



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**NÍDIA MARIA PEREIRA MARQUES**

***A ANEMIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO  
IDOSO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO**

**FEVEREIRO/2016**

## ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	4
RESUMO .....	6
ABSTRACT .....	7
INTRODUÇÃO.....	8
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS DOENTES COM ANEMIA DA IC .....	11
FISIOPATOLOGIA - A IC É CAUSA DE ANEMIA.....	14
A ERITROPOIETINA.....	14
A DOENÇA RENAL CRÓNICA .....	16
A DOENÇA CRÓNICA E A INFLAMAÇÃO.....	19
A DEFICIÊNCIA DE FERRO.....	23
HEMODILUIÇÃO.....	29
DÉFICES HEMATOLÓGICOS .....	30
PAPEL DOS IECAS E ARAS .....	31
OUTRAS CAUSAS .....	32
CONSEQUÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS DA ANEMIA CRÓNICA .....	34
CONSEQUÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS DO DÉFICE DE FERRO .....	38
PROGNÓSTICO DOS DOENTES COM IC E ANEMIA .....	41
A ANEMIA E O RISCO DE MORTALIDADE E HOSPITALIZAÇÃO .....	41
A AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DA HB E O SEU SIGNIFICADO PROGNÓSTICO .....	44
A EPO E O PROGNÓSTICO .....	45
A FEV E O RISCO DE MORTALIDADE.....	46

A QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES COM ANEMIA E IC .....	47
O CASO PARTICULAR DOS IDOSOS .....	48
A DEFICIÊNCIA DE FERRO E O IMPACTO NO PROGNÓSTICO .....	49
O TRATAMENTO DA ANEMIA DA IC .....	51
OS AGENTES ESTIMULADORES DA ERITROPOIESE .....	52
Eventos adversos relacionados com os AEE .....	59
Mecanismos associados a eventos tromboembólicos .....	62
Os efeitos pleiotrópicos da EPO .....	64
AEE no tratamento da anemia da IC com FEV Preservada .....	66
O TRATAMENTO COM FERRO .....	69
Ferro intravenoso vs Ferro oral .....	75
TRATAMENTO COM ASSOCIAÇÃO DE FERRO IV COM AEE .....	76
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO .....	78
BIBLIOGRAFIA .....	82

<b>Tabela 1:</b> Características clínicas associadas a maior probabilidade de anemia na IC .....	11
<b>Tabela 2:</b> Resumo dos mecanismos de produção de anemia mediados pelo TNF- $\alpha$ .....	21
<b>Tabela 3:</b> Critérios de diagnóstico de Deficiência de Ferro absoluta e funcional.....	27
<b>Tabela 4:</b> Resumo das características da maioria dos estudos incluídos nas meta-análises sobre o tratamento dos doentes com anemia e IC com Agentes Estimuladores da Eritropoiese ..	57
<b>Tabela 5:</b> Resumo dos ensaios sobre o tratamento com ferro iv .....	73
<b>Ilustração 1:</b> Principais Mecanismos Fisiopatológicos da Anemia da IC propostos.....	18
<b>Ilustração 2:</b> A Anemia como causa de IC .....	37
<b>Ilustração 3:</b> Mecanismos associados a aumento do risco tromboembólico com o tratamento com AEE .....	63

## ABREVIATURAS

2,3-DPG: 2,3-difosfoglicerato

Ac-SDKPN: Acetil-seril-aspartil-lisil-prolina

AEE: Agentes Estimuladores da Eritropoiese

ANP: Peptídeo Natriurético Tipo A

ARA: Antagonistas dos Receptores da Aldosterona

AVC: Acidente Vascular Cerebral

BFU-E: *Burst Forming Unit-Erythroid*

BNP: Peptídeo Natriurético tipo B

CFU-E: Unidades Formadoras de Colónias Eritróides

D6MC: Distância de 6 minutos de caminhada

DC: Doença Crónica

DF: Deficiência de Ferro

DM: Diabetes Mellitus

DMT-1: Transportador de Metal

Divalente-1

DRC: Doença Renal Crónica

EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio

ECA: Enzima de Conversão da Angiotensina

Epo  $\alpha$ : Epoetina alfa

EPO: Eritropoietina

EPO-R: Receptor da EPO

FDA: *Food and Drug Administration*

FEV: Fração de Ejecção Ventricular

FEVP: Fração de Ejecção Ventricular Preservada

FEVP: Fração de Ejecção Ventricular Reduzida

FSR: Fluxo Sanguíneo Renal

HIF-1: *Hypoxia-inducible factor 1*

Htc: Hematócrito

HVE: Hipertrofia ventricular esquerda

IC: Insuficiência Cardíaca

IECA: Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

Il: Interleucina

IMC: Índice de Massa Corporal

INF- $\gamma$ : Interferão  $\gamma$

iv: Intravenoso

JAK2: Tirosina cinase *Janus-Activated-Kinase 2*

MAPK/ERK: Proteína-cinase activada por mitogénio/cinase regulada por sinal extracelular

MO: Medula Óssea

NF-kB: Factor nuclear kappa beta

NK: Células Natural Killer

NKF: *National Kidney Foundation*

NT-pro-BNP: Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B

NYHA: *New York Heart Association*

OMS: Organização Mundial de Saúde

ON: Óxido Nítrico

PCR: Proteína C Reactiva

PGA: *“Patient’s Global Assessment”*

PI-3k/Akt: Proteína-cinase

Fosfatilinositol 3/proteína cinase B

PO<sub>2</sub>: Pressão de Oxigénio

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

RsTFR: Receptor solúvel da transferrina

rTFR: Receptor da transferrina

RVS: Resistência Vascular Sistémica

SEC: Sociedade Europeia de Cardiologia

SNS: Sistema Nervoso Simpático

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

SRE: Sistema Reticuloendotelial

STAT-5: Ativador de Transcrição e Transdução de Sinal 5

sTNF-R1: Receptor Solúvel Tipo 1 do TNF $\alpha$

STFR: Saturação da Transferrina

TA: Tensão Arterial

TE: Tromboembólicos

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TNF- $\alpha$ : Factor de Necrose Tumoral alfa

VE: Ventrículo Esquerdo

VEGF: Factor de crescimento endotelial vascular

VO<sub>2MAX</sub>: Pico máximo de consumo de O<sub>2</sub>

## RESUMO

A Insuficiência Cardíaca tem uma prevalência muito elevada em Portugal, com a incidência a aumentar na população idosa e tendo um grande impacto na qualidade e expectativa de vida. A anemia apresenta-se como uma comorbilidade frequentemente associada à IC sendo que os últimos estudos indicam que se trata de um factor de prognóstico independente, com impacto negativo na morbilidade e mortalidade dos indivíduos. A incidência é maior nas faixas etárias mais avançadas, com classe NYHA III/IV e na presença de outras comorbilidades, nomeadamente DRC e DM. A etiologia da anemia na IC é, na grande maioria das vezes, considerada multifactorial, classificando-se, geralmente, como anemia da doença crónica ou anemia por défice de ferro. Porém, existem outros mecanismos por detrás do surgimento desta comorbilidade, como é exemplo a hemodiluição, a inflamação que leva a diminuição da produção ou resistência à EPO, a utilização dos IECAs e a DRC, ambas igualmente associadas ao défice de EPO. Por outro lado, a anemia pode, por sua vez, estar implicada na fisiopatologia da IC. Na anemia crónica, o aumento do trabalho cardíaco devido a alterações hemodinâmicas e neurohormonais levam, em última instância, a remodelação do VE, com desenvolvimento de hipertrofia e dilatação.

Uma vez que a anemia está fortemente associada a pior prognóstico e elevada morbilidade e mortalidade, a correcção desta tem sido considerada um importante alvo terapêutico. No entanto, os resultados dos estudos não são conclusivos relativamente ao impacto positivo do tratamento com AEE no prognóstico dos doentes, tendo mesmo surgido alertas relativamente à sua segurança por suspeita de aumentarem o risco de eventos TE. A correcção da DF, por outro lado, tem mostrado ser benéfica nestes doentes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anemia, Insuficiência Cardíaca e Idoso.

