de pesagem direta de alimentos) para obtenção do consumo de ferro, energia e a ingestão de macronutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas) (Figura 2).

Figura 2: Fluxograma das atividades realizadas.

COLETA DE SANGUE

Após jejum de 8 horas, no período matutino, os pacientes foram submetidos a coleta de sangue por um profissional experiente, utilizando material descartável. Quinze

mL de sangue (volume total) foram transferidos para tubo desmineralizado sem anticoagulante para obtenção do soro necessário para as análises de hepcidina.

O sangue foi separado por centrifugação para obtenção do soro. Todo o material biológico obtido foi transferido para tubos de polipropileno estéreis e armazenado a -80°C para posterior análise.

ANÁLISES

Parâmetros bioquímicos e hematológicos

Os parâmetros de ferro (ferro sérico, capacidade total de ligação de ferro, ferritina sérica, saturação de ferro, transferrina sérica e índice de saturação de transferrina) foram analisados pelo laboratório do Instituto Central do HCFMUSP e os resultados obtidos foram verificados no prontuário médico.

Os parâmetros hematimétricos (níveis de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), volume corpuscular médio (VCM), amplitude de variação do tamanho dos eritrócitos (RDW), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), plaquetas, linfócitos e leucócitos) foram analisados pelo laboratório do InCor-HCFMUSP e os resultados obtidos foram verificados no prontuário médico.

Determinação de hepcidina.

A concentração de hepcidina foi determinada no soro, por ensaio enzimático, utilizando o kit DRG Hepcidine ELISA (Cat nº EIA 4705) da marca DRG Diagnostics Inc (Mountainside, EUA), e lidas em leitora de microplaca Spectra MAX 190 da Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA, EUA).

Marcadores de inflamação

A análise de proteína C reativa foi realizada pelo laboratório do InCor-HCFMUSP e o resultado obtido foi verificado no prontuário médico.

As citocinas inflamatórias (IL-6 e TNF-) foram dosadas no soro por ensaios enzimáticos, utilizando-se os kit: Human IL-6 Immunoassay (Cat. nº S6050) e Human TNF- Immunoassay (Cat. nº STA00C) da marca R&D Systems Inc (Millipore Corporation, Billerica, MN, EUA). As placas foram lidas em leitora de microplaca da marca Spectra MAX 190 da Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA, EUA).

Eritropoietina

A concentração sérica de eritropoietina foi dosada no soro por ensaios enzimáticos, utilizando-se os kit: *Human Erythropoietin Immunoassay quantikine* (Cat nº DEP00); da marca R&D Systems Inc (Millipore Corporation, Billerica, MN, EUA). As placas foram lidas em leitora de microplaca da marca Spectra MAX 190 da Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA, EUA).

Definição de anemia

A anemia foi definida como hemoglobina <13mg/dL, segundo os critérios da OMS, 1994.

Definição da deficiência de ferro

A deficiência de ferro foi definida: ferritina <100mg/dL ou ferritina 100-300mg/dL na presença de saturação de transferrina <20% (ANKER et al., 2009).

Avaliação da função renal

A creatinina e uréia sérica foram analisadas pelo laboratório do InCor-HCFMUSP e os resultados obtidos foram verificados no prontuário médico.

A função renal foi avaliada através do cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada- Simplified Modified Diet Renal Disease (sMDRD).

Para o sexo masculino é considerada a fórmula abaixo (VILLACORTA *et al.*, 2010):

$$\text{sMDRD} = 186 \times \text{creatinina sérica} - 1,154 \times \text{idade} - 0,203$$

$$\text{sMDRD} \times 1,212 \text{ (Homens negros)}$$

Esta fórmula foi validada em diferentes populações e é usada para estimar a TFG em pacientes com IC (SANTOS *et al.*, 2010).

A classificação da função renal foi determinada de acordo com os seguintes critérios:

- Normal: TFG $\times 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$;
- Disfunção renal leve: TFG <90 e $\times 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$;
- Disfunção renal moderada TFG <60 e $\times 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ e;
- Disfunção renal grave: TFG $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Caracterização de congestão sistêmica

A congestão sistêmica foi caracterizada pela equipe médica do HAC-HCFMUSP de acordo com os seguintes critérios, sendo necessária a presença de, pelos menos, dois deles: estase jugular, estertores pulmonares, edema em região sacral, edema de membros inferiores ou hepatomegalia. O resultado obtido foi verificado no prontuário médico.

Determinação da estimativa de custo do paciente hospitalizado

No relatório mensal de custos da instituição, são somados todos os custos diretos (materiais, pessoal e custos gerais) e indiretos (água, energia elétrica, seguro e telefone) dos centros produtivos (unidades de internação), administrativos e auxiliares, obtendo-se o valor total de custos diretos e indiretos de cada um dos referidos centros.

Posteriormente, os custos dos centros administrativos e auxiliares são rateados entre os centros produtivos e o valor alcançado é somado ao valor total de custos diretos e indiretos. O valor total geral (custos diretos, custos indiretos e rateio) obtido é dividido entre o número de pacientes internados, tendo como resultado a média de custo unitário por paciente no mês vigente.

Deste modo, a estimativa de custo unitário do paciente hospitalizado será calculada através da média de custo unitário mensal do paciente (verificada no relatório) do centro produtivo (unidade cardiológica de adultos masculina), multiplicado pelos dias de internação, dividido por trinta dias.

- **Estimativa de custo do paciente hospitalizado** = média de custo unitário mensal x dias de internação hospitalar (DIH) / 30 dias.

Caracterização do consumo alimentar

Foi utilizado o registro alimentar diário pelo método direto de pesagem dos alimentos, por fornecer dados fidedignos e ser considerado padrão ouro (RODRIGO, BARTRINA, 1995).

O registro das informações de consumo de cada paciente foi realizado pelo pesquisador executante em impresso próprio, contendo horário, refeição e quantidade ingerida em 24 horas durante cinco dias de acompanhamento. Cada refeição foi pesada,

no momento da composição do prato. Os alimentos sólidos e líquidos foram pesados e/ou medidos antes e após a oferta individualmente. Os alimentos sólidos foram pesados em Balança Plena® com capacidade máxima de 2.000g e mínima de 1g e com precisão de 1g; e os alimentos líquidos medidos em jarra graduadas em 500 ml com divisão a cada 50 ml. O paciente foi orientado a não desprezar os alimentos do prato, a fim de possibilitar a pesagem dos restos e também quanto à importância de não ingerir alimentos fora do programado antes que a pesquisadora os pesasse pré e pós-consumo, para incluí-los no registro alimentar diário. O total de cada um dos alimentos efetivamente consumidos pelo grupo foi obtido pela diferença entre quantidade oferecida e/ou servida e a quantidade dos restos.

Os dados obtidos através do método de pesagem direta foram analisados pelo sistema *on-line* NutriQuanti (GALANTE;COLLI, 2007).

Para a avaliação da ingestão de energia e macronutrientes foi usado a III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, 2009. E para avaliação do consumo de ferro foi utilizada a metodologia descrita nas DRI, 2000.

Avaliação antropométrica

As medidas antropométricas foram realizadas de acordo com Frisancho (1990). As medidas de peso (P) (kg), estatura (E) (m), dobra cutânea do tríceps (DCT) (mm) e circunferência do braço (CB) (cm) foram determinadas. O peso foi verificado em balança eletrônica Filizola® Personal PL180 com capacidade máxima de 180 kg e mínima de 2kg e com divisão de 100g. A estatura foi mensurada com estadiômetro Standard Sanny® ES2030 com campo de uso de 0,80 até 2,20 m e precisão de 2 mm.

