

# Anemia e síndrome cardiorenal na insuficiência cardíaca: artigo de revisão

## *Anemia and cardiorenal syndrome in heart failure: review article*

C Marecos, L Menezes Falcão

### Resumo

A presença de anemia e de síndrome cardio-renal nos doentes com insuficiência cardíaca crónica é frequente e pode associar-se a deterioração clínica e aumento da mortalidade.

A anemia que surge nos doentes com insuficiência cardíaca crónica é de etiologia multifactorial e poderá ser um marcador e um factor agravante da doença renal crónica (DRC). A associação da insuficiência cardíaca congestiva com a DRC denomina-se síndrome cardiorenal e indica pior prognóstico. Reveste grande utilidade fazer o doseamento da creatinina e o cálculo da depuração renal da creatinina nos doentes com ICC de forma a identificar precocemente esta patologia.

Dever-se-á também dosear o ferro, a ferritina e a capacidade total de fixação do ferro. Perante a deficiência de ferro, a administração de eritropoietina e ferro deve ser considerada.

A correcção da anemia está associada a melhor prognóstico, podendo o nível de 12g/dL de hemoglobina (36% hematócrito) ser o valor desejável.

Palavras chave: Anemia, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crónica, insuficiência cardiorenal, eritropoietina, ferro, ácido fólico.

### Abstract

*The presence of anemia and of cardiorenal syndrome in patients with congestive heart failure is common and multifactorial. It may lead to a worst clinical condition and higher mortality.*

*Lower levels of hemoglobin may be a marker of chronic renal disease and hasten renal function deterioration.*

*The cardiorenal syndrome is the association between chronic renal failure and chronic heart failure. This condition is associated with a worst prognosis.*

*Creatinine levels and creatinine clearance are useful tools to identify this pathology at an earlier stage.*

*If iron, ferritin and iron-binding capacity show iron deficiency, it may be useful to start therapy with erythropoietin and iron.*

*The optimal level of hemoglobin may be 12g/dL (36% hematocrit) and is associated with a better prognosis.*

*Key words: Anemia, heart failure, chronic renal failure, cardiorenal failure, erithropoietin, iron, folic acid.*

### Abreviaturas:

AINEs: Anti-Inflamatórios Não Esteróides

DM: Diabetes Mellitus

EPO: Eritropoietina

FEVE: Fracção de Ejeção do Ventriculo Esquerdo

Hb: Hemoglobina

HTA: Hipertensão Arterial

IECAs: Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

ICC: Insuficiência Cardíaca Digestiva

ICR: Insuficiência CardioRenal

IRC: Insuficiência Renal Crónica

NYHA: New York Heart Association

NO: Óxido Nítrico

SNS: Sistema Nervoso Central

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

### INTRODUÇÃO

A anemia tem elevada prevalência nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e associa-se proporcionalmente a taxas mais altas de mortalidade<sup>1-5</sup> e morbilidade.<sup>1,5-8</sup> No entanto o mecanismo subjacente encontra-se ainda em estudo.

Frequentemente coexistem factores de risco vasculares na ICC e na Insuficiência Renal Crónica (IRC). Havendo uma relação linear inversa entre a taxa de filtração glomerular (TFG) e o grau de anemia,<sup>9</sup> poderá considerar-se a anemia como um marcador subclínico de doença renal crónica e factor agravante de ICC.<sup>1,5</sup>

A correcção da anemia parece estar associada a um melhor prognóstico, com redução do quadro sintomático, do número e da duração das hospitalizações e da melhoria da classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA).<sup>3,10</sup>

Serviço de Medicina I do Hospital Universitário de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 08.11.08