## **ABSTRACT**

*Heart Failure (HF) has a very high prevalence in Portugal, with increasing incidence in the elderly population, having great impact on quality of life and life expectancy. Anemia is often presented as comorbidity associated with HF; as so, latter studies indicate that it is an independent prognostic factor, with a negative impact on the morbidity and mortality of individuals. Incidence is higher in older age groups, with NYHA III/IV class and in the presence of other comorbidities, namely Chronic Kidney Disease and Diabetes Mellitus. The etiology of anemia in HF is, in most cases, considered to be multifactorial, classified usually as anemia of chronic disease or iron deficiency anemia. However, there are other mechanisms underlying the onset of this comorbidity, as is the example of hemodilution, inflammation (which leads to decreased production or resistance to erythropoietin), the use of angiotensin converting enzyme inhibitors and chronic kidney disease, both also associated to erythropoietin deficiency. Moreover, anemia can, in turn, be implicated in the pathophysiology of HF. In chronic anemia, increased cardiac work due to hemodynamic and neurohormonal changes, ultimately, lead to the left ventricular remodeling, with development of hypertrophy and dilatation.*

*Since anemia is strongly associated with poor prognosis and high morbidity and mortality, this correction has been considered of great importance as a therapeutic target. However, studies results are inconclusive regarding the positive impact of treatment with Erythropoiesis-Stimulating Agents in the prognosis of patients and even appeared on safety alerts for suspected increase of thromboembolic event risk. The correction of iron deficiency, on the other hand, has shown to be beneficial in these patients.*

**KEY-WORDS:** *Elderly, Heart Failure, Anemia.*



## INTRODUÇÃO

A IC e a anemia são duas patologias distintas mas que se podem relacionar, ambas apresentando uma elevada prevalência na população idosa (mais de 65 anos). Estima-se que no mundo cerca de 23 milhões de pessoas sofrem de IC, sendo que na Europa este valor pode chegar aos 14 milhões.(1) A prevalência da IC chega aos 10% nos indivíduos com mais de 70 anos, sendo já considerada um problema de saúde pública, com consequências socioeconómicas devido ao elevado consumo de recursos.(2-4)

Actualmente verifica-se uma alteração no paradigma demográfico, com o aumento da esperança média de vida e o envelhecimento da população, prevendo-se que o número de idosos duplique ao longo das próximas décadas, principalmente na população após os 80 anos. Paralelamente aumentam as comorbilidades típicas desta faixa etária, verificando-se um aumento da prevalência da IC, que apresenta um impacto negativo no prognóstico vital e qualidade de vida e com uma taxa de mortalidade que pode ultrapassar os 20% apesar do tratamento.(4) No EPICA (“Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem”), prevalência da IC em Portugal Continental em 1998 foi avaliada em 4.36%, com um marcado aumento com a idade, verificando-se que 12.67% dos indivíduos entre os 70 e os 79 anos e 16.14% com mais de 80 anos apresentavam IC.(5)

As comorbilidades são muito frequentes entre os doentes com IC, particularmente nos doentes idosos. A anemia é frequente nos doentes com IC e, nos últimos anos, tem sido considerada um factor preditor independente de mortalidade e hospitalização nestes doentes, assim como um potencial alvo terapêutico.(6,7) A prevalência da anemia aumenta com a idade, sendo que nos idosos com  $\geq 65$  esta é de 11% nos homens e 10.2% nas mulheres e nos idosos com  $\geq 85$  anos é de 26.1% nos homens e 20.1% nas mulheres.(8) A presença de anemia nos idosos, por si só, está associada a diminuição da sobrevida, da capacidade funcional, da

qualidade de vida, da função cognitiva e aumento da taxa de hospitalização (8), pelo que nos doentes idosos com IC a presença desta comorbilidade pode ser considerada uma potenciadora de mau prognóstico.

A prevalência da anemia na IC varia consoante a definição considerada para o diagnóstico e as características clínicas da população estudada. Não existe consenso no que consta à definição de anemia na população com IC, sendo que o conceito mais utilizado é o da OMS, que define anemia como a concentração de Hb inferior a 13 g/dl nos homens e 12 g/dl nas mulheres.(7) De facto, tem sido posta em causa a validade desta definição, uma vez que existem variações na concentração da Hb entre indivíduos de raça caucasiana e negra. Estes últimos habitualmente apresentam valores inferiores de Hb, facto que não é considerado pela OMS. Da mesma forma, verifica-se diminuição da concentração da Hb com o envelhecimento.(2)

Independentemente dos valores usados para definir anemia, é notório que esta é muito prevalente entre os doentes com IC. Numa meta-análise de 34 estudos realizados entre 2000 e 2007, a prevalência foi avaliada em 37,2%.(9) Este resultado está em consenso com o ensaio prospectivo “*Study of Anemia in a Heart Failure Population*” (STAMINA-HFP) que apurou a prevalência em 34.1%. Nos idosos com mais de 70 anos, este valor foi superior a 40%, reforçando o aumento desta comorbilidade com o envelhecimento.(10) Em 2010, numa compilação dos maiores ensaios realizados e considerados mais consistentes, Tang *et al.* descreveu uma prevalência que variou entre 10% e 49%.(7)

Os diferentes valores obtidos na literatura são também explicados pela variabilidade no que concerne ao contexto clínico do doente. Nos indivíduos em ambulatório, a anemia está presente em 3-20% dos casos, verificando-se uma maior prevalência nos doentes hospitalizados.(11) Tang *et al.* descreve que a prevalência da anemia em doentes no ambulatório varia entre 13.5% e 55.6% e nos hospitalizados e pré-transplante entre 10% e

61%.(12) Estudos retrospectivos e prospectivos revelaram uma incidência de 30% entre os doentes hospitalizados e de 20% entre os doentes de ambulatório.(13) O tipo de estudo é outro factor que influencia fortemente a prevalência, uma vez que em ensaios clínicos de coorte mais selectivos, este valor é inferior aos estimados em registos observacionais e análise de base de dados, em que não há selecção prévia dos doentes.(14,15)

Existe pouca informação na literatura sobre a incidência da anemia de novo na IC. A taxa de incidência a 1 ano foi de 14.2% e 16.9% em 2 ensaios clínicos aleatorizados, “*Carvedilol Or Metoprolol European Trial*” (COMET) e “*Valsartan Heart Failure Trial*” (Val-HeFT), respectivamente. Num estudo mais recente realizado em doentes com IC crónica em ambulatório, em que a prevalência foi de 17,2%, a taxa de incidência aos 6 meses de follow-up foi avaliada 19,6%.(16) Estes resultados obtidos podem estar sobrestimados, pois ocorrem casos de pseudo-anemia dilucional, resultado da hipervolemia verificada em doentes com descompensação da doença e que resolve após tratamento adequado.(7,13)

A identificação dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao surgimento de anemia nos doentes com IC é de vital importância para a identificação de estratégias terapêuticas eficazes e que, especialmente na população idosa, podem contribuir para a melhoria dos sintomas e da qualidade de vida. As principais etiologias que têm sido implicadas são o défice de ferro, a inflamação e a DRC. Nos últimos anos aumentou o interesse terapêutico dos AEE nos doentes com anemia da IC, mas os resultados têm-se revelado inconsistentes. Por outro lado, a correcção do défice de ferro na presença ou ausência de anemia parece ser potencialmente benéfica nestes doentes.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS DOENTES COM ANEMIA DA IC