A circunferência do braço foi medida com fita métrica de vidro inextensível Fiberglass® de 1,50m de comprimento, com precisão de 1,0cm. A dobra cutânea do

tríceps foi mensurada com Adipômetro Clínico Sanny® com capacidade de 0 a 55 mm e tolerância de $\pm 0,5$ mm em 55 mm. O índice de massa corporal (IMC), a circunferência muscular do braço (CMB) e a área muscular do braço corrigida (AMBc) foram obtidos a partir das seguintes fórmulas:

- $IMC \text{ kg/m}^2 = P(\text{kg}) / E^2 (\text{m})$
- $CMB (\text{cm}) = CB (\text{cm}) \times (DCT [\text{mm}] \times \pi) / 10$, onde $\pi = 3,14$.
- $AMBc = (CMB)^2 / 4 \text{ (- } 10\text{cm}^2)$

As mensurações de peso e altura foram realizadas com os pacientes usando roupas leves e sem sapatos. Esses dados foram usados para o cálculo do índice de massa corporal (quadro 1), para classificação do estado nutricional e para determinação dos indicadores de circunferência muscular do braço e área muscular do braço corrigida.

O valor de ponto de corte adotado para classificação dos indicadores de circunferência muscular do braço e área muscular do braço corrigida, de acordo com o padrão de referência (Frisancho, 1990) é:

- Percentil menor que 5 foi considerado como indicador de deficiência de massa magra;
- Percentil entre 5 e 10 foi considerado como indicador de baixa massa magra;
- Percentil entre 10 e 90 foi considerado indicador de eutrofia;
- Percentil maior que 90 foi considerado indicador de obesidade.

Para pacientes acamados, foram adotadas fórmulas de estimativa de peso e estatura de acordo com Chumlea (1985), sendo:

- Estimativa de peso:

$$\text{Homem} = [90,98 \times CP] + (1,16 \times AJ) + (1,73 \times CB) + (0,37 \times PCSE) - 81,69$$

Onde: CP: circunferência da panturrilha

AJ: altura do joelho

CB: circunferência do braço

PCSE: prega cutânea subescapular

A CP e a AJ foram mensuradas com fita métrica de vidro inextensível Fiberglass® de 1,50m de comprimento, com precisão de 1,0cm. A PCSE é mensurada com Adipômetro Clínico Sanny® com capacidade de 0 a 55 mm e tolerância de $\pm$ 0,5mm em 55 mm.

- Estimativa de estatura:

Homem=[64,19-(0,04x idade)+(2,02 x AJ em cm)]

Quadro 1. Classificação do IMC para adultos.

IMC (kg/m ²)	Classificação
< 16,0	Baixo peso severo
16 -16,99	Baixo peso moderado
17 ó 18,49	Baixo peso leve
18,5 ó 24,99	Normal - Eutrófico
25 ó 29,99	Pré-obeso/ Sobrepeso
30 ó 34,99	Obesidade classe I
35 ó 39,99	Obesidade classe II
× 40,00	Obesidade classe III

Fonte: WHO 1995.

ASPECTOS ÉTICOS

Os pacientes foram orientados sobre os procedimentos realizados e receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**ANEXO I**). Em caso de

incompetência legal ou incapacidade física, o consentimento pós-informação foi obtido do familiar responsável.

Este procedimento seguiu as recomendações da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq/HCFMUSP) (Protocolo CAPPesq N°0634/11) (**ANEXO II**), do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP) (Protocolo CEP N°593) (**ANEXO III**), da Resolução 196 do Ministério da Saúde sobre Ética em Pesquisa (Brasil 1997) e da Declaração de Helsinque (2008).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada pelo software SPSS versão 14.0. Foram realizadas medidas de frequência, mediana e percentil 25-75 das variáveis. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo teste de Levene. Para comparação das medianas entre os grupos foi realizado pelo teste não paramétrico Mann-Whitney. O nível de significância $< 0,05$ foi considerado.

A associação entre as variáveis analisadas serão avaliadas pelo coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

RESULTADOS

DADOS DESCRITIVOS

Foram avaliados 50 pacientes (tabela 3) com média de idade de $49 \pm 3,6$ anos que se apresentavam em classe funcional III ou IV de insuficiência cardíaca acordo com os critérios da NYHA. A média da FEVE foi de $25,9 \pm 7,9\%$. A etiologia mais frequente da IC foi a chagásica, seguida da idiopática e isquêmica.

A média da taxa de filtração glomerular foi de $60,15 \pm 24$ mL/min/1.73m² expressou um leve comprometimento da função renal. E a presença de congestão foi identificada em 56% dos pacientes.

As drogas frequentemente utilizadas no tratamento da IC como a dobutamina, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e Betabloqueadores (BRA) foram prescritas para 48%, 56% e 86% respectivamente. Ainda observou-se o uso de anticoagulante por 30% dos indivíduos e de ácido acetilsalicílico (AAS) em 28% dos pacientes.

Do total de pacientes estudados, 56% foram diagnosticados com anemia (tabela 3) e dentre esses 30% com anemia por deficiência de ferro (tabela 4).

Referente aos marcadores de inflamação não foi observado diferenças significativas entre os grupos (tabela 5). No grupo de pacientes anêmicos com deficiência de ferro foi verificada correlação negativa entre as concentrações de hepcidina e ferritina, porém nos demais grupos não foram observadas diferenças significantes (tabela 6).

Tabela 3. Dados descritivos dos pacientes com insuficiência cardíaca. Os resultados foram expressos em média (desvio padrão) e frequência (%), 2012.

Variáveis	Média (Desvio padrão) ou frequência(%)
Idade (anos)	49,3 (7,58)
FEVE	25,9 (7,96)
Diagnóstico de anemia (%)	52
TFG (mL/min/1.73m ²)	60,1(24)
Classe Funcional (%)	-
III	74
IV	26
Etiologia(%)	-
Chagásica	28
Idiopática	28
Isquêmica	24
Valvar	8
Alcoólica	6
Hipertensiva	6
Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo II (%)	16
Sinais de Congestão (%)	56
Medicamentos (%)	-
IECA	54
BRA	74
Anticoagulantes	62
Droga vasoativa	50
AAS	28
Óbitos (%)	24

FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA=inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA=betabloqueadores; AAS= ácido acetilsalicílico.

Tabela 4. Caracterização da anemia e da deficiência de ferro segundo os parâmetros hematimétricos e de hemoglobina, São Paulo, 2012.

	Anêmicos n=26		Não Anêmicos n=24	
	Deficiência de ferro			
	Sim n= 8	Não n=18	Sim n=5	Não n=19
ST (%)	13,8	24,3	15,6	28,4
Mediana (IIQ)	(12,8-16,7)	(19,50-36,47)	(15,14-18,05)	(21,45-48,6)
Ferritina (ng/mL)	143	365	188	279
Mediana (IIQ)	(52,8-191,3)	(241,0-0,58)	(67,7-266)	(199-419)
Hb (g/dL)	11,1	11,6	14,3	13,9
Mediana (IIQ)	(9,15-12,22)	(10,27-12,12)	(13,85-15,30)	(13,40-14,90)

Mediana

(IIQ): Intervalo interquartil (1º quartil ó 3º quartil)

Hb=hemoglobina; ST=saturação de transferrina

Os parâmetros bioquímicos e hematimétricos são apresentados na (tabela 7). Verificou-se entre os pacientes anêmicos por deficiência de ferro alterações significantes no VCM e HCM. Nos pacientes não anêmicos com deficiência de ferro o hematócrito e eritrócitos foram mais elevados quando comparado aos pacientes. E nesses dois grupos observou-se aumento da eritropoietina. Os resultados da taxa de filtração glomerular obtidos permitiu classificar a disfunção renal de pacientes não anêmicos com deficiência de ferro como moderada e disfunção renal leve para os demais pacientes.

Tabela 5. Avaliação dos marcadores de inflamação em pacientes com IC, São Paulo, 2012.