Aceite para publicação a 01.12.09

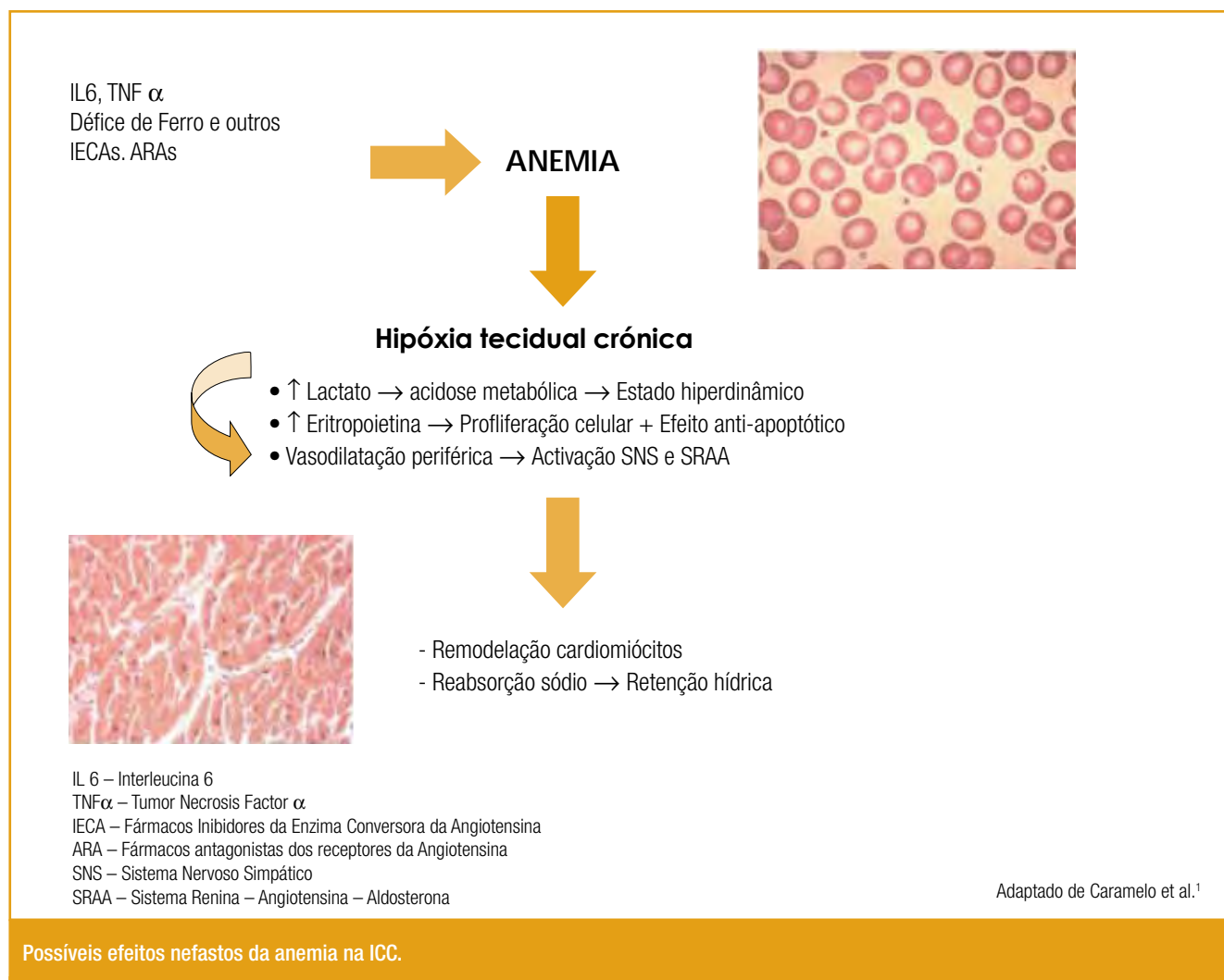


FIG. 1

Uma vez que não existem ainda recomendações consensuais, deve fazer-se o doseamento do ferro, ferritina e capacidade total de fixação do ferro. Se existir deficiência de ferro, alguns autores têm admitido administrar eritropoietina (EPO) em conjunto com ferro intravenoso.<sup>10</sup>

### FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA NA ICC

De acordo com os critérios de 2006 da *National Kidney Foundation (NKF)*, a anemia define-se como valor de hemoglobulina (Hb) inferior a 13,5 g/dL no homem e 12,0 g/dL na mulher, existindo actualmente uma tendência para diminuir o valor de referência, sendo 12,0 g/dL o valor mais consensual.<sup>1,5</sup>

A anemia parece surgir sobretudo associada a idade avançada,<sup>3,5,9,11,12</sup> sexo feminino,<sup>3,5,9,11,12</sup> hipertensão

arterial (HTA) e presença concomitante de diabetes mellitus (DM).<sup>1-3,5,12</sup> Parece existir ainda correlação positiva com cardiopatia isquémica,<sup>12</sup> classe funcional da NYHA III-IV<sup>2,3,5,9,11</sup> e IRC.<sup>1,3,5,9,11</sup>

A prevalência de anemia na ICC varia entre 9,9% e 50%, de acordo com os valores utilizados para definir anemia e da classe funcional de ICC dos doentes estudados.<sup>1</sup>

Tanner et al<sup>13</sup> encontraram uma prevalência de anemia de 15% em doentes com ICC e uma correlação desta com a classe da NYHA (p<0,05).

### ENTRE OS EVENTUAIS MECANISMOS DE PRODUÇÃO DE ANEMIA NA ICC (FIG. 1), PODERÃO SER CITADOS:

- A libertação de interleucina(IL) 6 , IL 1, IL 10, inter-

ferão, proteína C reactiva e de TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) vai diminuir a síntese da eritropoietina e a acção da mesma sobre os precursores dos eritrócitos<sup>1,2,14-16</sup> causando depressão medular;<sup>10</sup> Okonko et al<sup>11</sup> referem que o aumento destas citocinas eleva os níveis de EPO ao mesmo tempo que aumenta a resistência aos seus efeitos;

- A eventual libertação de hepcidina, produzida no fígado e responsável pela regulação homeostática do conteúdo corporal de ferro, vai impedir o efluxo deste ião dos enterócitos, hepatócitos e macrófagos, reduzindo a sua biodisponibilidade para a produção de eritrócitos na medula óssea. Aguardam-se estudos que demonstrem a relação entre os níveis da hepcidina e a ICC;<sup>1,2,6</sup>
- A existência concomitante de défices nutricionais, nomeadamente de ferro;<sup>3,11,14-16</sup>
- A gastrite urémica;<sup>11,16</sup>
- O uso de IECA (Inibidores da enzima conversora da angiotensina) e ARA (antagonistas dos receptores da angiotensina).<sup>10-12,15,17</sup>

Ainda que o uso destes fármacos esteja associado a uma diminuição global da mortalidade, constata-se também em alguns estudos uma diminuição do hematócrito que pode causar anemia através da diminuição dos níveis de EPO<sup>1,11</sup> por inibição do crescimento dos precursores eritróides devido à redução dos níveis de angiotensina II circulante,<sup>4</sup> por diminuição dos níveis de IGF ou por inibição do catabolismo da N-acetilseril-aspartil-prolina.

Este efeito é crescente durante os primeiros 3 meses de terapêutica, mantendo-se estável a partir de então e revertendo 3-4 meses após paragem da administração.<sup>1,10</sup> J. Szachniewicz et al<sup>2</sup> não encontraram esta associação. No *Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*, a terapêutica a longo prazo com enalapril não diminuiu o hematócrito quando comparada com o efeito placebo;<sup>11</sup>

- Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) por o respectivo uso poder diminuir o efeito estimulador da eritropoiese pelas prostaglandinas;<sup>1,3</sup>
- A hipoperfusão medular, com diminuição da capacidade de eritropoiese;<sup>3</sup>
- A hemodiluição,<sup>3,11,16</sup> o que confere um diagnóstico pior do que a presença isolada de “anemia verdadeira”,<sup>11,14,15</sup>
- A insuficiência renal com compromisso da produção de EPO.<sup>2,6,11,14,16</sup> Beck da Silva et al<sup>6</sup> referem que é frequente verificar-se o aumento dos níveis de EPO

na ICC como mecanismo de compensação;

- A proteinúria com eventual perda de EPO e transferrina;<sup>14</sup>
- Eventual hemorragia favorecida por terapêutica antiplaquetária e/ou anticoagulante.<sup>1,3,14-16</sup>

Sharma et al<sup>18</sup> não encontraram diferenças significativas entre doentes sujeitos a terapêutica com diuréticos tiazídicos e placebo (14.1 vs 14.0 g/dL, p = 0,10). Também não encontraram diferenças entre os níveis de Hb entre doentes sujeitos a aspirina, heparina ou varfarina.

Komajda et al,<sup>5</sup> Beck da Silva et al,<sup>6</sup> Sharma et al<sup>18</sup> não encontraram uma causa específica para a anemia, categorizando-a como anemia de doença crónica.

Nanas et al<sup>16</sup> efectuaram um estudo cujo objectivo foi determinar a etiologia da anemia (<12 g/dL nos homens e <11,5 g/dL nas mulheres) nos doentes com ICC, tendo sido excluídos os que apresentavam valores de creatinina superiores a 3 mg/dL. O estudo concluiu que 73% dos doentes apresentavam anemia ferropénica, 5,4% hemodiluição, 2,7% anemia induzida por fármaco (enalapril), 18,9% anemia da doença crónica. Foi detectado também um nível baixo de EPO (68,6  $\pm$  54,7  $\mu$ U/ml) e níveis normais de ferritina (113.2  $\pm$  94.4 ng/mL). A ferritina não parece ser um marcador fiável para défice de ferro pela possibilidade da sua elevação no contexto de inflamação causada pela própria ICC.