Os idosos são a população com maior susceptibilidade para o surgimento de anemia independentemente da presença de IC, apresentando importantes consequências a nível prognóstico, principalmente por diminuição da capacidade funcional, fragilidade, aumento da susceptibilidade a quedas e das hospitalizações, diminuição da capacidade cognitiva e aumento da incidência de demência.(17,19) A prevalência da anemia na população idosa é de cerca de 10%, podendo chegar aos 20% naqueles com mais de 85 anos.(7) Dos doentes com IC, os idosos são os que apresentam maior probabilidade de vir a ter anemia (7,18), facto corroborado pelo já citado estudo STAMINA-HFP, o qual verificou que 40% dos idosos com mais de 70 anos apresentava esta comorbidade. Para além disso, inúmeros estudos verificaram que os doentes com anemia e IC tendem a ser mais envelhecidos relativamente aos doentes sem anemia.(17)

**Tabela 1: Características clínicas associadas a maior probabilidade de anemia na IC**

Idade avançada	Género feminino?
Raça Afro-americana	FEV Preservada?
Diabetes Mellitus	Classe funcional NYHA III/IV
Doença Renal Crónica	Edema periférico
IECAs	Baixo IMC/caquexia
Maior dose de Diuréticos	

Ao contrário do que é observado nos doentes mais jovens, nos idosos verifica-se que é no sexo masculino que a anemia é mais prevalente.(17) Entre os doentes com IC, não é

consensual a prevalência da anemia por género, sendo que em vários estudos de coorte, o género feminino não revelou estar associado a um maior risco de desenvolvimento de anemia.(7) Todavia, na maioria dos artigos de revisão, o sexo feminino é referido como sendo um factor de risco. De facto, Kajimoto *et al.*, num estudo publicado em 2014 sobre a influência da anemia e características clínicas no prognóstico, verificou um aumento da probabilidade de anemia nos idosos e no sexo feminino.(20) É de notar que a percentagem de mulheres com anemia aumenta com a gravidade desta.(17,21)

Para além da idade avançada e do género feminino, também a raça Afro-americana é preditora de anemia na IC, com uma prevalência que chega a ser 3 vezes superior à raça caucasiana.(2,7,15)

A IC com FEVP é mais prevalente na população idosa, sendo que esta é outra das características clínicas que tem vindo a ser associada à ocorrência de anemia. No entanto, vários estudos recentes obtiveram valores semelhantes no que respeita à prevalência da anemia entre os doentes com FEVP ou FEVR, incluindo na população idosa.(2,7,14,21-23) No estudo “*Candesartan Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*” (CHARM) a prevalência da anemia na IC com FEVP e FEVR foi de 27% e 25%, respectivamente.(7) À parte disso, existe uma reacção inversa, ainda que fraca, entre a Hb e a FEV, verificando-se que doentes com valores inferiores de Hb têm maior FEV.(21-23) Von Haehling, num artigo de revisão, refere que os doentes com IC e FEV > 35% têm maior probabilidade de vir a desenvolver anemia durante o *follow-up* do que os doentes com FEV ≤ 35%.(2)

A anemia e a DRC (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) são as principais comorbilidades presentes em doentes com IC. Cerca de 63% dos doentes com IC apresentam algum grau de disfunção renal e 29% apresenta DRC grave.(24) A anemia é mais prevalente nos doentes com DRC e IC, quando comparada aos doentes com IC apenas, quer em ambiente hospitalar

ou em ambulatório.(17,21) A diminuição da função renal parece aumentar em 3 vezes o risco de desenvolvimento de anemia, havendo uma relação linear entre os valores Hb e a diminuição da TFG.(7) Há evidências que nos doentes com IC e DRC a anemia surge para valores de TFG superiores e que não causariam anemia em doentes com DRC apenas.(21)

Os doentes com classe funcional IV da NYHA refractária ao tratamento têm maior probabilidade de desenvolver anemia, com a prevalência a chegar aos 80%. A gravidade da anemia aumenta com a gravidade da IC.(6,26)

Para além destes, outros factores que têm sido associados ao aumento do risco de anemia. Na maioria dos estudos os doentes anémicos tinham mais provavelmente DM, baixo IMC e caquexia, sinais clínicos de edema (associado a hemodiluição), baixa pressão arterial sistólica e diastólica, tomavam maiores doses de diuréticos, IECAs e ARAs (Tabela 1).(6,7,15,20,22) A anemia parece ser mais prevalente nos doentes com IC de etiologia isquémica.(27)

O consumo de tabaco é associado a menor risco de anemia, uma vez que a hipóxia e aumento da carboxihemoglobina resultantes levam ao aumento da Hb.(15)

## **FISIOPATOLOGIA - A IC É CAUSA DE ANEMIA**

Em geral, a fisiopatologia da anemia na IC é multifactorial, sendo vários os mecanismos que têm sido implicados (Ilustração 1). Nos últimos anos tem aumentado o interesse no estudo dos factores subjacente ao surgimento de anemia, uma vez que determinar a etiologia desta comorbilidade é essencial para delinear a melhor estratégia de tratamento tendo vista melhorar o prognóstico dos doentes. A maioria dos doentes apresenta anemia normocítica, como evidenciado num estudo de Tang *et al.* sobre o impacto da anemia no prognóstico a longo-prazo nos doentes com IC.(7,16) As principais etiologias consideradas na fisiopatologia são a deficiência nutricional (principalmente o défice de ferro), a diminuição ou resistência à acção da EPO, a hemodiluição e a inflamação. Os mecanismos subjacentes à anemia da IC parecem sobrepor-se àqueles associados à anemia do idoso na ausência de IC, principalmente a DRC, a inflamação, a deficiência de ferro, assim como outros défices hematológicos.

### **A ERITROPOIETINA**

A EPO é um factor de crescimento glicoproteico com 30.4 kDa que promove a sobrevivência, proliferação e diferenciação dos progenitores eritróides. Noventa por cento é produzida a nível renal e os restantes 10% a nível hepático, à volta da veia central e a nível das células estreladas ou células de Ito.(28). Estudos recentes afirmam que em condições normais de oxigenação, a produção de EPO ocorre a nível dos nefrónios corticais, principalmente nas células intercaladas. Por sua vez, a produção pelos fibroblastos peritubulares localizados entre o córtex renal e a medula externa ocorre em situações de hipóxia.(28)

A EPO actua nos estádios mais tardios da eritropoiese, sendo que o seu principal alvo

são as CFU-E, a nível da MO. Esta induz a proliferação e maturação das CFU-E em normoblastos, reticulócitos e, finalmente, em eritrócitos maduros. A principal função da EPO consiste, porém, na diminuição da apoptose das células progenitoras eritróides na MO, sendo que desse fenómeno depende a taxa de eritropoiese.(29,30)

O efeito da EPO é mediado pela ligação ao seu receptor (EPO-R), que resulta na activação da JAK2. Esta leva à fosforilação de várias proteínas, incluindo o próprio EPO-R, e à activação de diferentes vias de sinalização intracelular, nomeadamente a via do STAT-5, PI-3k/Akt, MAPK/ERK e proteína-quinase C.(28) O STAT-5 é fosforilado, dimerizado e translocado para o núcleo onde aumenta a transcrição de genes anti-apoptóticos como o Bcl-kl. Este eixo EPO-R-JAK-STAT é de vital importância e determina a responsividade das células eritróides à EPO.(31)