	Anêmicos n=26		Não Anêmicos n=24		p*
	Deficiência de Ferro				
	Sim n= 8	Não n=18	Sim n=5	Não n=19	
Hepcidina (ng/mL) Mediana (IIQ)	37,5 (31,38-40,77)	34,3 (24,4-39,98)	34,1 (23,35-37,55)	34,4 (29,42-44,66)	0,515
IL 6 (ng/mL) Mediana (IIQ)	16,4 (11,24-23,78)	13,6 (4,68-30,70)	9,3 (8,08-19,47)	6,3 (2,19-18,22)	0,322
TNFα (pg/mL) Mediana (IIQ)	9,1 (7,13-12,61)	8,7 (6,42-10,98)	9,7 (7,49-10,03)	6,2 (5,37-8,38)	0,101
PCr (mg/dL) Mediana(IIQ)	5,2 (3,60-49,65)	8,8 (6,40-46,07)	9, (5,80-24,25)	4,1 (1,72-10,80)	0,125

Mediana

(IIQ): Intervalo interquartil (1º quartil ó 3º quartil)

*: valor p de acordo com o teste Kruskal-Wallis

Letras diferentes indicam diferença estatística entre os grupos, de acordo com o teste Mann-Whitney

Tabela 6. Correlação da hepcidina sérica com os parâmetros de ferro e marcadores de inflamação, São Paulo, 2012.

	Anêmicos n=26				Não Anêmicos n=24			
	Deficiência de Ferro							
	Sim n=8		Não n= 18		Sim n=5		Não n=19	
	Hep.	p	Hep.	p	Hep.	p	Hep.	p
Interleucina 6	-0,036	0,933*	0,391	0,108*	-0,800	0,104*	0,151	0,538*
TNF alfa	0,180	0,670*	0,055	0,827^	-0,856	0,137*	0,130	0,596*
Eritropoietina	0,611	0,108*	0,032	0,900*	-0,300	0,624*	-0,072	0,770*
Ferritina	-0,814	0,014*	-0,194	0,439^	-0,300	0,624*	-0,042	0,864*
Sat.Transferrina	-0,371	0,365*	-0,433	0,072^	0,600	0,285*	-0,082	0,737*
Ferro sérico	-0,299	0,471*	-0,344	0,162*	-0,264	0,688*	-0,142	0,562*
Transferrina	0,590	0,123*	0,046	0,855^	-0,500	0,391*	-0,049	0,841*
Hemoglobina	0,096	0,821*	0,202	0,421^	0,677	0,219*	-0,038	0,878*
CTL Fe	0,611	0,108*	0,007	0,977*	-0,300	0,624*	0,005	0,983*

*: Coeficiente de correlação e valor de p de acordo com teste de Spearman.

^: Coeficiente de correlação e valor de p de acordo com teste de Pearson

Tabela 7. Parâmetros bioquímicos e hematimétricos de pacientes com IC, São Paulo, 2012.

	Anêmicos n=26		Não Anêmicos n=24		p*
	Deficiência de Ferro				
	Sim n=8	Não n=18	Sim n=5	Não n=19	
Hematócrito (%) Mediana (IIQ)	36,5 ^a (31,00-39,75)	37,0 ^a (33,50-40,00)	46,0 ^b (44,00-51,50)	44, 0 ^c (42,00-48,00)	<0,001
Eritrócitos (milh/mm ³) Mediana (IIQ)	4,0 ^a (3,62-4,92)	3,8 ^a (3,45-4,30)	5,2 ^b (4,80-5,95)	4,7 ^c (4,50-5,00)	<0,001
VCM(fL) Mediana (IIQ)	84,0 ^a (83,00-95,00)	96,0 ^b (87,0-100,75)	87,0 ^b (84,50-95,00)	96,0 ^b (90,00-98,00)	0,048
HCM (pg) Mediana (IIQ)	26,0 ^a (24,25-28,25)	29,0 ^{b,c} (27,00-31,25)	27,0 ^{b,c} (25,50-29,50)	30,0 ^{b,d} (28,00-31,00)	0,005
CHCM (g/dL) Mediana (IIQ)	30,0 (29,25-30,75)	31,0 (30,00-32,00)	31,0 (29,50-31,50)	32,0 (30,00-32,00)	0,090
CTL F (μ/dL) Mediana (IIQ)	334,5 (261,5-379,0)	288,5 (261,8-350,8)	337,0 (295,0-375,50)	290,0 (256,0-234,0)	0,426
Ferro (μ/dL) Mediana (IIQ)	43,5 ^a (31,0-59,0)	79,5 ^b (48,8-118,5)	55 ^{a,b,c} (51-58)	104 ^b (65-148)	0,008
Eritropoetina (mil/mL) Mediana (IIQ)	19,4 ^a (8,42-42,63)	42,6 ^{b,b} (19,65-63,08)	10,9 ^c (5,06-22,66)	28,7 ^{d,c} (22,32-51,75)	0,008
Taxa de Filtração Glomerular (ml/min/1,73m ²) Mediana (IIQ)	52,5 (43,61-62,20)	57,2 (29,9-95,58)	58,7 (40,95-73,04)	78,8 (63,01-84,99)	0,365

Mediana

(IIQ): Intervalo interquartil (1º quartil ó 3º quartil)

*: valor p de acordo com o teste Kruskal-Wallis.

Letras diferentes indicam diferença estatística entre os grupos, de acordo com o teste Mann-Whitney.

VCM= volume corpuscular médio; HCM= hemoglobina corpuscular média; CHCM=concentração de hemoglobina corpuscular média; CTLF=capacidade total de ligação de ferro;

Quanto a mortalidade observou-se que 50% dos pacientes anêmicos com deficiência de ferro, 20% dos pacientes anêmicos sem deficiência de ferro e 35% dos pacientes não anêmicos sem deficiência de ferro foram a óbito.

CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

De acordo o IMC todos os pacientes foram diagnosticados como eutróficos. A avaliação nutricional com base na CMB e AMBc identificou pacientes desnutridos em todos os grupos (tabela 8). As tabela 9 e 10 mostram percentual de pacientes com depleção de massa magra segundo classificação da CMB e AMBc.

Tabela 8. Avaliação nutricional de pacientes com IC com base no IMC(kg/m²) , CMB(cm²) e AMBc(cm), São Paulo, 2012.

	Anêmicos n=26		Não Anêmicos n=24		
	Deficiência de Ferro				p*
	Sim	Não	Sim	Não	
	n=8	n=18	n=5	n=19	
CMB (cm)	21,0	21,6	22,5	22,0	0,323
Mediana (IIQ)	(16,83-23,56)	(19,69-22,64)	(21,70-34,43)	(19,49-23,86)	
AMBc (cm)	25,1	27,1	30,4	28,5	0,323
Mediana (IIQ)	(12,6-34,19)	(20,86-30,80)	(27,49-90,07)	(20,21-35,29)	
IMC (kg/m ²)	22,5	24,1	23,2	22,4	0,341
Mediana (IIQ)	(19,82-23,73)	(21,56-30,57)	(22,31-44,03)	(19,05-26,41)	

Mediana

(IIQ): Intervalo interquartil (1º quartil ó 3º quartil)

*: valor p de acordo com o teste Kruskal-Wallis.

Letras diferentes indicam diferença estatística entre os grupos, de acordo com o teste Mann-Whitney.

CMB=circunferência muscular do braço; AMBc=área muscular do braço corrigida; IMC= índice de Massa Corporal.

Tabela 9. Avaliação antropométrica de pacientes com IC com base na CMB(cm²), São Paulo, 2012.

Anêmicos n=26			Não Anêmicos n=24	
Deficiência de Ferro				
Classificação da CMB (cm ²)	Sim n=8	Não n=18	Sim 5 n=5	Não n=19
Eutrofia (%)	0	12	20	11
Baixa mm (%)	0	0	0	5
Deficiência de mm (%)	88	83	60	84
Obesidade (%)	12	5	20	0
Total (%)	100	100	100	100

mm=massa magra

Tabela 10. Avaliação antropométrica de pacientes com IC com base na AMBc(cm), São Paulo, 2012.