Os mesmos autores sugerem que se faça uma prova terapêutica com ferro em todos os doentes com ICC que se apresentem com anemia, mas esta atitude não é consensual.

O aumento da mortalidade eventualmente associada à presença de anemia<sup>3</sup> parece não estar presente nas fases iniciais da ICC.<sup>3</sup>

O aparecimento de outras morbilidades à medida que se regista um agravamento da disfunção cardíaca pode explicar o agravamento da mortalidade.<sup>3</sup>

Kosoborod et al<sup>19</sup> concluem, na sua análise, que a anemia se encontra relacionada com aumento de mortalidade nos doentes com ICC devido à gravidade das comorbilidades. Assim, a anemia poderá funcionar como marcador e não como mediador.

No entanto, a literatura não é consensual. Por exemplo, verificou-se que em doentes jovens referenciados para transplante cardíaco, a presença de anemia não foi um factor determinante da mortalidade global.<sup>3</sup>

J. Szachniewicz et al<sup>2</sup> encontraram uma taxa de

## QUADRO I A

## Critérios de Framingham para Definição de Insuficiência Cardíaca: 2 major ou 1 major + 2 minor

Major	Minor
Dispneia Paroxística Nocturna	Dispneia de Esforço
Ortopneia	Edema Periférico
Fervores Crepitantes	Hepatomegalia
Engurgitamento Venoso Jugular	Derrame Pleural
S3	
Sinais de Congestão Pulmonar Rx Tórax	
Cardiomegália	

## QUADRO I B

## Possíveis Consequências da Anemia na ICC

Hipertrofia ventricular esquerda  
 Precipitação da Insuficiência Cardíaca  
 Precipitação da insuficiência Renal Crónica  
 Exacerbação da Isquémia miocárdica  
 Redução da Capacidade aeróbica  
 Diminuição da tolerância ao exercício  
 Compromisso das funções mentais superiores  
 Deterioração da qualidade de vida

Adaptado de Caramelo et al.<sup>1</sup>

sobrevivência inferior nos doentes com ICC e anemia (67%) versus ICC sem anemia (87%) ( $p=0,016$ ), tendo como valor de referência Hb < 12 g/dL.

Refira-se ainda, quanto à presença da anemia na ICC, que a sua existência duplica o risco associado a outros factores como diabetes *mellitus* (DM), idade, tabaco e baixa fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).<sup>1</sup>

### CONSEQUÊNCIAS DA ANEMIA NA ICC (QUADROS I A E I B)

A anemia tanto pode ser causa como consequência da ICC.<sup>15</sup>

J. Szachniewicz et al<sup>2</sup> observaram no seu estudo que os doentes com ICC mais sintomática tendiam a ter níveis de Hb mais baixos ( $p<0,05$ ). Okonko et al<sup>11</sup> referem que os níveis de EPO parecem aumentar de forma proporcional à intensidade do quadro

sintomático.

A hipoxia tecidual crónica, resultante da existência de anemia,<sup>4,14,15,18,20</sup> pode provocar alterações cuja persistência pode exacerbar a reabsorção de sódio causando retenção hídrica que, por sua vez, pode estar na origem da remodelação dos cardiomiócitos.<sup>1,9,14</sup> Pode ocorrer hipertrofia do ventrículo esquerdo<sup>14,15,20</sup> ou dilatação do mesmo.<sup>15</sup>

Entre as alterações (Fig. 1) causadas pela hipoxia podemos citar:

- Aumento dos níveis de lactato e consequente acido-se láctica com produção de estado hiperdinâmico;<sup>1</sup>
- Aumento dos níveis de EPO, exercendo esta os seus efeitos antiapoptóticos e de proliferação celular dos miócitos;<sup>1,20</sup>
- Vasodilatação periférica (diminuição do efeito inibitório do óxido nítrico (NO) pela hemoglobina).<sup>1,18</sup> Esta vasodilatação pode estar ausente devido à predominância da resposta vasoconstritora causada pela baixa perfusão e consequente baixo gasto energético.<sup>1</sup>
- Activação do Sistema Nervoso Simpático (SNS);<sup>1,9,14</sup>
- Activação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA),<sup>1,9,11</sup> com risco acrescido de hipercalemia;<sup>9,14</sup>
- Libertação da vasopressina.<sup>1,9</sup>

A anemia mantida poderá eventualmente contribuir para a hipertrofia ventricular esquerda, precipitação da ICC e da IRC, exacerbação da cardiopatia isquémica, redução da capacidade aeróbica, diminuição da tolerância ao exercício e compromisso das funções mentais superiores, traduzindo-se na deterioração da qualidade de vida.<sup>1</sup>

Quanto às consequências da anemia na ICC, encarradas no seu impacto na mortalidade, no estudo de McClellan et al, mencionado por Gil et al,<sup>9</sup> a mortalidade de doentes com ICC e anemia foi de 44,9% versus 31,9% nos doentes com ICC e sem anemia.

Num estudo mais recente, observou-se que por cada decréscimo em 1g/dL na hemoglobina há um aumento de mortalidade em 13%.<sup>9</sup>

Lupón et al<sup>14</sup> avaliaram o valor prognóstico dos níveis de hemoglobina em relação com mortalidade por ICC e número de hospitalizações por ICC durante um ano. Definiu-se como anemia Hb inferior a 12g/dL, estando 30% dos doentes da amostra seleccionada anémicos.

O estudo concluiu por uma associação dos valores de Hb com mortalidade (valor médio de Hb em do-

entes vivos de  $13,0 \pm 1,7$  g/dL versus  $11,6 \pm 1,7$  g/dL em doentes que vieram a falecer,  $p < 0,001$ ).

Os valores de Hb associavam-se também com a necessidade de hospitalização:  $13,1 \pm 1,7$  g/dL nos doentes que não foram hospitalizados versus  $12,2 \pm 1,7$  g/dL nos doentes que foram hospitalizados pelo menos uma vez,  $p < 0,001$ .

Em 31% dos doentes anémicos ocorreu necessidade de pelo menos uma hospitalização, enquanto tal só se verificou em 15% dos doentes não anémicos,  $p = 0,001$ .

Lupón et al (14) descreveram ainda a relação entre a anemia e a idade ( $p < 0,001$ ), género ( $p < 0,001$ ), classe da NYHA ( $p < 0,001$ ), diabetes ( $p < 0,001$ ), hipercolesterolemia ( $p < 0,001$ ), valores de creatinina e ureia ( $p < 0,001$ ).