Apesar do rim receber 25% do débito cardíaco e usar menos 10% do oxigénio recebido, é muito sensível à hipóxia, sendo este o principal estímulo para a produção de EPO. A diminuição da  $PO_2$  conduz à activação do HIF-1 nos fibroblastos peritubulares que, por sua vez, leva à transcrição do gene da EPO. A expressão da EPO é também regulada pelos factores de transcrição GATA-2 e NF-kB que actuam na região promotora (5') do gene da EPO, suprimindo-a na presença de condições de normóxia.(28) O mecanismo de contracorrente que mantém o gradiente osmótico produzido na ansa de Henle e a proximidade entre a circulação arterial e venosa leva ao surgimento de um gradiente de  $O_2$  ao longo do parênquima renal. A  $PO_2$  diminui à medida que aumenta a distância à superfície renal, até cerca de 10mmHg ao nível das pirâmides corticais, onde estão situadas as células produtoras de EPO, que respondem aumentando em número quando sujeitas a baixas concentrações de  $O_2$ . Esta zona é muito sensível a variações da  $PO_2$  que resultam de desequilíbrio entre o seu fornecimento, determinado pelo Htc, FSR e pela curva de dissociação da Hb, e o consumo relacionado com a reabsorção tubular proximal de sódio e a TFG.(21-23)



## A DOENÇA RENAL CRÓNICA

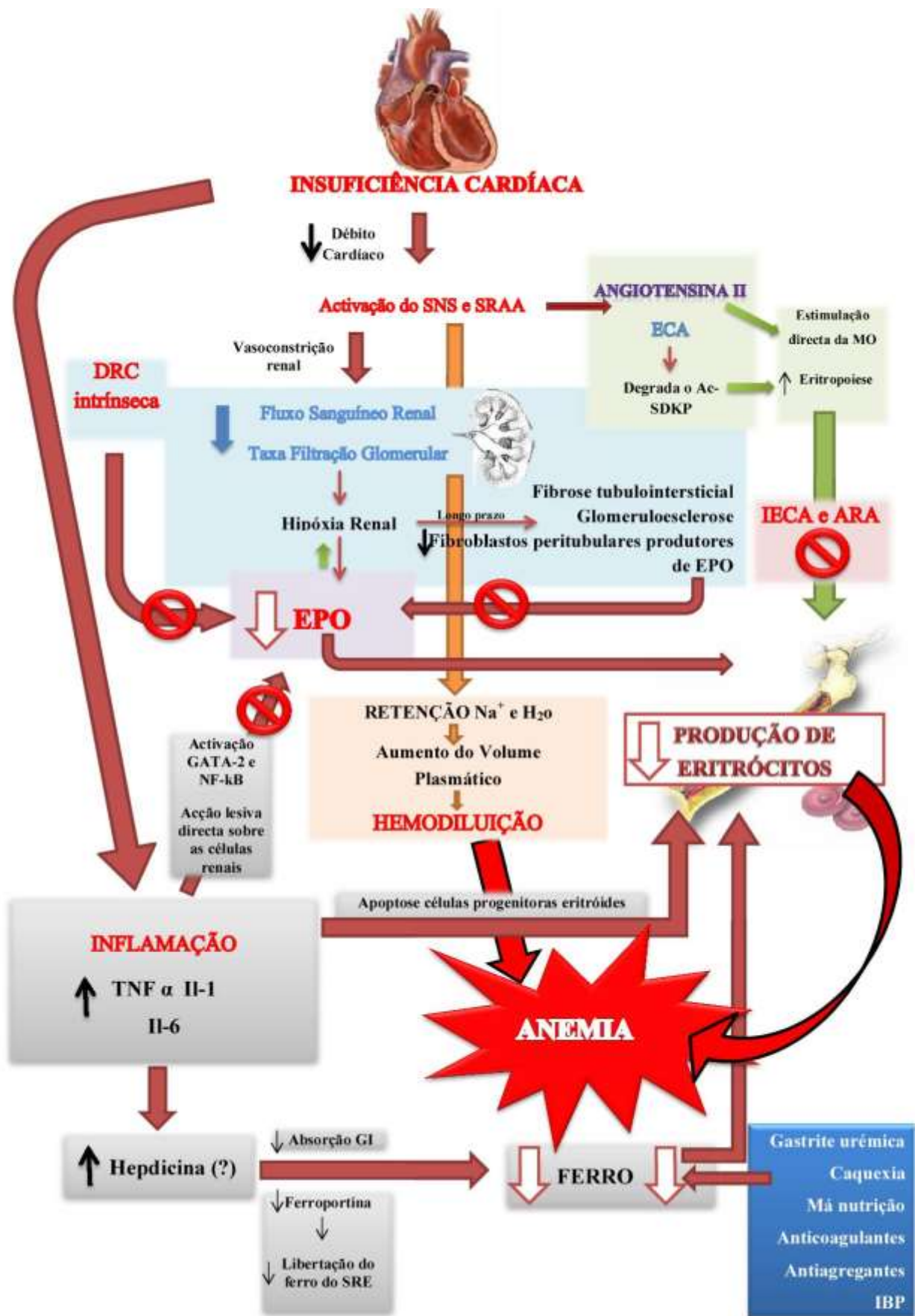
Como verificado anteriormente, a DRC é uma comorbilidade frequentemente observada entre os doentes com IC. A presença de doença renal intrínseca é um dos principais mecanismos que tem sido associado ao surgimento de anemia nos doentes com IC e DRC concomitante.(7) A disfunção renal pode estar presente previamente à IC, mas esta pode também ser causa de deterioração da função renal (Ilustração 1). Na ausência de IC, a presença de doença renal crónica moderada a severa está associada à diminuição da produção de EPO e surgimento de anemia.(6)

No contexto da IC ocorrem alterações hemodinâmicas com consequências patológicas a nível renal, sendo que aproximadamente 50% dos doentes com IC apresentam algum grau de disfunção.(22,23,32) Estas alterações consistem na diminuição do FSR, consequência da activação do SRAA e do SNS, que resultam em hipoperfusão renal e, por último, lesão renal hipóxica. Os níveis elevados de angiotensina II verificados nos doentes com IC estão associados ao aumento da reabsorção tubular de sódio, do consumo de O<sub>2</sub> e à diminuição do FSR, contribuindo igualmente para a hipóxia tecidual renal. Esta hipóxia renal resultante dos mecanismos referidos leva a lesão parenquimatosa por fibrose tubulointersticial, perda tubular e glomeruloesclerose, diminuindo o número de células produtoras de EPO.(23,32-35) A evidência de que a disfunção renal com lesão estrutural apresenta um papel importante na diminuição da produção de EPO é evidenciada pela existência de uma correlação entre a produção de EPO e a TFG.(17)

São poucos os estudos que relacionaram o FSR e a produção de EPO e os mais recentes falharam a demonstrar uma correlação significativa.(17,23) Frequentemente, a EPO está aumentada, havendo uma relação com a gravidade da IC.(23,36) Apesar disso, os níveis são inferiores ao previsto tendo em conta o grau de anemia e não apresentam correlação com o valor da Hb, sugerindo a existência de disfunção na produção (pelo desenvolvimento de

lesão estrutural renal, por exemplo) ou na resposta à EPO.(22,23,37) Na literatura é referido que cerca de 80% dos doentes anémicos com IC têm níveis de EPO inferiores ao esperado tendo em conta o valor de base da Hb.(38) A relação entre o FSR e a EPO é intrincada pela presença de diversos factores que influenciam a produção de EPO. As mais importantes condições que podem explicar esta disfunção e os níveis inapropriadamente baixos de EPO relativamente ao grau de anemia são a presença de algum grau de disfunção renal e a inflamação. Inicialmente a diminuição do FSR e da TFG, num rim sem disfunção, traduzem-se na elevação da produção de EPO. Como já referido, com o desenvolvimento de lesão estrutural vai haver progressivamente disfunção da produção de EPO. Associadamente existem outros factores, como por exemplo a elevação das citocinas inflamatórias ou a elevação da angiotensina II característica da IC, que influenciam a produção, resultando na ausência de correlação entre o FSR e os níveis de EPO (Ilustração 1).(23) O tempo de evolução da doença poderá ser também um factor influenciador do tipo de correlação existente. São necessários estudos prospectivos que avaliem a relação entre a produção de EPO, o FSR e a evolução longitudinal da IC em doentes sem DRC prévia.