Anêmicos n=26			Não Anêmicos n=24	
Deficiência de Ferro				
Classificação da AMBc (cm)	Sim n=8	Não n=18	Sim n=5	Não n=19
Eutrofia (%)	0	12	20	11
Baixa mm (%)	0	0	0	5
Deficiência de mm (%)	88	83	60	84
Obesidade (%)	12	5	20	0
Total (%)	100	100	100	100

mm=massa magra

CARACTERIZAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR

Não houve diferença significativa nos grupos estudados quanto ao consumo de energia e ingestão de macronutrientes e ferro. A ingestão de carboidratos foi maior do que a recomendada, observou-se baixa ingestão alimentar de lipídios e ingestão adequada de proteína. A ingestão de ferro foi acima da recomendação para o grupo de pacientes sem deficiência de ferro. Nos pacientes com deficiência de ferro a ingestão foi adequada (tabela 11). A figura 3 mostra a ingestão alimentar de ferro e a prevalência de inadequação. A figura 4 mostra o percentual de pacientes que estiveram abaixo, dentro ou acima das recomendações de energia, macronutrientes e ferro.

Figura 3. Ingestão alimentar de ferro e prevalência de inadequação em pacientes com IC, São Paulo, 2012.

Figura 4. Percentual de pacientes anêmicos e não anêmicos, deficientes e não deficientes em ferro com proporções de energia e macronutrientes acima, dentro e abaixo dos intervalos de distribuição das recomendações segundo a III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, 2009- Recomendação de carboidratos 50-55%, proteína 15-20% e lipídeo-30-35%; energia 28 Kcal/dia eutróficos; 32 Kcal/dia desnutridos.

Tabela 11. Consumo alimentar de energia, macronutrientes e de ferro de pacientes com IC, 2012.

	Anêmicos n=26		Não Anêmicos n=24		p*
	Deficiência de Ferro				
	Sim n=8	Não n=18	Sim n=5	Não n=19	
Kcal/d Mediana (IIQ)	1819 (1137-2391)	1838 (1159-2281)	1883 (965-2149)	1968 (1456-2191)	0,736
CHO (g/d)* (%) Mediana (IIQ)	268 (256,9-269,6)	264,8 (258,6-272,9)	269,5 (254,7-275,2)	641,1 (252,9-271,9)	0,871
VCT(%) [‡]	57	58	58	58	
Proteína (g/d)* Mediana (IIQ)	64,6 (63,7-71,6)	67,0 (62,8-73,7)	70,7 (63,8-73,9)	71,5 (61,7-75,5)	0,869
VCT(%) [‡]	15	15	15	15	
Lipídio(g/d)* Mediana(IIQ)	52,4 (51,1-55,7)	51,4 (49,2-54,9)	51,3 (48,1-55,6)	51,7 (48,5-56,0)	0,882
VCT(%) [‡]	26	27	25	26	
Ferro(g/d)* Mediana(IIQ)	6,7 (6,5-7,6)	7,1 (6,7-7,8)	6,6 (6,3-7,7)	7,5 (6,9-8)	0,393

[†]Os valores brutos de macronutrientes e ferro foram ajustados pela energia e os valores corrigidos pela variância intra e interpessoal para os grupos pelo método de Willet et. al.

Mediana

(IIQ): Intervalo interquartil (1º quartil ó 3º quartil)

*: valor p de acordo com o teste Kruskal-Wallis.

[‡]Recomendação de carboidratos 50-55%, proteína 15-20% e lipídeo-30-35% (III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, 2009. CHO= Carboidratos ;VCT= Valor calórico total

Referente ao custo e ao período de internação os resultados não foram significativamente significativos. Porém, em relação ao período de internação e ao custo numericamente esses valores se alteraram entre os grupos (tabela 12.)

Tabela 12. Período e custo da internação hospitalar em pacientes com insuficiência cardíaca, São Paulo, 2013.

	Anêmicos n=26		Não Anêmicos n=24		p*
	Deficiência de Ferro				
	Sim n=8	Não n=18	Sim n=5	Não n=19	
Período internação (dias)	446 (260-790)	31,5 (20-60)	17 (14-20)	21 (19-30)	0,130
Mediana (IIQ)					
Custo (R\$)	446 (260-790)	554 (356-1068)	304 (244-362)	377 (314-530)	0,154
Mediana (IIQ)					

Mediana

(IIQ): Intervalo interquartil (1º quartil ó 3º quartil)

*: valor p de acordo com o teste Kruskal-Wallis.

Letras diferentes indicam diferença estatística entre os grupos, de acordo com o teste Mann-Whitney.

DISCUSSÃO

A anemia é uma comorbidade frequente na IC, de etiologia multifatorial e está associada ao prejuízo da função cardíaca e aumento da mortalidade (SALES, 2004; CARDOSO et al.2010; BERRY,2006).

A prevalência de anemia nos pacientes avaliados foi de 52%. Os resultados corroboram com os estudos de Cardoso e colaboradores (2010), realizado no mesmo hospital e com pacientes de características semelhantes e com o de Sales et al.,(2005), que avaliaram a anemia em pacientes com IC descompensada.

A incidência de anemia em pacientes hospitalizados com IC é alta, porém ainda não está claro se é causa ou consequência do maior comprometimento cardíaco (COWIE, LUCAS, 2011).

O grupo de pacientes estudados foi heterogêneo, com IC de diversas etiologias. A fração de ejeção foi baixa o que é fator prognóstico de doença cardíaca. Metade dos

pacientes necessitou de drogas vasoativas para compensação da IC, sua taxa de mortalidade foi alta, o que mostra a gravidade da doença.

A avaliação do *status* de ferro evidenciou que 30% dos pacientes eram anêmicos por deficiência de ferro e 20% não anêmicos com deficiência de ferro.

A deficiência de ferro na IC tanto na presença quanto na ausência de anemia tem implicações clínicas importantes e pode estar associada ao aumento da mortalidade.

Pesquisa realizada com 99 pacientes hospitalizados com IC descompensada, no mesmo hospital identificou deficiência de ferro em 38,2% dos indivíduos (CARDOSO *et al.*, 2010). E similarmente estudo publicado em 2010 também constatou deficiência do mineral em 37% dos pacientes (JANKOWSKA *et al.*, 2010).

As concentrações séricas de hepcidina e dos outros marcadores de inflamação não diferiu entre os grupos. Não foram observadas correlações entre hepcidina sérica e as citocinas inflamatórias nem com a eritropoietina, mas sim com a ferritina somente no grupo de pacientes com anemia por deficiência de ferro.

Matsumoto e colaboradores, (2010), não observaram diferenças nos resultados dos marcadores de inflamação entre anêmicos e não anêmicos com IC. Nos pacientes anêmicos desse estudo as concentrações séricas de hepcidina foram menores quando comparadas com as concentrações do grupo controle (indivíduos saudáveis) e foram verificadas correlações negativas da hepcidina sérica com a eritropoietina e positivas com a ferritina. Os autores concluíram que a hepcidina foi regulada pelos estoques de ferro e pela eritropoese e não pela inflamação com base na IL-6. Porém, nesse estudo não foi avaliada a etiologia da anemia.

No estudo de Weber e colaboradores (2012), as concentrações séricas de hepcidina não se correlacionaram com o TNF- α e ainda diminuíram significativamente em decorrência da deficiência de Fe. Ainda ressaltaram que a magnitude das mudanças

nos marcadores inflamatórios entre anêmicos e não anêmicos seria uma possibilidade para limitar a correlação da hepcidina com as citocinas inflamatórias. Portanto, o fator hipóxia e deficiência de ferro na IC possivelmente sejam mais determinantes na inibição da ativação do hormônio do que a inflamação.