Lupón et al (14) relatam uma descida de 40% de risco de mortalidade com a subida de 1% do valor do hematócrito, e uma diminuição de necessidade de hospitalização de 21%.

Sharma et al<sup>18</sup> mediram as concentrações de Hb em 3044 doentes com ICC. Demonstrou-se que a idade do doente, a classe NYHA, os níveis de creatinina e a fracção de ejeção do VE são factores lineares de sobrevivência. No entanto a Hb não mostrou ser marcador de prognóstico ( $p=0,26$ ), se utilizado como variável contínua.

Ao analisar a hemoglobina como variável descontínua, a estratificação dos doentes de acordo com aumentos de Hb de 1,0 g/dL demonstrou uma relação de sobrevivência não linear. O intervalo óptimo tem uma distribuição simétrica e centrado em 14,5 g/dL, independentemente da presença de outros factores ( $p < 0,001$ ). Os doentes de pior prognóstico localizam-se nos extremos e são, respectivamente, os mais anémicos e os policitémicos.

O mesmo estudo concluiu que o valor da Hb tem valor prognóstico independente de mortalidade nos doentes com ICC, sendo os doentes anémicos e os policitémicos os que apresentam menor sobrevida.

Os autores sugerem como explicação para o pior prognóstico nos casos de policitémia o aumento dos fenómenos tromboembólicos, aumento do trabalho cardíaco, vasoconstrição devido à menor quantidade de NO e menor aporte de oxigénio perifericamente.

Van der Meer et al<sup>21</sup> concluíram que os níveis elevados de EPO estão associados a um pior prognóstico ( $p < 0,05$ ) e correlacionam-se mal com os níveis de Hb nos doentes com ICC. Encontraram também uma

associação estatística entre os níveis de EPO e os de BNP ( $p < 0,001$ ) e da classe NYHA ( $p=0,01$ ). Neste mesmo estudo não havia correlação entre os níveis de EPO e a FEVE ou a dimensão telediastólica do VE.

### ICC, ANEMIA E IRC

A anemia parece favorecer a progressão da IRC nos doentes com ICC. Pode também ser um factor de risco preditivo de desenvolvimento de ICC nos doentes com insuficiência renal crónica.<sup>1,2,22</sup>

A prevalência estimada da ICC na Europa é de 0,4-2%.<sup>9</sup> A incidência aumenta com a idade, chegando aos 3% nas pessoas com mais de 75 anos. De entre os doentes com ICC, a prevalência de IRC (definida por depuração renal de creatinina  $< 60$  ml/min) foi de 39% e a mortalidade ao fim de um ano parece aumentar em 0,2% por cada aumento de creatinina em 1  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>9</sup>

Chama-se síndrome da anemia cardiorenal à influência negativa recíproca que representa a existência conjunta de ICC e de IRC, sendo a anemia um factor agravante.<sup>1,11</sup> Van der Meer et al<sup>15</sup> referem também que a anemia de origem renal é um factor de risco cardiovascular.

Tendo em conta que existe uma relação linear inversa entre a TFG e o grau de anemia, poderá considerar-se a anemia como um marcador subclínico de doença renal crónica em doentes com ICC,<sup>1,9,22</sup> denominando-se doença cardiorenal (DCR) a coexistência de ICC e IRC. A DCR pressupõe a existência concomitante de lesão funcional grave mas em grande parte reversível do coração e do rim,<sup>9</sup> podendo englobar quer insuficiência aguda quer crónica.<sup>22</sup>

A literatura não é unânime. Por exemplo, J. Szachniewicz et al<sup>2</sup> não encontraram relação entre os níveis de Hb, FEVE e creatinina ( $p>0,2$ ).

Gil et al<sup>9</sup> sugerem que a DCR possa ser um factor crítico contribuinte para a mortalidade de 50% que se verifica 3 anos após o diagnóstico de ICC nos doentes europeus com mais de 75 anos.

Shamagian et al<sup>23</sup> constatam que a IRC é comum nos doentes hospitalizados com ICC e um forte preditor de mortalidade nos mesmos, quer a função sistólica se encontre diminuída, quer preservada. Esta relação é independente da existência de outros factores de risco cardiovascular.

No estudo prospectivo PRAISE, também citado por Gil et al,<sup>9</sup> a diminuição do hematócrito em 1% associa-se ao aumento de 3% na mortalidade.<sup>9</sup>

Gil et al<sup>9</sup> encontraram em doentes com IRC uma probabilidade de morte por eventos cardiovasculares maior do que pela progressão da insuficiência renal.

As baixas concentrações de hemoglobina associam-se a aumento dos valores da ureia e da creatinina, diminuição da albumina, diminuição do colesterol, classe funcional mais baixa e menor consumo de oxigénio. O miocárdio isquémico e o hipertrofiado têm-se mostrado mais sensíveis à anemia.<sup>1</sup>

A associação entre ICC e IRC deve-se, provavelmente, a um mecanismo de vasoconstrição e isquémia renal,<sup>1</sup> com eventual resposta eritropoiética renal insuficiente.<sup>11</sup> É de notar que o envelhecimento se associa a um processo lento de esclerose renal progressivo, associado a perda de nefrónios (cerca de 30% nas pessoas com idade superior a 50 anos) e a redução da capacidade de vasodilatação.

Dos doentes com ICC, 30 a 50% têm níveis de taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min com níveis de creatinina < 2 mg/dL, o que pode justificar o diagnóstico por vezes tardio de IRC.<sup>1</sup>

Caramelo e Gil<sup>22</sup> relatam a incidência de 56,5% de IRC em estudos análogos.

A função renal, em conjunto com as classes da NYHA e a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo, parece ser um marcador indirecto da função cardíaca.<sup>1,22</sup> Nos estudos HOPE e HOT,<sup>22</sup> foi demonstrado que a IRC aumenta o risco de incidência e morte por doença cardiovascular.

Gil et al<sup>9</sup> sugerem que se adopte como norma o cálculo da depuração renal da creatinina nos doentes com ICC (em adição à vigilância dos valores de creatininémia), de forma a identificar os doentes com DCR.

Fármacos como IECA,  $\beta$  bloqueantes e espironolactona têm benefícios comprovados quando usados como terapêutica na ICC. Alguns estudos<sup>9</sup> sugerem que o seu efeito na DRC é pelo menos tão eficaz como na ICC. No entanto são necessários mais estudos que o comprovem.<sup>9</sup>

Não está estabelecida qual a terapêutica e doses seguras dos fármacos correntes, como a aspirina e as estatinas, que devem ser usadas nos doentes com DCR<sup>9</sup> nem os fármacos contraindicados nesta patologia.