Nos últimos anos surgiu o conceito de Síndrome da Anemia Cardiorrenal, no qual existe uma tríade relacionando a IC, a disfunção renal e a anemia. A diminuição do FSR causado pela IC agrava a disfunção renal e a lesão das células renais produtoras de EPO, originando ou agravando a anemia. Esta é um factor de agravamento da disfunção cardíaca, ingressando-se depois num ciclo vicioso em que a disfunção renal e anemia são factores de agravamento da IC e vice-versa.(3,6)



**Ilustração 1: Principais Mecanismos Fisiopatológicos da Anemia da IC propostos**

Fonte imagens incluídas: <http://berkscardiologists.com/new/wp-content/uploads/2014/10/Screen-Shot-2014-10-22-at-12.10.32-PM.png>;  
<http://biomarietacals.blogspot.pt/2014/04/artigo-cientista-revela-possivel-cura.html>

## A DOENÇA CRÓNICA E A INFLAMAÇÃO

A anemia da Doença Crónica é considerada a principal etiologia de anemia no contexto da IC, tendo-se verificado uma prevalência de 58% num estudo de coorte com 12065 doentes com anemia e IC. Num estudo de Opasich *et al.*, que incluiu 148 doentes com anemia e IC estável, a etiologia foi atribuída a doença crónica em 57% dos casos, sendo que 92% destes apresentava diminuição da produção endógena de EPO ou defeito no fornecimento de ferro para eritropoiese.(23,32,36,39)

A IC, assim como outras doenças crónicas, está associada à presença de um ambiente inflamatório crónico no qual a activação dos monócitos/macrófagos conduz a uma produção excessiva de várias citocinas pró-inflamatórias, principalmente do TNF- $\alpha$ , da Il-1 e da Il-6. Num estudo sobre o papel dos monócitos/macrófagos na origem da anemia da IC verificou-se que, em meios de cultura, a depleção de monócitos activados derivados do soro de doentes anémicos com IC ou a co-incubação com anticorpos neutralizadores do TNF- $\alpha$  estava associada ao aumento da formação colónias de BFU-E, ao passo que a adição de soro contendo monócitos/macrófagos activados e derivados de doentes resultava na diminuição das colónias, reforçando o papel imunológico na etiologia desta comorbilidade.(40)

A inflamação tem um papel fundamental no desenvolvimento de anemia e o parâmetro que melhor reflecte a sua presença é o receptor solúvel tipo 1 do TNF- $\alpha$ , que mostrou ser o principal preditor independente de diminuição da concentração de Hb.(30) Nos doentes com IC crónica há evidência de que níveis elevados de marcadores de inflamação, nomeadamente da PCR e de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , sTNF-R1 e R2, Il-1 e Il-6), estão inversamente relacionados com a concentração de Hb.(2,6,37,38) Kleijn *et al.* evidenciou a existência de uma associação independente entre os mediadores inflamatórios e a presença de anemia nos doentes com IC. Neste estudo, níveis elevados de sTNF-R1 e PCR mostraram estar relacionados de forma independente com a presença de anemia e com o aumento da

mortalidade.(38) A concentração destas citocinas aumenta com a gravidade dos sintomas, sugerindo aumento da actividade inflamatória com a gravidade da doença.(30,32) Curiosamente, segundo o artigo de investigação publicado por Okonko *et al.*, os doentes descompensados apresentam níveis elevados de BFU-E, assim como de marcadores da eritropoiese, sugerindo que durante períodos de descompensação poderá ser possível ultrapassar as influências supressivas da inflamação na eritropoiese.(40)

São vários os mecanismos pelos quais o TNF- $\alpha$  e a IL-6 causam diminuição da concentração da Hb, sendo eles a diminuição da produção de EPO a nível renal devido à activação dos factores de transcrição GATA-2 e NF-kB e à acção lesiva directa do TNF- $\alpha$  sobre as células renais; diminuição da resposta eritropoiética da MO à EPO, com diminuição da proliferação e diferenciação das células progenitoras eritróides (Resistência) e aumento da hepdicina sérica com repercussões na biodisponibilidade do ferro (Tabela 2).(17,34) Para além destes mecanismos, o TNF- $\alpha$  aumenta a apoptose das células eritróides de várias formas: directamente através do sTNF-R1 e indirectamente pela estimulação da formação de radicais livres, com efeito tóxico sobre as células precursoras eritróides e pela síntese de INF- $\gamma$  e IL-1 $\beta$ . De facto, níveis elevados de TNF- $\alpha$  estão relacionados com a diminuição da Hb, tendo sido demonstrado que o número de células progenitoras eritróides na MO e a sua capacidade proliferativa estão reduzidos em 40 a 50%, existindo uma correlação com o aumento do TNF- $\alpha$ /expressão do Fas nas células NK e células T na MO.(6,22,40)

Okonko *et al.* numa investigação sobre a evidência da etiologia imune, principalmente sobre o papel do TNF- $\alpha$ , verificou que os doentes anémicos apresentavam baixas contagens absolutas de reticulócitos e uma diminuição do índice de proliferação, apesar de níveis aumentados de EPO, o que veio comprovar a existência de uma resposta insuficiente da MO (Resistência).(40) Tendo em conta a evidência do efeito da inflamação sobre a eritropoiese, é possível chegar à conclusão que, nos doentes com IC, são necessários níveis superiores de

EPO para atingir a mesma taxa eritropoiese, uma vez que as células progenitoras estão sujeitas a uma maior taxa de apoptose. De facto, como já havia sido referenciado anteriormente, apesar de haver evidência de elevação da EPO em alguns doentes com anemia e IC, os níveis mostram-se insuficientes para ultrapassar a redução da sensibilidade da MO, relacionada com a inflamação.(38)

**Tabela 2: Resumo dos mecanismos de produção de anemia mediados pelo TNF- $\alpha$**

<b>RIM</b>	Activação GATA-2 e NF-kB		Diminuição da produção de EPO
	Lesão directa das células renais pelo TNF- $\alpha$		
<b>MO</b>	Diminuição da resposta à EPO <u>Resistência</u>		Diminuição da proliferação e diferenciação das células progenitoras eritróides
<b>FERRO</b>	Aumento da hepcidina		Diminuição da biodisponibilidade do ferro
<b>CÉLULAS PROGENITORAS ERITRÓIDES</b>	<u>Directamente</u>	Activação sTNF-R1	Aumento da apoptose
	<u>Indirectamente</u>	Formação de radicais livres com efeito tóxico	
		Síntese de INF- $\gamma$ e IL-1 $\beta$	

A resistência à EPO pode ser consequência de uma deficiente transdução do sinal JAK-STAT. Numa investigação sobre os mecanismos de resistência, Okonko *et al.* concluiu que a resposta das células eritróides à EPO está diminuída nos doentes anémicos devido ao embotamento da activação do STAT 5, traduzindo uma disfunção da transdução de sinal JAK-STAT. Neste estudo os doentes anémicos mostraram ter uma concentração de EPO endógena superior, porém com baixo índice de produção de reticulócitos. As BFU-E mostraram ser menos responsivas à EPO, necessitando de doses superiores para haver diminuição da taxa de apoptose. Okonko *et al.* verificou ainda que a proporção de

eritroblastos com expressão do Epo-R e a sua densidade à superfície foi superior nos doentes anémicos, implicando mecanismos defeituosos pós-receptor como responsáveis pela ausência de reposta reticulocítica adequada.(31)