Avaliando a atuação da hepcidina em diferentes tipos de anemia, Pan Pan e colaboradores (2011), observaram diminuição nas concentrações de hepcidina em anêmicos por deficiência de ferro, frente aos indivíduos com anemia de doença crônica e correlação negativa da hepcidina com a ferritina nesses mesmos indivíduos com carência do micronutriente. Esse fato, segundo esses autores, sugere que a função eritropoética induzida pela anemia na medula óssea pode suprimir a expressão de hepcidina no fígado. VOKURKA e colaboradores (2006) demonstrou um aumento acentuado da expressão da hepcidina em ratos quando a eritropoese foi inibida por irradiação.

Diante desses relatos, chama atenção, em nosso estudo que pacientes anêmicos por deficiência de ferro podem ter concentrações séricas de hepcidina inapropriadamente altas para o grau de deficiência que apresentam, uma vez que as concentrações de hepcidina deveriam estar diminuídas quando comparadas aos resultados dos outros grupos tanto em função da hipóxia como da deficiência de ferro.

Atualmente coloca-se em foco a razão hepcidina/ferritina. A razão hepcidina/ferritina é descrita por alguns autores como um parâmetro mais fidedigno para identificar os níveis circulantes de hepcidina do que utilizar isoladamente os seus valores séricos (PIPERNO *et.al.* 2007). Entretanto, até o presente momento nenhum estudo envolvendo pacientes com IC foi realizado visando este foco e não se sabe da confiabilidade deste parâmetro.

São poucos os estudos que avaliaram a hepcidina e sua relação com as citocinas inflamatórias, *status* de ferro e eritropoese na IC. Portanto, sua atuação não está completamente estabelecida. A maioria das pesquisas foram feitas com pacientes estáveis. No caso do presente estudo foram avaliados pacientes graves e descompensados, o que pode ter refletido em mudanças nas concentrações de hepcidina. Assim, é clara a necessidade de mais investigações que possam elucidar o papel da hepcidina principalmente em pacientes graves com IC.

A anemia dos pacientes com deficiência de ferro foi hipocrômica e microcítica. Como esperado, o hematócrito e a contagem de eritrócitos foram mais altos nos pacientes sem anemia com deficiência de ferro e concentrações de eritropoietina mais elevadas nesses dois grupos.

Pacientes não anêmicos por deficiência de ferro não apresentam alterações importantes da série eritrocitária, o HCM pode estar normal e o VCM ligeiramente reduzido concomitantemente a $Hb > 11 \text{ mg/dL}$. Porém, aqueles que estão na fase de deficiência na eritropoese e na progressão da deficiência de ferro podem exibir diminuição do HCM e VCM, da Hb (GROTTO, 2010). E normalmente esses pacientes tendem a ter concentrações mais altas de eritropoietina (BELONGE et al., 2010; VAN DER MEER, et al., 2008), como uma resposta fisiológica do organismo em resposta a hipóxia induzida pela anemia e pela deficiência de ferro.

A anemia de doença crônica tem intensidade de leve a moderada ($Hb \text{ } 9,5 \text{ g/dL}$ - 8 g/dL respectivamente) e normalmente é caracterizada por ser normocrômica, normocítica. Entretanto, quando associada a deficiência de ferro é acompanhada de hipocromia e microcitose, com níveis de ferritina reduzidos ónormal, transferrina diminuída e tende ainda a ser mais grave (WEISS, 2005).

O índice de mortalidade dos pacientes anêmicos por deficiência de ferro foi mais alto comparado ao índice dos outros grupos o que está de acordo com a literatura (JANKOWSKA et al.,2010). No entanto, devido ao pequeno tamanho amostral não foi possível realizar a curva de sobrevida.

A avaliação nutricional, com base no IMC (kg/m^2) levou ao diagnóstico de eutrofia na maioria dos pacientes. Em contrapartida, quando feita a partir da CMB (cm^2) e da AMBc (cm) evidenciou depleção de massa magra em praticamente todos os pacientes.

O estudo de Veloso e colaboradores (2005), em análise da repercussão nutricional na IC, expôs uma alta prevalência de desnutrição em pacientes de classe funcional III e IV internados para compensação.

A perda de peso em pacientes com IC ocorre de maneira gradual, afetando os músculos, tecido gorduroso, ossos e posteriormente o próprio coração, atingindo os estágios finais como caquexia cardíaca- considerada uma complicação comum na IC e definida pela perda de peso voluntária, sem edema, de mais de 6% do peso corporal total no período de seis meses (COSTA, 2007), o que pode agravar ainda mais os sintomas da patologia e piorar o prognóstico dos indivíduos.

Nossos pacientes por serem graves e descompensados, normalmente apresentaram edema de membros inferiores. Assim, de acordo com (Nicol et al.,2002) os melhores índices para a avaliação nutricional seriam as medidas dos membros superiores.

É importante frisar que o IMC é indicador simples do estado nutricional (OMS, 1997), todavia, em pacientes com IC se mostra superestimado devido ao edema.

Independentemente da anemia a depleção de massa magra foi evidente nos pacientes avaliados, demonstrando que a identificação do risco nutricional deve ser feita precocemente, possibilitando desta maneira uma intervenção adequada a fim de evitar complicações da IC e o agravamento dos sintomas da anemia

A dieta fornecida aos pacientes é hiperproteica, hipercalórica, normoglicídica e normolipídica. É uma dieta geral e branda. No entanto, dependendo do tratamento medicamentoso ao qual o paciente é submetido, pode ocorrer perda e/ou alterações de apetite e alterações gastrointestinais que podem favorecer a diminuição da ingestão alimentar. No caso dos pacientes avaliados o aumento do índice resto-ingesta fez com que o consumo de energia e a ingestão de lipídios ficassem abaixo das recomendações. A ingestão de carboidrato e ferro estiveram um pouco acima do recomendado e a ingestão proteica foi adequada.

A ingestão alimentar adequada de ferro pode ser justificada pela frequência com que é oferecida carne vermelha (pelo menos oito vezes por semana), na dieta hospitalar, o que mostra que a deficiência de ferro não foi dietética.

Ortolani e colaboradores (2010), comprovaram que pacientes com IC avançada, sob uso de droga vasoativa, tem diminuição do apetite com consequente redução do consumo de energia e macronutrientes.

Salienta-se que a ingestão calórica diminuída também pode ser secundária à pouca palatabilidade da dieta por seu baixo conteúdo de sódio, e também à dispneia ou à fadiga por evolução da doença (HUGHES; KOSTKA, 2002). Outro fator é a baixa ingestão de lipídios, restringido deliberadamente pelos pacientes para evitar ou limitar sintomas de mal-estar digestivo, comum na IC (PAIVA *et al.*, 2004).

Os pacientes anêmicos sem a deficiência de ferro não apresentaram macrocitose e hipercromia, sinais evidentes de anemia por deficiência de vitamina B12 e ácido fólico.

A monitoração da ingestão alimentar nesses pacientes hospitalizados é de suma importância a fim de prevenir a anemia por carência de micronutrientes.

Ainda que a suplementação de ferro seja feita na prática clínica, em pacientes com IC, dificilmente se obtém efeitos benéficos com a suplementação, devido à frequência

com que ocorre edema da mucosa intestinal nesses pacientes, e que interfere na absorção de nutrientes. Na presença de anemia de doença crônica esta suplementação será pouco efetiva para repor os estoques de ferro e aumentar a saturação de transferrina. Em contrapartida, a terapia com ferro endovenoso, segundo os autores, supera os problemas de má absorção e as restrições impostas pela hepcidina (PFISTER *et al.*, 2012).

Assim sendo, diante das características apresentadas pelos pacientes anêmicos por deficiência de ferro e não anêmicos deficientes em ferro neste estudo, sugere-se que o tratamento com ferro endovenoso seja eficaz.