Também Shamaigan et al<sup>23</sup> sugerem que a avaliação laboratorial da função renal deva ser feita por rotina nos doentes com ICC.<sup>23</sup>

## QUADRO II

### Factores que podem precipitar Insuficiência Renal Aguda na Insuficiência CardioRenal

Sódio Urinário persistentemente baixo  
 Ratio Ureia/Creatinina aumentado  
 Ácido úrico aumentado  
 Hiponatrémia  
 Pressão Arterial Média inferior a 80 mmHg  
 Alterações do volume circulante efectivo (alteração da ingestão de sal, diarreia, vómitos, perdas hemáticas ou outros)  
 Perda de fluidos (febre, taquipneia por ex)  
 Uso de contraste endovenoso  
 Idade avançada  
 Diabetes *mellitus*  
 Cirurgia

Adaptado de Gil et al.<sup>9</sup>

Gil et al<sup>9</sup> enumeraram os factores que podem precipitar insuficiência renal aguda (IRA) no contexto de uma IRC: sódio urinário persistentemente baixo; ratio ureia/creatinina aumentado; ácido úrico aumentado; hiponatrémia; pressão arterial média inferior a 80mmHg; alterações do volume circulante efectivo (alteração da ingestão de sal, diarreia, vómitos, perdas hemáticas ou outros); desidratação (febre, taquipneia por ex); uso de contraste endovenoso; idade avançada; diabetes *mellitus*; cirurgia (*Quadro II*).

Os mesmos autores referiram ainda que os doentes com DCR – e especialmente aqueles com elevado ratio ureia/creatinina e hiponatrémia – são muito sensíveis aos efeitos renais dos AINE, podendo o seu uso ser prejudicial.

Este grupo de investigadores propõe que se faça um rastreio precoce das complicações nos doentes com DCR através de exame objectivo, peso, medição da tensão arterial e medição da ureia e electrólitos no sangue e urina.

Shamagian et al<sup>23</sup> seguiram, durante dois anos, 522 doentes hospitalizados com ICC e diferentes graus de disfunção renal (TFG >60, TFG 30-60, e TFG < 30 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>). Concluíram que os doentes com IRC mais graves tinham também pior perfil de risco cardiovascular – idade avançada, anemia, marcadores inflamatórios aumentados no sangue, prescrição de doses menores de IECA. A sobrevivência deste

grupo foi menor do que nos restantes (RR=2,4). O uso de IECA pareceu atenuar o impacto negativo da IRC no prognóstico.

### TRATAMENTO DA ANEMIA NA ICC

O tratamento da anemia na ICC tem sido associado a aumento da FEVE;<sup>1,2,10,15</sup> prevenção da dilatação do ventrículo esquerdo;<sup>10</sup> aumento do débito cardíaco<sup>10</sup> e melhoria da classe funcional NYHA.<sup>1,3,14,16</sup>

Tem-se observado ainda a diminuição da massa ventricular esquerda,<sup>1,2,10,18</sup> melhoria da isquemia miocárdica<sup>1,2</sup> e melhoria da capacidade de uso do oxigénio durante o exercício.<sup>1,2,9,10,20</sup>

Parece ainda haver associação com estabilização dos níveis de creatinina;<sup>1,2</sup> redução da dose de diuréticos<sup>1-3,10</sup> e de ferro;<sup>1,2</sup> diminuição do número<sup>1,2,10,14</sup> e duração das hospitalizações;<sup>1,2,9,15</sup> aumento da qualidade de vida<sup>1,2,3,16</sup> e melhoria sintomática.<sup>7,15</sup>

Van der Meer et al<sup>15</sup> sugerem ainda que a EPO tenha efeitos pró angiogénicos nas células endoteliais.

Alguns autores<sup>1</sup> afirmam que a correcção da Hb em Ig se traduz no decréscimo em 40% da mortalidade em 1 ano.<sup>1,14</sup>

Silverberg et al<sup>10</sup> efectuaram um estudo com a duração de 7.2 ± 5.5 meses, constituído por 142 doentes com ICC de forma a avaliar a prevalência e gravidade da anemia e a sua associação com função cardíaca, renal e hospitalizações.

Verificou-se que a prevalência da anemia aumenta com a gravidade da ICC.

(Hb de 13.73 ± 0.83 g/dL na classe I NYHA para 10.90 ± 1.70 g/dL na classe IV NYHA (p<0,01), atingindo 9,1% na classe I e 79,1% nos doentes com ICC, classe IV, NYHA. Os níveis de creatinina aumentam também proporcionalmente com a classe funcional da ICC, aumentando de 1,18 ± 0,38 mg/dL na classe I NYHA para 2,0 ± 1,89 mg/dL na classe IV, NYHA, p < 0,001). A percentagem de doentes com creatinina >1,5 mg/dL aumentou de 18,2% na classe I para 58,2% na classe IV.

A FEVE diminuiu de 37,67±15,74% na classe I para 27,72 ± 9,68% (p<0,005) na classe IV NYHA.

Foi instituída terapêutica com EPO + ferro intravenoso de forma a manter os valores acima de 12g/dL. Após a mesma, o hematócrito subiu de 30.14 ± 3.12% para 35.9 ± 4.22% (p<0.001); os níveis médios de hemoglobina subiram de 10.16 ± 0.95 g/dL para 12.10 ± 1.21 g/dL (p < 0.001).

Observou-se aumento de 27.7 ± 4.8 para 35.4 ± 7.6% (p < 0,001) da FEVE (aumento de 27,8%). O número de hospitalizações caiu em 91,9% (2.72 ± 1.21 para 0.22 ± 0.65 por doente (p < 0.05). A classe funcional diminuiu de 3.66 ± 0.47 para 2.66 ± 0.70 (p < 0,05), assim como a dose de diurético necessária. A redução da TFG abrandou com o tratamento. As variações nos níveis de creatinina não foram significativas. Não se encontraram alterações significativas nos valores médios da pressão sistólica e diastólica.

A eritropoietina actua através da indução dos genes da transferrina, mobilizando o ferro para uso na eritropoiese; do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), estimulando a angiogénese; da tirosina hidroxilase, que vai aumentar a oxigenação através da frequência respiratória; e da sintetase do NO, promovendo a vasodilatação<sup>1</sup> (Fig. 2).