Para além da sua influência na produção de EPO e na resistência da MO, a inflamação é um importante factor relacionado com a biodisponibilidade do ferro. A Il-6 estimula a produção hepática de hepdicina, uma proteína de fase aguda. Esta aumenta em resposta ao aumento da STFR, infecção bacteriana ou inflamação e diminuiu na presença de anemia, hipóxia ou eritropoiese. É responsável pela inibição da absorção duodenal de ferro e diminuição da expressão do exportador ferroportina, por indução da endocitose do complexo hepdicina-ferroportina, seguido de degradação pelos lisossomas.(21,23,32,41-43) A ferroportina é uma molécula transmembranar presente na superfície basolateral dos enterócitos, nos macrófagos e nas células de Kupffer hepáticas, responsável pela exportação de ferro do interior das células e tecidos para a corrente sanguínea.(11,33,34) Em consequência da inibição da absorção e bloqueio da libertação do ferro do SRE e dos hepatócitos, há diminuição da biodisponibilidade do ferro (diminuição do ferro sérico), que não está livre para integrar a hematopoiese na MO, ainda que as reservas totais de ferro sejam adequadas.(3,37) Este fenómeno é chamado de deficiência funcional de ferro e está associada à presença de anemia da DC. A hepdicina é filtrada e eliminada a nível renal, pelo que, na presença de DRC, há aumento desta proteína, o que pode explicar a deficiência de ferro verificada nos doentes com DRC e IC.(34) A hepdicina influencia igualmente a regulação da EPO. Esta diminuiu a produção e a expressão genética da EPO, perturba a transdução do sinal e reduz a expressão dos EPO-R.(33) Vários estudos comprovaram o papel da hepdicina na etiologia da anemia. Estes demonstraram a existência de uma relação inversa entre a inflamação, a hepdicina e a anemia, na qual o aumento do sTNF-R1 e da hepdicina está relacionado com a diminuição da Hb.(30) Também o TNF- $\alpha$  influencia o metabolismo do

ferro. Estas citocinas estimulam da síntese de ferritina, que promove o armazenamento do ferro dentro dos macrófagos.(32,38)

O diagnóstico deste tipo de anemia geralmente é feito quando são excluídas todas as causas específicas. A anemia da DC é, geralmente, normocítica e normocrômica, e a concentração de Hb não costuma ser inferior a 8g/dl.(2) O diagnóstico é feito através da evidência de diminuição da concentração do ferro sérico, da transferrina e da sua saturação, paralelamente ao aumento da ferritina.(2,11)

### **A DEFICIÊNCIA DE FERRO**

A DF é a principal causa de déficit nutricional e de anemia em todo o Mundo, incluindo na população idosa.(3) A SEC já reconheceu o importante papel que a DF desempenha na IC, pelo que recomenda a sua avaliação.(44) Não existem critérios *standards* para o diagnóstico, pelo que a prevalência desta patologia nos doentes com IC variou amplamente entre 5 e 21% nos estudos realizados.(21,23,32) Num estudo em doentes com IC, 43% dos doentes com anemia apresentava baixos níveis de ferro ou ferritina séricos, apesar de apenas 6% apresentar microcitose, e ainda 15% dos doentes não anémicos exibia um teste sugestivo de DF.(23,42,45) De facto, a DF pode existir sem a presença de anemia, mas naqueles com anemia o grau de depleção é superior. Num estudo recente com 546 doentes com IC sistólica a prevalência obtida foi de 37%, 57% em doentes com anemia e 32% em doentes sem anemia.(42,43,45) Nanas *et al.* obteve uma prevalência de 73%, através da evidência de depleção das reservas de ferro no MO (por biópsia), ainda que o ferro sérico e a ferritina apresentassem valores normais.(3,17,21,33,37,46) Foram identificados quatro factores independentemente associados a elevação da incidência de DF: sexo feminino, classe funcional NYHA avançada e elevação plasmática do NT-pro-BNP e da PCR sérica.(39)



O ferro é apenas regulado pelo controlo da sua absorção, não existindo mecanismos de eliminação deste metal.(46) É absorvido pelos enterócitos do duodeno e jejuno proximal através do DMT-1 presente no pólo apical, sendo que o ferro contido nos eritrócitos senescentes é reciclado pelo SRE. O ferro absorvido é incorporado na ferritina presente nos enterócitos, sendo depois transportado para fora das células através da ferroportina a nível da membrana basolateral, e na corrente sanguínea permanece ligado à glicoproteína transferrina. Esta liga-se ao seu receptor, formando um complexo que é, depois, internalizado a nível intracelular. A transferrina é principal forma das células, incluindo o miocárdio, receberem ferro. Este é armazenado nos tecidos sob forma de ferritina e hemossiderina. O nível sérico de transferrina relaciona-se com a repleção das reservas de ferro, sendo que a concentração do RsTFR aumenta na DF absoluta.(33,41) Este último marcador, o RsTFR, é regulado pelos níveis de ferro presente nos tecidos, sendo um bom indicador do *status* funcional do ferro, uma vez que não é influenciado pela infecção ou inflamação, ao contrário do ferro sérico e da ferritina.

O ferro é um micronutriente activo e tem um papel crucial transporte de O<sub>2</sub> (é constituinte da Hb, sendo essencial para a síntese do heme na mitocôndria), armazenamento do O<sub>2</sub> (constituinte da mioglobina), e no metabolismo oxidativo do músculo cardíaco e esquelético (constituinte de enzimas oxidativas, citocromos e proteínas da cadeia respiratória), que têm necessidade de grande quantidade de energia.(32,39,42,46) Este metal é um cofactor das proteínas heme e não-heme que contêm ferro, mas a maioria (80%) está presente nos reticulócitos e na hemoglobina dos eritrócitos. O ferro é também importante para a síntese e degradação de proteínas, lípidos, catecolaminas, colagénio, ácido ribonucleico e ADN.(32,39,42) Células com elevado *turnover* (neoplásicas, hematopoiéticas e imunes), assim como as que necessitam de elevada quantidade de energia (hepatócitos, adipócitos, células renais, músculo esquelético e miócitos cardíacos) dependem da existência de

adequadas reservas de ferro, sendo especialmente sensíveis ao seu déficit.(39,42) A DF, mesmo na ausência de anemia, tem consequências, não só por dano à eritropoiese, mas também por prejuízo no metabolismo oxidativo e na energia e imunidade celulares.(36,42,43,46)

Existem dois tipos fundamentais de DF: a absoluta com depleção das reservas de ferro e a funcional, associada a disfunção da homeostasia do ferro na presença de reservas normais.(42-44) Ambos podem coexistir no mesmo doente e estão associadas à redução dos depósitos de ferro na MO.(32,45) Os doentes com IC estão mais susceptíveis ao desenvolvimento de DF devido a má nutrição e anorexia, principalmente verificada entre os idosos e no contexto de caquexia cardíaca; hemorragias GI, consequência da toma crónica de antiagregantes plaquetares ou anticoagulantes; diminuição da absorção GI devido à presença de edema da parede intestinal ou gastrite urémica nos doentes com IC direita e IC avançada; medicação crónica com inibidores da bomba de prótons e ainda devido ao próprio tratamento da anemia com AEE.(21,23,37,39,42-47) Estas são causas de deficiência absoluta de ferro. A inflamação com activação de citocinas pró-inflamatórias é, por sua vez, a principal causa de anemia por déficit funcional de ferro, em que há bloqueio deste no SRE (ver também “DOENÇA CRÓNICA E INFLAMAÇÃO”).(21,23,37,39,42-45,47) Curiosamente, uma vez que a inflamação resulta em déficit da absorção, esta também pode ser causa de deficiência absoluta de ferro.(43) A DF pode contribuir para a resistência da MO à EPO, pois esta não responde adequadamente se não estiverem presentes adequadas reservas de ferro.(39,41) Alguns estudos publicados evidenciaram a existência de má nutrição entre os doentes com IC. Um destes estudos verificou que 46% dos doentes com IC estável consumiam quantidades de ferro diário inferiores às necessidades e que este déficit de consumo era mais marcado nos doentes com doença mais grave com classe funcional NYHA III/IV.(39)