O tratamento da anemia e da deficiência de ferro melhoram as condições clínicas, leva a mudança na classe funcional da IC e da fração de ejeção ventricular, diminuição das reinternações e potencial melhora da qualidade de vida dos pacientes (ANKER *et al.* 2009; SILVERBERG *et al.*, 2001a; SILVERBERG *et al.*, 2001b; SILVERBERG *et al.*, 2000, TOBLI *et al.*, 2007).

Quanto aos pacientes anêmicos sem deficiência de ferro, seria necessário que se fizesse investigação mais detalhada quanto a sua etiologia para propor um tratamento e não expor os pacientes a um excesso de ferro suplementar. É sabido que a compensação da IC contribui para a correção da anemia e uma intervenção na vigência de depleção de ferro e da deficiência relativa ou funcional de eritropoietina, possibilita melhor evolução clínica aos pacientes (BARRETO *et al.*, 2010).

Quanto custo e ao período de internação hospitalar os resultados dos pacientes anêmicos não foram significantes. Mas, observou-se uma tendência para o aumento dos custo e do período de internação nesses pacientes..

Allen e colaboradores (2009), verificaram um aumento significativo do custo anual do tratamento da anemia na IC comparado aos pacientes sem anemia.

Do mesmo modo, Burden e colaboradores (2010), demonstraram que o tratamento da anemia na IC acarretou diversos benefícios aos pacientes incluindo melhora clínica significativa e redução nas hospitalizações, mas envolveu um alto custo. Portanto, parâmetros econômicos como o custo /eficácia deveriam ser adotados nessa avaliação.

Nossos resultados estão de acordo com a literatura segundo a qual pacientes anêmicos frequentemente requerem mais tempo de internação para tratamento das possíveis complicações decorrentes da anemia, elevando desta forma os custos de sua internação.

CONCLUSÕES

- A prevalência de anemia em pacientes hospitalizados foi de 52% e desses 30% apresentaram anemia por deficiência de ferro;
- Não foi caracterizada anemia de doença crônica com base na avaliação da hepcidina sérica;
- Os pacientes apresentaram depleção de massa magra, baixo consumo energético e de macronutrientes, e adequação alimentar de ferro;
- Há uma tendência tanto do custo como do período de internação serem maiores em pacientes com IC anêmicos.

REFERÊNCIAS

1. ALLEN LA, ANSTROM KJ, HORTON JR, SHAW LK, EISENSTEIN EL, FELKER GM. Relationship between anemia and health care costs in heart failure. **J Card Fail.** 2009;15(10):843-9.
2. ANKER SD, COMIN COLET J, FILIPPATOS G, WILLENHEIMER R, DICKSTEIN K, DREXLER H, LUSCHER TF, BART B, BANASIAK W, NIEGOWSKA J, KIRWAN BA, MORI C, VON EISENHART ROTHE B, POOCK SJ, POOLE-WILSON PA, PONIKOWSKI P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. **N Engl J Med.**, 2009; 361(25):2436-48
3. BRASSE LC, KARIM Z, LETTERRON P. Intestinal DMT-1 cotransporter is downregulated by hepcidina via proteasome-internalization and degradation. **Gastroenterology**, 2011; 140:1261-1271.
4. BELONJE AM, VOORS AA, VAN DER MEER P, VAN GILST WH, JAARSMA T, VAN VELDHUISEN DJ. Endogenous erythropoietin and outcome in heart failure. **Circulation**, 2010;121:2456-251.
5. BARRETTO ACP, CARDOSO MN, CARDOSO JN. Deficiência de ferro na insuficiência cardíaca. **Rev Bras Hematol Hemoter**, 2010; 32(2): 89-94.
6. BERRY C, HOGG K, NORRIE J, STEVENSON K, BRETT M, MCMURRAY J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study. **Heart**. 2005; 91: 907-913.
7. CARDOSO J, BRITO MI, OCHIAI ME, NOVAES M, BERGANIN F, THICON T, FERREIRA EC, REGINA K, REIS M, BARRETTO ACP. Anemia em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. **Arq Bras Cardiol**, 2010; 95(4): 524-528.
8. COSTA RP, SILVA CC, PIMENTEL SC. Terapia Nutricionais nas doenças cardiovasculares. In: Silva SMD, Mura JDP. **Tratado de Alimentação, Nutrição & Dietoterapia**, 2007; 671-692.
9. COWIE MR, LUCAS R. Clinical perspective:iron replacement therapy in chronic heart failure. **Clinical Practice**, 2011;65(6):645-648.
10. DIVAKARAN V, MEHTA S, YAO D, HASSAN SAAMIR, SIMPSON S, WIEGERINCK E, SWINKELS DW, MANN DL, KHARGHAN VA. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. **Am J. of Hematol**, 2010:107-109.
11. COWIE MR, LUCAS R. Clinical perspective:iron replacement therapy in chronic heart failure. **Clinical Practice**, 2011;65(6):645-648.

12. GALANTE AP, COLLI C. Sistema computadorizado on line Nutri quanti, 2007. Disponível em: URL <http://www.nutriquant.com.br/nutri/>
13. GROTTO HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Rev Bras Hematol Hemoter**, 2010; 32(2):8-17.
14. HUGHES C, KOSTKA P. Deficiência cardíaca congestiva crônica. In: Shills M, Olson JA, Ross CA (organizadores) **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença**, 9ª ed. São Paulo: Manole, 2002; 1311-1317.
15. HUNT SA, BAKER WD, CHIN MH. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary a Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). **Circulation**, 2001; 104: 2996-3007.
16. IOM, 2000. Institute of Medicine and Nutrition Board. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and aminoacids (macronutrients). **Washington, National Academy Press**, 2002:697-736.
17. JANKOWSKA EA, ROZENTRYT P, WITKOWSKA A, NOWAK J, HARTMANN O, PONIKOWAKA B, NADZIEJA LB, BAASIAK W, POLONSKI L, FILIPPATOS G, McMURRAY JJV, ANKER SD, PONIKOWSKI P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. **European Heart Journal**, 2010; 31: 1872-1880.
18. MATSUMOTO M, TSUJINO T, KAWABATA ML, NAITO Y, AKAHORI H, SAKODA T, OHYANAGI M, TOMOSUGI N, MASUYAMA T. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart Failure patients with anemia. **Circulation Journal**, 2010; 74:301-306.
19. NEMETH E, RIVERA S, GABAYAN V, KELLER C, TAUDORF S, PEDERSEN BK, GANZ T. IL-6 Mediates Hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. **J Clin Invest**, 2004; 113(9):1251-1253.
20. NETO JMR. Avanços no tratamento da insuficiência cardíaca: a dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo. **Rev SOCESP**, 2004; 14(1).
21. NICOL SM, CARROLL DL, HOMEYER CM, ZAMAGNI CM. The identification of malnutrition in heart failure patients **Eur J Cardiovasc Nurs**, 2002;1(2):139-47.
22. ORTOLANI LS, VIEIRA TCL, SILVA JH, OCHIAI ME, YAMAUTI AK, RIBEIRO RHC, ALONSO RR, BARRETTO ACP. Consumo e aceitação