Mancini et al<sup>20</sup> submetem um grupo de doentes com ICC a terapêutica com EPO durante 3 meses e outro grupo a terapêutica com placebo. Foi encontrada, no primeiro grupo, melhoria sintomática (p < 0.05), aumento significativo dos níveis de hemoglobina (11.0 ± 0.5 a 14.3 ± 1.0 g/dL, p < 0.05), aumento do consumo de oxigénio (11.0 ± 1.8 a 12.7 ± 2.8 mL · min<sup>-1</sup> · kg<sup>-1</sup>, p < 0.05), duração do tempo de exercício (590b ± 107 a 657±119 s, p < 0.004)

Em doentes submetidos a terapêutica com placebo não se registaram alterações significativas nos mesmos parâmetros.

Mancini et al<sup>20</sup> não verificaram qualquer melhoria da função renal, aumento da tensão arterial ou da resistência vascular periférica após a terapêutica com EPO.

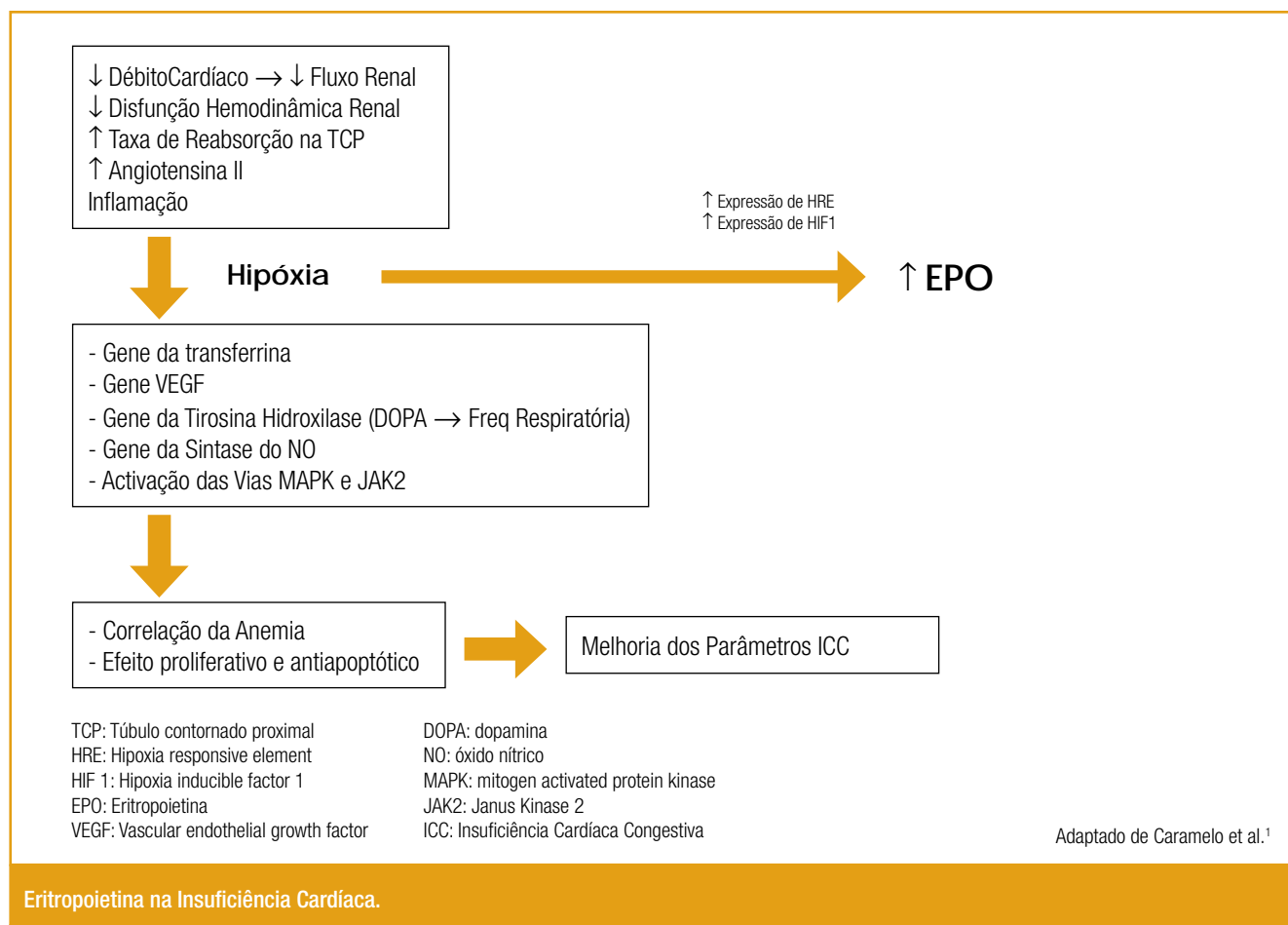
Os autores sugerem, como causa possível para a melhoria clínica observada com a terapêutica com EPO, a redução do stress oxidativo pela redução de radicais livres do O<sub>2</sub> com melhoria da função endotelial e maior aporte de oxigénio.

Não estão estabelecidos os valores de hematócrito e hemoglobina desejáveis.

Os níveis alvo de 35-36% no hematócrito e 12 g/dL na hemoglobina parecem ser prudentes,<sup>1,9</sup> devendo evitar-se valores superiores.<sup>9</sup>

Deve também ponderar-se a relação risco/benefício do uso de EPO já que poder-se-á antever um aumento do risco de ocorrência de hipertensão<sup>24</sup> e fenómenos tromboembólicos.<sup>24</sup>

Silverberg et al<sup>10</sup> constatou que a prevalência da anemia aumentou com a gravidade da insuficiência



## Eritropoietina na Insuficiência Cardíaca.

FIG. 2

cardíaca. O tratamento com EPO e ferro intravenoso com elevação dos níveis de hemoglobina para  $12,1 \pm 1,21$  g/dL (Htc  $35,9 \pm 4,22\%$ ) associou-se a decréscimo da classe funcional de ICC ( $3,66 \pm 0,47$  passou a  $2,66 \pm 0,70$ ,  $p < 0,05$ ), melhoria da função cardíaca (LVEF  $27,7 \pm 4,8$  passou a  $35,4 \pm 7,6$ ,  $p < 0,05$ ) e da função renal, diminuição da dose de diuréticos e diminuição do número de hospitalizações.

Não ficou definido se a correção para valores de 14 g/dL poderiam ser necessários para melhorar ainda mais o estado clínico dos doentes.

Alguns autores recomendam a terapêutica conjunta de EPO com ferro intravenoso já que a terapêutica única com EPO poderá causar deficiência deste ião<sup>10</sup> e exigir doses maiores de EPO, podendo causar aumento da tensão arterial.<sup>10</sup>

Os fármacos utilizados têm sido agentes estimuladores da eritropoiese: EPO recombinante  $\alpha$ , EPO recombinante  $\beta$ , darbepoietina; activador do receptor

da EPO e inibidores da prolil hidroxilase (estabilização do HIF1) no futuro.