No entanto, estudos recentes têm vindo contrariar a evidência de que, no contexto inflamatório da IC, o aumento dos níveis de hepdicina está associado ao surgimento de DF. Em condições fisiológicas e na presença de DF, há diminuição da actividade da hepdicina de forma a aumentar a biodisponibilidade do ferro necessária à eritropoiese. Um estudo publicado em 2013 verificou que os doentes com anemia possuem níveis elevados de hepdicina, quando comparado com os doentes sem anemia. Porém, nos doentes anémicos, os níveis de hepdicina tendiam a ser inferiores se estivesse presente DF. Neste estudo verificou-se também a ausência de relação entre o TNF- $\alpha$  e a hepdicina.(48) Num estudo anterior, Matsumoto *et al.* também verificou a presença de níveis de hepdicina reduzidos em doentes com IC e anemia, para além de ter averiguado que o nível desta é regulado pela EPO e pelo *status* de ferro (tendo-se verificado uma associação positiva com a concentração de ferritina), mas não pela Il-6. A hepdicina apresentou uma correlação negativa com a concentração de EPO, que suprime a sua produção pela estimulação da MO.(36,49) Weber *et al.*, no seu artigo propõe uma explicação para este fenómeno. O autor sugere que nos doentes com anemia e IC, mesmo na presença de elevação da actividade inflamatória, a DF leva a diminuição dos níveis de hepdicina, de modo a aumentar a absorção e a libertação de ferro do SRE para integrar a eritropoiese. Assim, a hepdicina seria regulada primariamente pela homeostasia do ferro e só depois pela inflamação.(48) O papel da hepdicina mostra ser controverso, pelo que são necessários mais estudos para desvendar os seus mecanismos reguladores e o papel nos doentes com anemia e IC.

O diagnóstico de anemia ferropénica requer a determinação do ferro sérico, transferrina, STFR e ferritina. Os critérios de diagnóstico de DF usados nos doentes saudáveis não podem ser aplicados aos doentes com IC, devido ao contexto inflamatório. Os resultados obtidos no estudo de Nanas *et al.* referido anteriormente e que mostraram que, na presença de valores normais destes marcadores, de facto há depleção das reservas de ferro da MO, vieram

reforçar que, quer o ferro sérico, quer a ferritina não são marcadores confiáveis para o diagnóstico de DF. Apesar da ferritina sérica (proteína de fase aguda) ser o melhor indicador das reservas de ferro (existindo uma relação linear), no contexto de activação generalizada de citocinas pró-inflamatórias evidenciado na IC, os níveis aumentam rapidamente e são maiores que o esperado, não reflectindo adequadamente as reservas de ferro e dificultando o diagnóstico.(39,43,44) Em indivíduos saudáveis uma concentração de ferritina inferior a 30µg/L permite fazer o diagnóstico, mas não pode ser utilizado o mesmo valor de referência nos indivíduos com IC, uma vez que levaria ao subdiagnóstico destas situações. A STFR (ferro sérico/transferrina×100) mostrou ser o marcador mais confiável para o diagnóstico de DF, reflectindo a insuficiência deste mineral para integrar os eritroblastos.(32,44) Nas *guidelines* da SEC, os critérios considerados para o diagnóstico de DF nos doentes com IC são: - concentração da ferritina sérica <100µg/L para o diagnóstico de deficiência absoluta de ferro; - ferritina sérica entre 100-299µg/L associada a STFR <20% para diagnóstico de deficiência funcional de ferro (Tabela 3).(11,39,41,42,44-46) Apesar do surgimento destes critérios, o *gold standard* para o diagnóstico de DF é a aspiração da MO, que permite avaliar objectivamente as reservas. Porém, por ser um método dispendioso e invasivo, não pode ser realizada de rotina, e o diagnóstico é geralmente estabelecido indirectamente através da medição não invasiva dos biomarcadores apresentados acima.(39,44,46)

**Tabela 3: Critérios de diagnóstico de Deficiência de Ferro absoluta e funcional**

<b>DEFICIÊNCIA ABSOLUTA DE FERRO</b>	Ferritina sérica <100µg/L
<b>DEFICIÊNCIA FUNCIONAL DE FERRO</b>	Ferritina sérica entre 100-299µg/L
	STFR <20%
<b>GOLD STANDARD</b>	Biópsia aspirativa da MO

A DF foi associada a progressão da disfunção do VE e a fibrose cardíaca (50), aumentando o interesse do estudo do *status* do ferro e da sua influência a nível do miocárdio.

Estudos recentes avaliaram a carga de ferro presente no miocárdio de doentes com IC, assim como da ferritina e do rTFR-1 e a sua relação com os marcadores séricos do ferro. Maeder *et al.* numa investigação sobre a relação entre a depleção de ferro no miocárdio e a gravidade da IC evidenciou uma diminuição do conteúdo de ferro e uma redução em 68% da expressão de mRNA do rTFR-1 no miocárdio.(50) Este autor verificou igualmente que as neurohormonas, aldosterona e norepinefrina, que se apresentam elevadas na IC e estão envolvidas na sua etiologia, reduzem expressão do rTFR-1 nos cardiomiócitos.(50) Leszek *et al.*, num estudo sobre a homeostasia do ferro no miocárdio, também evidenciou uma diminuição do conteúdo de ferro no miocárdio, principalmente no VE, sem relação com o ferro sérico, para além de ter evidenciado que o RsTFR-1 é o marcador mais confiável com correlação com o *status* e homeostasia do ferro no miocárdio. O RsTFR-1 apresenta uma correlação negativa com a carga de ferro e de ferritina no miocárdio e uma correlação positiva com o rTFR-1 expresso a nível cardíaco.(42,51) A depleção do ferro no miocárdio tem importantes consequências no funcionamento deste, pelo que a medição deste parâmetro deve ser considerado na avaliação das reservas de ferro no miocárdio, especialmente entre os doentes considerados para terapia com suplementação com ferro.(43,50)

Recentemente foi sugerido um novo índice para avaliação das reservas de ferro: o índice ferritina. Esta combina os marcadores ferritina sérica e RsTFR, através de um rácio do RsTFR para o logaritmo da ferritina sérica, sendo um indicador específico e sensível de DF e da sua disponibilidade para integrar a eritropoiese, para além de indicar as reservas de ferro presentes no miocárdio.(42,43) Porém, são necessários mais estudos para validar o uso deste índice, para além de que a sua determinação pode determinar custos adicionais não comportáveis pelos Sistemas de Saúde.

## HEMODILUIÇÃO

A IC, na qual há diminuição do débito cardíaco, causa uma diminuição do volume plasmático efectivo circulante. Em consequência há activação de mecanismos compensatórios, nomeadamente do SRAA e do SNS que levam à retenção de  $\text{Na}^+$  e água e aumento do volume, de forma a manter o débito cardíaco e a perfusão dos órgãos nobres. Esta hipervolemia é causa de hemodiluição e pode levar a um falso diagnóstico de anemia, sendo chamada de pseudoanemia dilucional. Mentz *et al.* numa análise do ensaio “*Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptana*” (EVEREST) averiguou que 27% dos doentes resolveram a anemia durante o período de hospitalização e verificou que foi nestes que houve a maior perda de peso e redução dos valores de BNP, um marcador de gravidade da IC.(18) Por sua vez, Tang *et al.* verificou que houve resolução da anemia em 43% dos doentes, após 6 meses de *follow up*.(16) No ensaio STAMINA-HFP a presença de edema (evidência clínica de hipervolemia) foi associada à presença de níveis inferiores de Hb, sugerindo que a hemodiluição é um mecanismo a ter em conta mesmo entre os doentes considerados estáveis.(15) Num artigo publicado em 2008, Adlbrecht *et al.* refere que os doentes com Hb baixa tinham volumes plasmáticos significativamente superiores em relação aos doentes sem anemia (70% vs 65%). Ainda neste estudo, o volume plasmático mostrou ser o melhor preditor da concentração da Hb, aquando da aplicação de um modelo de regressão.(52)

A hemodiluição é causa de hipóxia tecidual que, em condições normais de produção de EPO e resposta da MO, resultaria em reticulocitose. Porém, num estudo publicado em 2013, os investigadores verificaram que os doentes com anemia e IC não apresentam uma resposta reticulocítica adequada, demonstrando que a hemodiluição, por si só, não é suficiente para justificar a presença de anemia, havendo outros mecanismos subjacentes (40), como por exemplo, a coexistência de um estado inflamatório.