- alimentar de pacientes com insuficiência cardíaca internados em hospital de retaguarda. **Rev Bras Nutr Clin** 2010; 25(4): 298-305.
23. OKONKO DO, GRZESLO A, WITKOWSKI T, MANDAL AJ, SLATER RM, ROUGHTON M, FOLDES G, THUM T, MAJDA J, BANASIAK W, MISSOURIS CG, WILSON PA, ANKER SD, PONIKOWSKI P. Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients With Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency: FERRIC-HT: A randomized, Controlled, observer-blinded Trial. **JACC**, 2008; 51(2): 103-112.
 24. PAIVA SAR, CAMPANA AO, OKOSHI MP, GODOY G. Terapia nutricional como coadjuvante no tratamento do paciente com insuficiência cardíaca. **Rev SOCESP**, 2004; 14(1): 186-196.
 25. PAN-PAN C, JIAO XY, WANG XH, LIN JH, CAI YM. Hepcidin expression in anemia of chronic disease and concomitant iron-deficiency anemia. **Clin Exp Med**, 2011; 11(1): 33-42
 26. PIPERNO A, G DOMENICO, NEMETH E, TROMBIN P, BOZZINI C, POGGIALI E, PHUNG Y, TOMAS GANZ AND CLARA CAMASCHELLA. Blunted hepcidin response to oral iron challenge in HFE-related. **Blood**, 2007; 110: 4096-4100.
 27. SALES AL, VILLACORTA H, REIS L, MESQUITA ET. Anemia como fator prognóstico em uma população hospitalizada por insuficiência cardíaca descompensada. **Arq Bras Cardiol**. 2005; 84(3): 237-240.
 28. a 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.
 29. b SILVERBERG DS, WEXLER D, SHEPS D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. **J Am Coll Cardiol**. 2001; 37(7): 1775-1780.
 30. 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; 35(7): 1737-1744.
 31. TOBLLI JE, LOMBRANA A, DUARTE P, DI GENNARO F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. **J Am Coll Cardiol**, 2007; 50(17): 1657-1665.

32. VAN DER MEER P, LOK DJ, JANUZZI JL, DE LA PORTE PW, LIPSIC E, VAN WIJNGAARDEN ,VOORS AA, VAN GILST WH, VAN VELDHUISEN DJ. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. **Eur Heart J** 2008; 29:1510-1515.
33. VELOSO LG; OLIVEIRA MTJ; MUNHOZ RT; MORGADO PC; RAMIRES JAF; ANTONIO CARLOS BARRETTO ACP. **Repercussão nutricional na insuficiência cardíaca avançada e seu valor na avaliação prognóstica** Arq. Bras. Cardiol, 2005.
34. WEISS G, LAWRENCE MD, GOODNOUGH, T. Modification of iron regulation by the inflammatory response. **N Engl J Med**, 2005; 352:1011-1023.
35. VOKURKA M, KRIJT J, SULC K, NECAS E. Hepcidin mRNA Levels in Mouse Liver Respond to Inhibition of Erythropoiesis. **Physiol. Res**; 2006,55: 667-674.
36. WEBER CS, BS L, GOLDRAICH L.A. BIOLO A. CLAUSELL N. Anemia in Heart Failure: Association of Hepcidin Levels to Iron Deficiency in Stable Outpatients **Acta Haematol** 2013; 129:55-61.

ANEXOS

ANEXO I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**1.DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:.....TELEFONE: DDD(.....).....

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:.....

BAIRRO:.....CIDADE:.....

CEP:.....TELEFONE:DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Status de Ferro em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Avançada.

PESQUISADOR EXECUTANTE: Jéssica Helena da Silva

CARGO/FUNÇÃO: Nutricionista

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE NUTRIÇÃO: CRN3 Nº22147

UNIDADE DO HCFMUSP: Hospital Auxiliar de Cotoxó/HCFMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO		RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 10 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o Sr. para participar de um estudo cujo o título é: *%Status de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca avançada+*. O objetivo é avaliar as quantidades de ferro no organismo de pacientes com insuficiência cardíaca.

Caso concorde em participar, será necessário que o Sr.(a) esteja em jejum de 8 horas para que possamos realizar a coleta de quinze (15 mL) de sangue. A coleta será feita antes do café da manhã. Com a amostra de sangue será possível para analisarmos os parâmetros de ferro e os marcadores inflamatórios. A coleta será realizada por um enfermeiro experiente, utilizando material descartável e depois da coleta o senhor receberá o café da manhã. Além disso, as refeições que forem consumidas pelo senhor no hospital serão pesadas durante cinco dias, para que posteriormente seja calculado a ingestão alimentar de ferro. Não serão feitos outros tratamentos, além dos previstos pelos médicos responsáveis. Através desse estudo será possível verificar se as quantidades de ferro no seu sangue e na sua alimentação estão adequadas. Esses dados serão importantes e poderão trazer benefícios futuros ao tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca que apresentem anemia por deficiência de ferro. Os riscos e desconfortos são mínimos. Os desconfortos poderão ser causados pela picada da agulha e poderá surgir uma mancha arroxeadas no local da picada.

Em qualquer etapa do estudo poderá, esclarecer as dúvidas com os profissionais responsáveis pela pesquisa. Os principais investigadores são o *Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barreto, CRM 14921* que pode ser encontrado no endereço: Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44- Cerqueira César - 05403-000 - São Paulo - Brasil. Telefone: 2661-6442 . E-mail: pereira.barreto@incor.usp.br e a *Profa. Dra. Célia Colli*, que pode ser encontrada no endereço: Avenida Prof. Lineu Prestes, 580 . Butantã . Tel: 3091-3651. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) . Rua Ovídio Pires de Campos, 225 . 5º andar . Tel: 2661 - 6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 . E-mail: cappelq@hcnnet.usp.br, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo - Avenida Lineu Prestes, 580-Butantã-Bloco 13-A . tel:3091-3677. E-mail: cepfcf@usp.br.

A qualquer momento o senhor(a) poderá desistir do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento no hospital. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com os dados de outros pacientes, sendo mantido sigilo da sua identificação. Sempre que desejar será informado do andamento da pesquisa. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo,

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será coberta pelo orçamento da pesquisa. O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos realizados nesse estudo, o participante terá direito às indenizações legalmente estabelecidas. O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa

Informações de nomes, endereços e telefones dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa, para contato em caso de intercorrências clínicas e reações adversas.

Jéssica Helena da Silva . Rua Cotoxó, 1142 . Vila Pompéia . Tel: 3879-2326

Dr. Marcelo Eidi Ochiai . Rua Cotoxó, 1142 . Vila Pompéia . Tel: 3879-2348

Profa. Dra. Célia Colli . Avenida Prof. Lineu Prestes, 580 . Butantã . Tel: 3091-3651

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, discuti com a nutricionista Jéssica Helena da Silva e com o pesquisador responsável Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira Barretto sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: %Status de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca avançada.+

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a qualquer tipo de tratamento hospitalar

quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

ANEXO II. Protocolo de Aprovação - CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0634/11

Título: STATUS DE FERRO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA

Pesquisador Responsável: ANTONIO CARLOS PEREIRA BARRETTO

Pesquisador Executante: JESSICA HELENA DA SILVA

Co-autores: CELIA COLLIMARCELO EIDI OCHIAI

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 09/11/2011, o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 10 de Novembro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO III. Protocolo de Aprovação- FCF/USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer CEP/FCF/200/2011
Protocolo CEP/FCF/593
CAAE: 0039.0.018.015-11

I - Identificação:

Projeto de Pesquisa:	Status de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca avançada
Pesquisador Responsável:	Jessica Helena da Silva
Orientador:	Profa. Dra. Célia Colli
Instituição:	Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP

II - Sumário Geral do Protocolo:

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa resultante de qualquer alteração da função ou estrutura cardíaca que prejudique a capacidade do ventrículo ser preenchido ou ejeter sangue. Esta síndrome é um problema crescente de saúde pública, sendo umas das prioridades da OMS entre as enfermidades crônicas. No Brasil, estima-se que até 6,4 milhões de brasileiros sofram dessa patologia.

Independentemente da etiologia, a ativação neuro-hormonal e imunoinflamatória presentes na IC, estão diretamente relacionadas a uma série de complicações, e, dentre estas a anemia. A prevalência de anemia em pacientes ambulatoriais na IC é de 4 a 23% e nos pacientes hospitalizados os índices podem chegar a 70%. Sendo assim, a anemia, é por muitas vezes um marcador de maior comprometimento cardíaco.