Em concomitância com um agente estimulador da eritropoiese deve utilizar-se ferro intravenoso.<sup>1,8,22</sup>

Poderá existir um défice nutricional de ferro motivado por uso de EPO,<sup>1</sup> caquexia cardíaca,<sup>3,10</sup> má absorção,<sup>3,13,11,16</sup> uso de aspirina<sup>3,10,11,16</sup> ou proteinúria.<sup>11</sup>

Nos estudos citados por Okonko et al,<sup>11</sup> a correção da anemia foi feita com EPO + ferro + ácido fólico e todos os doentes apresentaram melhoria clínica.

A terapêutica com EPO na ICC, especialmente na de causa isquémica, também tem efeito benéfico através do mecanismo angiogénico e antiapoptótico pela acção das vias proteínico-cinase activadas por mitógeno (MAPK) e janus cinase2 (JAK2).<sup>1</sup>

No caso de ineficácia da terapêutica com EPO, devem pesquisar-se mecanismos comuns de resistência: perda hemática; deficiência de ferro; DRC; Inflamação crónica e/ou aguda; uso de IECA ou AINE; défices



nutricionais; depressão da medula óssea.<sup>1</sup>

A terapêutica actualmente disponível com EPO está disponível nas formas subcutânea (15-200 U/kg, dividida em uma a três doses/semana) e endovenosa (400 U/kg, dividida em uma a três doses/semana) e o seu efeito tem a duração de 7 dias; o efeito da darbepoietina é de 15-30 dias.<sup>1</sup>

Dado que não existem dados suficientes, utiliza-se a mesma dose nos estudos sobre a terapêutica com EPO na IRC e na ICC.<sup>1</sup>

Alguns autores sugerem a obrigatoriedade da terapêutica concomitante EPO + ferro iv. Uma forma sugerida é gluconato de ferro (62,5 mg) ou sacarose de ferro (100mg), uma vez por semana em ciclos de 6-9 semanas, de acordo com níveis da ferritina.<sup>1</sup>

Um estudo em curso (Beck da Silva et al),<sup>6</sup> com o objectivo de investigar efeitos da suplementação com ferro em doentes com ICC e anemia ferropénica, sugere que a via intravenosa é mais eficaz devido à evicção do bloqueio pelo sistema reticuloendotelial que se verifica na administração oral.

Bolger et al<sup>7</sup> obtiveram aumento dos níveis de hemoglobina ( $11,2 \pm 0,7$  a  $12,6 \pm 1,2$  g/dL) ( $p=0,0007$ ), melhoria sintomática e aumento da capacidade de exercício após terapêutica com ferro intravenoso (sem EPO) em doentes com ICC e anemia (44% ferropénica). Os doentes com níveis mais baixos de Hb foram os que mais beneficiaram com a terapêutica ( $p=0,006$ ).

O aumento médio da hemoglobina foi de  $1,4 \pm 1,3$  g/dL em comparação com valores prévios de  $2,6$  g/dL (12) e  $3,3$ g/dL (19) em estudos feitos com ferro intravenoso associado a EPO.

Estes autores não verificaram alterações nos níveis séricos da creatinina ou da depuração renal da creatinina. A diminuição da cistatina C ( $1,71 \pm 0,52$  a  $1,50 \pm 0,53$  mg/l,  $p= 0,08$ ), marcador da TFG, pode sugerir uma melhoria da taxa de filtração glomerular.

Relativamente à terapêutica da DCR propriamente dita, Grigorian-Shamagian<sup>22</sup> referem que a prescrição de IECA em doentes com IRC atenua os efeitos desta no prognóstico cardiovascular, sendo imperioso determinar o nível de volume circulante efectivo antes de instituir a terapêutica, começar com doses baixas, utilizar fármacos de semi-vida curta e preferencialmente sem metabolismo renal. Os doentes com IRC, que dependem de altos níveis de angiotensina II para manter a TFG, irão sofrer agravamento do seu estado clínico com a instituição de IECA.<sup>22</sup>

Ishani et al<sup>4</sup> utilizaram a base de dados do estudo SOLVD dos doentes com ICC sem anemia à entrada. Calcularam a probabilidade de virem a desenvolver anemia, ao fim de um ano, sob terapêutica com enalapril ou sob terapêutica com placebo; se a incidência de anemia, qualquer que fosse a sua causa, se associava a aumento da mortalidade; se a terapêutica com enalapril nos doentes com ICC continuaria a ser benéfica se se desenvolvesse anemia.

A prevalência de anemia nos doentes com ICC no início do estudo era de 18,4% e a incidência de anemia ao fim de um ano foi de 9,6%.

A terapêutica com enalapril aumentou em 56% ( $p < 0,0001$ ) a probabilidade de incidência de anemia (definida por um valor de hematócrito de 39% no homem e de 36% na mulher, ao fim de 6 semanas de terapêutica).

Nos doentes que já tinham anemia à entrada registou-se um aumento da mortalidade em 44% (intervalo de confiança 1.27 a 1.64).

Nos doentes com início de anemia durante o estudo, o aumento de mortalidade foi de 108% (intervalo de confiança 1.82 a 2.38).

Um episódio único de anemia associou-se a um aumento de mortalidade em 38% (intervalo de confiança 1.16 a 1.63) nos doentes sujeitos a terapêutica com enalapril e a 56% (intervalo de confiança de 1.32 a 1.84) nos doentes sujeitos a terapêutica com placebo.

Cada 1% aumento de hematócrito foi associado à redução de mortalidade em 3% (intervalo de confiança de 0,96 a 0,98).

Após ajuste da incidência e prevalência de anemia, o uso de enalapril foi associado a um aumento de sobrevivência (intervalo de confiança de 0.80 a 0.98). Não foi possível encontrar uma dose de enalapril a partir da qual este benefício estaria presente já que as doses utilizadas foram personalizadas de acordo com a situação clínica de cada um dos doentes.

Caramelo e Gil<sup>22</sup> referem que deve ser instituído o uso de diuréticos da ansa (e serem mais vantajosos se prescritos intravenosamente), se necessário em conjunto com outros diuréticos actuantes noutros locais do nefrónio. Uma depuração renal de creatinina  $< 40$  mL/min contraindica o uso de diuréticos tiazídicos sem diuréticos da ansa.<sup>22</sup>

Gil et al<sup>9</sup> referem fármacos antagonistas dos receptores V2 da vasopressina como o tolvaptan, que mostrou reduzir a mortalidade em doentes com FEVE

## QUADRO III

## Efeitos esperados do uso dos fármacos antagonistas dos receptores da vasopressina

Aumento do débito cardíaco  
 Redução da resistência periférica  
 Redução da pressão arterial média  
 Redução da congestão  
 Diminuição da pré-carga  
 Aumento da concentração do sódio plasmático

Adaptado de Gil et al.<sup>9</sup>

< 40% e resistentes à terapêutica standard para a ICC. Referem ainda que no estudo de Ventura HO citado por Gil P. et al,<sup>9</sup> a FEVE dos doentes com DCR que sofreram transplante renal subiu de  $31,6 \pm 6,7$  para  $52,2 \pm 12$  um ano depois do mesmo e que em 70% dos doentes a FEVE voltou aos valores normais.

Caramelo e Gil<sup>22</sup> evocam também os “vaptans” antagonistas da vasopressina. Estes podem ser antagonistas V2 (ex: tolvaptan) cuja única função é aumentar a eliminação da água pelos rins; e antagonistas V2 + V1a (ex: conivaptan) que também se opõem ao efeito vasoconstritor da vasopressina.

Estes fármacos são especialmente úteis nos doentes com hiponatremia, permitindo o aumento da concentração do sódio plasmático (*Quadro III*) ou com resistência aos diuréticos de ansa.<sup>22</sup>

Espera-se que a acção destes fármacos se traduza em redução da pressão arterial média, aumento do débito cardíaco, diminuição da pré-carga e redução da resistência vascular periférica. Como consequência pode observar-se redução da congestão pulmonar.

Os mesmos autores<sup>22</sup> descrevem o estudo de Costello-Boerriqter et al, em que foi feita a comparação do uso de tolvaptan com furosemida em doentes com ICC ligeira/moderada. O efeito diurético encontrado foi o mesmo, mas nos doentes em que se usou furosemida observou-se uma diminuição da perfusão renal e alterações das concentrações plasmáticas de sódio e potássio.

Caramelo e Gil<sup>22</sup> referem que o uso dos péptidos natriuréticos recombinantes, auricular (ANP) (ex:carperitide) e ventricular (BNP) (ex: nesiritide) podem estar associados a agravamento ou ausência de efeito na função renal nos doentes com ICR. Referem ainda que a recuperação da função miocárdica

é notável nalguns doentes com ICC quando se inicia diálise ou ultrafiltração.

Roig<sup>3</sup> refere que o uso de novos fármacos inibidores dos receptores da endotelina e do TNF $\alpha$  foi decepcionante para o tratamento da anemia.

A terapêutica instituída deve ser personalizada de acordo com a reserva cardíaca e renal de cada doente<sup>9</sup> e na presença de DCR, as duas entidades – ICC e IRC – não podem ser tratadas como patologias isoladas.<sup>22</sup>

## CONCLUSÃO

Os estudos feitos até ao momento indicam que a correcção da anemia na ICC se traduz numa melhoria da função cardíaca (aumento da FEVE, aumento do débito cardíaco, diminuição da massa ventricular esquerda, prevenção da dilatação do ventrículo esquerdo, melhoria da classe funcional NYHA e da isquémia do miocárdio) e da função renal (estabilização dos níveis de creatinina).

A subida dos níveis de hemoglobina permite a redução da dose de fármacos diuréticos e de ferro.<sup>1,2,9,10,16</sup> Tem-se verificado também melhoria sintomática,<sup>3,7</sup> diminuição do número e duração das hospitalizações e aumento da qualidade de vida.

Aguardam-se estudos para estabelecer se a correcção da anemia se associa a um aumento da sobrevivência.<sup>25</sup>

No entanto, existem dúvidas relativamente aos mecanismos de produção da anemia na ICC; à relação recíproca ICC-IRC; nível óptimo de hemoglobina a alcançar com terapêutica (níveis demasiado altos podem ser prejudiciais)<sup>10</sup> e efeitos adversos da terapêutica com EPO a longo prazo (trombose, HTA).<sup>3</sup>

Aguardam-se novos estudos a partir dos quais possam ser estabelecidas novas recomendações consensuais de actuação. ■

## Bibliografia

1. Caramelo C, Just S, Gil P. Anemia in Heart Failure: Pathophysiology, Pathogenesis, Treatment, and Incognitae. Rev Esp Cardiol 2007;60(8):848-860.
2. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR, et al. Anemia as an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 2003;90:303-308.
3. Roig E. La anemia en la insuficiencia cardiaca. ¿Es un marcador de gravedad o un objetivo terapéutico? Rev Esp Cardiol 2005;58:10-12.
4. Ishani A, Wwinhandl E, Zhao Z, Gilbertson ST, Collins AJ, Yusuf S et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2005;45:391-399.

5. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail* 2004;10:S1-4.
6. Beck-da-Silva L, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, De Albuquerque D, Bocchi E, Vilas-Boas F et al. Rationale and design of the IRONHF study: a randomized trial to assess the effects of iron supplementation in heart failure patients with anemia. *J Card Fail* 2007;13:14-17.
7. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1225-1227.
8. Shaw R. Viewpoint: heart failure and anaemia: a concept returns to the fore. *Circulation* 2006 10;114:f157-158.
9. Gil P, Justo S, Castilla MA, Criado C, Caramelo C. Cardio-renal insufficiency: the search for management strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:442-447.
10. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E 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;35:1737-1744.
11. Okonko BS, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Cardiac Failure*. 2004;10 Suppl S:5-9
12. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghiadu M, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:625-628.
13. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiiffner D, Hess OM et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2002;86:115-121.
14. Lupon J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R et al. Prognostic significance of hemoglobin levels in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:48-53
15. Van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin in cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2004;25:285-291.
16. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 19;48:2485-2489.
17. Marathias KP, Agroyannis B, Mavromoustakos T, Matsoukas J, Vlahakos DVL. Hematocrit-lowering effect following inactivation of rennin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Curr Top Med Chem* 2004;4:483-486.
18. Sharma R, Francisa DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *European Heart* 2004;25:1021-1028.
19. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the national heart care project. *Arch Intern Med* 2005;165:2237-2244.
20. Katz ST, Mancini D, Androne AS, Hryniewicz K. Treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294-299.
21. Van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TDJ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:63-67.
22. Caramelo C, Gil P. Insuficiencia combinada cardiorenal: una clave evolutiva y terapéutica en el fallo cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:87-90.
23. Grigorian Shamagian L, Varela Roman A, Pedreira Pérez M, Gómez Otero I, Virgos Lamela A, González-Juanatey JR. El fracaso renal es un factor de riesgo independiente en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:99-108.
24. MacDougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet* 2006;368:947-952.
25. McMurray JJV. What Are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure? *J Cardiac Failure*. 2004;10 Suppl S:10-12.