Os objetivos do presente estudo são:

O projeto pretende avaliar o *status* em ferro em pacientes hospitalizados, com insuficiência cardíaca avançada. Para tal, tem por objetivos específicos: (a) avaliar o *status* em ferro dos pacientes hospitalizados; (b) verificar a adequação da ingestão alimentar de ferro; (c) relacionar a ingestão alimentar com *status* em ferro; (d) determinar a concentração sérica de hepcidina e a sua relação com os marcadores inflamatórios e *status* em ferro, além de (e) estimar o custo da hospitalização.

Tipo de estudo: Transversal

Descrição da Casuística:

Este estudo será realizado com pacientes hospitalizados na Unidade Cardiológica de Adultos do Hospital Auxiliar de Cotoxó do Hospital das Clínicas da USP (HAC-HCFMUSP) e terá duração de 10 meses. Serão selecionados 112 pacientes, divididos em dois grupos de 56 indivíduos cada, sendo um grupo controle de pacientes com insuficiência cardíaca sem diagnóstico de anemia, e, um grupo de pacientes anêmicos com insuficiência cardíaca.

Serão fatores de inclusão neste estudo: pacientes com insuficiência cardíaca; fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <0,45; do sexo masculino e com idade entre 21 e 60 anos e hemoglobina <13g/dL. Serão excluídos os pacientes que apresentarem: sangramentos intestinais, úlcera péptica; doenças inflamatórias; hipertireoidismo; doenças

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

neoplásicas e infecciosas crônicas; em tratamento para anemia; transfusão sanguínea nos últimos três meses; anemia hereditária; em uso de eritropoietina e disfunção hepática.

Os participantes serão submetidos à coleta de sangue (jejum de 8 horas) para determinação de hepcidina, interleucina 6 e proteína C reativa nos fluidos biológicos. Os níveis de creatinina sérica e uréia serão obtidos do prontuário médico através dos resultados de exames laboratoriais de rotina realizados pelo InCor-HCFMUSP, determinando através do cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG). A congestão sistêmica será caracterizada pela equipe médica do HAC-HCFMUSP e verificada através do prontuário médico.

Será realizada avaliação antropométrica e dietética (método de pesagem direta de alimentos), para obtenção do consumo de ferro, fibras, energia e macronutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas) e a estimativa de custo unitário do paciente hospitalizado.

III – Situação do Protocolo: APROVADO em reunião de 6/12/11.

Cabe ao pesquisador responsável:

- Comunicar ao CEP:
 - A ocorrência de efeitos colaterais e ou de reações não esperadas;
 - Eventuais modificações no projeto aguardando a apreciação e aprovação do CEP;
 - A interrupção do projeto;
- Rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, apondo sua assinatura na última página do referido termo. Da mesma forma, o sujeito de pesquisa ou seu representante legal, sendo que uma via deverá ser entregue ao sujeito da pesquisa e outra via ao pesquisador responsável;
- Apresentar relatório parcial em julho/12 e relatório final em janeiro/13 (modelo do CEP)

São Paulo, 8 de dezembro de 2011.

Profa. Dra. Mariza Landgraf
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/FCF/USP

ANEXO IV. Formulário de caracterização da população

Formulário de caracterização da população													
Etiqueta:													
Idade:	Etnia:	DIH:											
Diagnóstico médico: _____ Etiologia: _____													
Patologias associadas: IRA () IRC () Diabetes <i>Mellitus</i> () HAS () DLP () Outras: _____													
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE): () $\leq 0,45$ () $\geq 0,45$ () _____													
Prescrição médica: () Geral Hipossódica () Branda Hipossódica () Pastosa Hipossódica () Leve Hipossódica													
Prescrição dietética: () Geral Hipossódica () Branda Hipossódica () Pastosa Hipossódica () Leve Hipossódica													
Contactuante: SIM () NÃO ()													
Droga vaso ativa: SIM () NÃO () (Levosimendana=Simdax, Dobutamina, Dopamina, Primacor=Milrinone) IECA: SIM () NÃO () (Captopril, Enalapril) BRA: SIM () NÃO () (Losartan, carvedilol) AAS: SIM () NÃO () Marevan: SIM () NÃO () Heparina: SIM () NÃO ()													
<table border="0"> <tr> <td>Sangramento intestinal: SIM () NÃO ()</td> <td>Úlcera péptica: SIM () NÃO ()</td> </tr> <tr> <td>Hipertiroidismo: SIM () NÃO ()</td> <td>Doenças Neoplásicas: SIM () NÃO ()</td> </tr> <tr> <td>Doença infecciosa: SIM () NÃO ()</td> <td>Tratamento para anemia: SIM () NÃO ()</td> </tr> <tr> <td>Transfusão sanguínea: SIM () NÃO ()</td> <td>Anemia hereditária: SIM () NÃO ()</td> </tr> <tr> <td>Uso de eritropoietina: SIM () NÃO ()</td> <td>Disfunção hepática: SIM () NÃO ()</td> </tr> </table>				Sangramento intestinal: SIM () NÃO ()	Úlcera péptica: SIM () NÃO ()	Hipertiroidismo: SIM () NÃO ()	Doenças Neoplásicas: SIM () NÃO ()	Doença infecciosa: SIM () NÃO ()	Tratamento para anemia: SIM () NÃO ()	Transfusão sanguínea: SIM () NÃO ()	Anemia hereditária: SIM () NÃO ()	Uso de eritropoietina: SIM () NÃO ()	Disfunção hepática: SIM () NÃO ()
Sangramento intestinal: SIM () NÃO ()	Úlcera péptica: SIM () NÃO ()												
Hipertiroidismo: SIM () NÃO ()	Doenças Neoplásicas: SIM () NÃO ()												
Doença infecciosa: SIM () NÃO ()	Tratamento para anemia: SIM () NÃO ()												
Transfusão sanguínea: SIM () NÃO ()	Anemia hereditária: SIM () NÃO ()												
Uso de eritropoietina: SIM () NÃO ()	Disfunção hepática: SIM () NÃO ()												
Avaliação Nutricional													
Peso (kg):													
Estatura (m) ² :													
IMC (kg/m ²):													
DCT(mm):	CB(cm):	CMB(cm):	AMBc(cm ²):										
AJ(cm):	CP(cm):	DCSE(mm):											

Sinais de congestão: SIM () NÃO()	
Diagnóstico Nutricional:	
Exames Bioquímicos	
Eritrócitos(m/mm ³):	
Hemoglobina(g/dL):	
Hematócrito (%)	
VCM (fL):	
HCM(pg):	
CHCM(g/dL):	
RDW(%):	
Leucócitos (m/mm ³):	
Neutrófilos (m/mm ³):	%:
Ferro (µg/dL):	
Ferritina (ng/ml):	
Transferrina (mg/dL):	
Saturação de transferrina (%):	
Capacidade total de ligação de ferro (µg/dL):	
Uréia (mg/dL):	
Creatinina(mg/L):	TFG (mL/min/1,73m ²):
PCR(mg/dL):	
IL-6 (pg/ml):	
TNF-α(pg/ml):	
Hepcidina:	
Eritropoietina:	
Observações:	

ANEXO V. Formulário do consumo alimentar

Nome do paciente:			Leito:		Dieta:	
Data:			Seqüência 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 ()			
Horário	Padrão	Alimento	Oferta Total (g e ml)	Resto- ingestão Total (g e ml)	Observações	
7h	Café com Leite					
	Pão					
	Margarina					
	Banana					
9h	Suco					
11 h	Arroz					
	Feijão					
	Carne					
	Legumes/Verdura					
	Salada					
	Sobremesa					
14 h	Preparação láctea					
17h	Arroz					
	Feijão					
	Carne					
	Legumes/Verdura					
	Salada					
	Sobremesa					
	Sopa					
20h	Chá					
	Bolacha doce					