A importância fundamental do reconhecimento deste tipo de anemia reside principalmente na orientação terapêutica. Inicialmente é essencial saber distinguir a verdadeira anemia da pseudoanemia dilucional. Fazer um diagnóstico errado de anemia, quando se está apenas na presença de diluição e desvalorização de uma anemia que foi erradamente associada ao estado de volume, são erros de diagnóstico que facilmente ocorrem e que podem ter implicações no tratamento e prognóstico do doente. O tratamento da anemia por hemodiluição não necessita de uma intervenção dirigida, sendo apenas essencial a manutenção de um estado euvolémico. Num estudo de coorte com doentes em ambulatório, Tang *et al.* verificou que uma proporção significativa resolveu a anemia após receber o tratamento clássico da IC e principalmente após controlo da volémia.(16) É importante a monitorização laboratorial destes doentes a fim de perceber se após controlo do volume, houve resolução da anemia. Se o doente se mantiver com níveis reduzidos de Hb, é provável que se trate de um caso de verdadeira diminuição da massa de eritrócitos, obrigando a estudo posterior da etiologia subjacente e introdução de uma terapêutica dirigida quando possível.

## **DÉFICES HEMATOLÓGICOS**

Para além da DF, outros défices hematológicos podem estar associados à presença de anemia na IC. A função GI está frequentemente alterada nestes doentes devido à acumulação de fluídos e aumento da pressão abdominal, principalmente na presença de IC direita, que resulta em edema da mucosa, congestão venosa, diminuição da drenagem linfática e, por último, em diminuição da absorção.(33)

Os doentes com IC frequentemente estão cronicamente medicados com anti-inflamatórios, antiagregantes e anticoagulantes, que são causa de lesão da mucosa e, em última instância resultam na ocorrência de hemorragias GI e má absorção de vitamínicos e minerais, principalmente do ferro. Os doentes idosos, na sua condição de polimedicados,

estão geralmente medicados com inibidores da bomba de prótons. Apesar destes fármacos serem considerados protectores gástricos, a falta de ácido no estômago prejudica a absorção da vitamina B12, ácido fólico, entre outros. Má nutrição e caquexia cardíaca são outros factores que podem resultar em défices vitamínicos, sendo especialmente comuns nos idosos. Apesar da existência destas alterações fisiopatológicas, a deficiência de vitamina B12 e ácido fólico não parecem ser frequentes nesta população.(6,23,37)

### **PAPEL DOS IECAS E ARAS**

O SRAA tem um papel importante na regulação da produção de EPO. Tal como referido anteriormente, a angiotensina II diminui a  $PO_2$  a nível das pirâmides renais (por vasoconstrição renal), estimulando a produção de EPO. Esta tem também a capacidade de estimular directamente as células progenitoras eritróides na MO. A ECA é também crucial na regulação da hematopoiese, sendo a única responsável pela degradação do Ac-SDKP, peptídeo inibidor da hematopoiese, que regula negativamente a diferenciação das células estaminais hematopoiéticas.(6,23)

É muito frequente os doentes com IC estarem medicados com IECAs e ARAs, duas classes farmacológicas que têm sido associadas a uma redução modesta da Hb, que pode ir até 0.3g/dl.(21) O ensaio “*Studies of Left Ventricular Dysfunction*” (SOLVD), que avaliou o impacto do tratamento com Enapril nos doentes com IC e DRC, verificou que este fármaco apesar de ter mostrado um impacto positivo na mortalidade geral, estava associado à diminuição do hematócrito e aumento do risco de anemia de novo, que por sua vez era causa de aumento da taxa de mortalidade. A prevalência de anemia nos doentes a tomar Enalapril foi de 11.3%, percentagem superior à verificada nos doentes sob placebo (7.9%), o que reforça o papel destes fármacos na fisiopatologia da anemia na IC.(53) Os IECAs para além da diminuição da EPO causam resistência à acção desta, por inibição da degradação do Ac-



SDKP.(17,22) O mecanismo dos ARAs baseia-se principalmente no bloqueio da estimulação directa da MO pela angiotensina II, porém o efeito sobre a concentração da Hb é inferior ao verificado com os IECAs. Terrovitis *et al.* demonstrou que doses superiores de IECAs estavam associadas a valores de Hb inferiores, sugerindo um mecanismo dose dependente.(47) A diminuição do Htc é máxima após 3 meses de tratamento, permanecendo estáveis após este período. A redução do nível de Hb é modesto e geralmente não é clinicamente significativo. Ainda assim, quando se está perante um doente com anemia e IC é importante ter em conta este mecanismo subjacente ao uso de IECAs e ARAs. O tratamento consiste na descontinuação destes fármacos, havendo normalização do Htc em 3 a 4 meses.(53)

## **OUTRAS CAUSAS**

Outros fármacos têm sido implicados como potenciais etiologias da anemia na IC. Os  $\beta$ -bloqueantes têm sido associados a redução da produção e resistência à acção da EPO. As células renais peritubulares responsáveis pela produção de EPO recebem inervação simpática. Já os EPO-R têm características químicas heterodiméricas semelhantes a uma subunidade do receptor  $\beta_2$ . Assim, os  $\beta$ -bloqueantes podem levar à diminuição dos níveis de Hb, quer pela sua capacidade de inibição da activação simpática, quer pelo bloqueio dos receptores da EPO.(33)

A DM é uma comorbilidade frequente entre os doentes com IC. Vários estudos demonstraram que a prevalência de anemia é superior nos doentes diabéticos com IC, quando comparado com os não diabéticos. De facto, a presença desta comorbilidade tem sido associada ao aumento do risco de anemia. Para o mesmo grau de função renal, a Hb é 1g/dl inferior nos diabéticos. Este fenómeno pode ser explicado pela ocorrência de lesão das células peritubulares renais por glicosilação, que resulta na diminuição da produção de EPO. Para

além da lesão renal, a DM por estar associada a um estado inflamatório que, por si só, pode levar à disfunção da eritropoiese pela acção das citocinas pró-inflamatórias.(7,15)

## CONSEQUÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS DA ANEMIA CRÓNICA

A maior parte da literatura explorou qual o papel da IC no surgimento de anemia e as implicações do surgimento desta no prognóstico dos doentes. Porém, é sabido que estados de anemia crónica severa podem ter implicações na fisiopatologia da IC, sendo uma causa de IC de alto débito.

Em doentes com DRC a anemia é um factor de risco conhecido para o desenvolvimento de HVE e IC.(22,47,54) São vários os mecanismos que podem explicar o surgimento ou o agravamento da IC na presença de anemia. Em resposta à diminuição crónica dos níveis de Hb e à redução da oxigenação dos tecidos são activados mecanismos compensatórios hemodinâmicos e não hemodinâmicos.(23) Os mecanismos não hemodinâmicos incluem o aumento da eritropoiese e alteração da curva de dissociação da Hb-O<sub>2</sub>. O primeiro tem como objectivo aumentar a capacidade de transporte do O<sub>2</sub>, enquanto o segundo diminui a afinidade da Hb para que seja possível aumentar a entrega de O<sub>2</sub> aos tecidos. Na presença de anemia, a concentração de 2,3-DPG nos eritrócitos aumenta, causando um desvio para a direita da curva de dissociação da Hb, diminuição da afinidade desta ao O<sub>2</sub> e, por fim aumento da oxigenação dos tecidos. Este é o mecanismo que mais rapidamente permite reverter a hipóxia.(23)

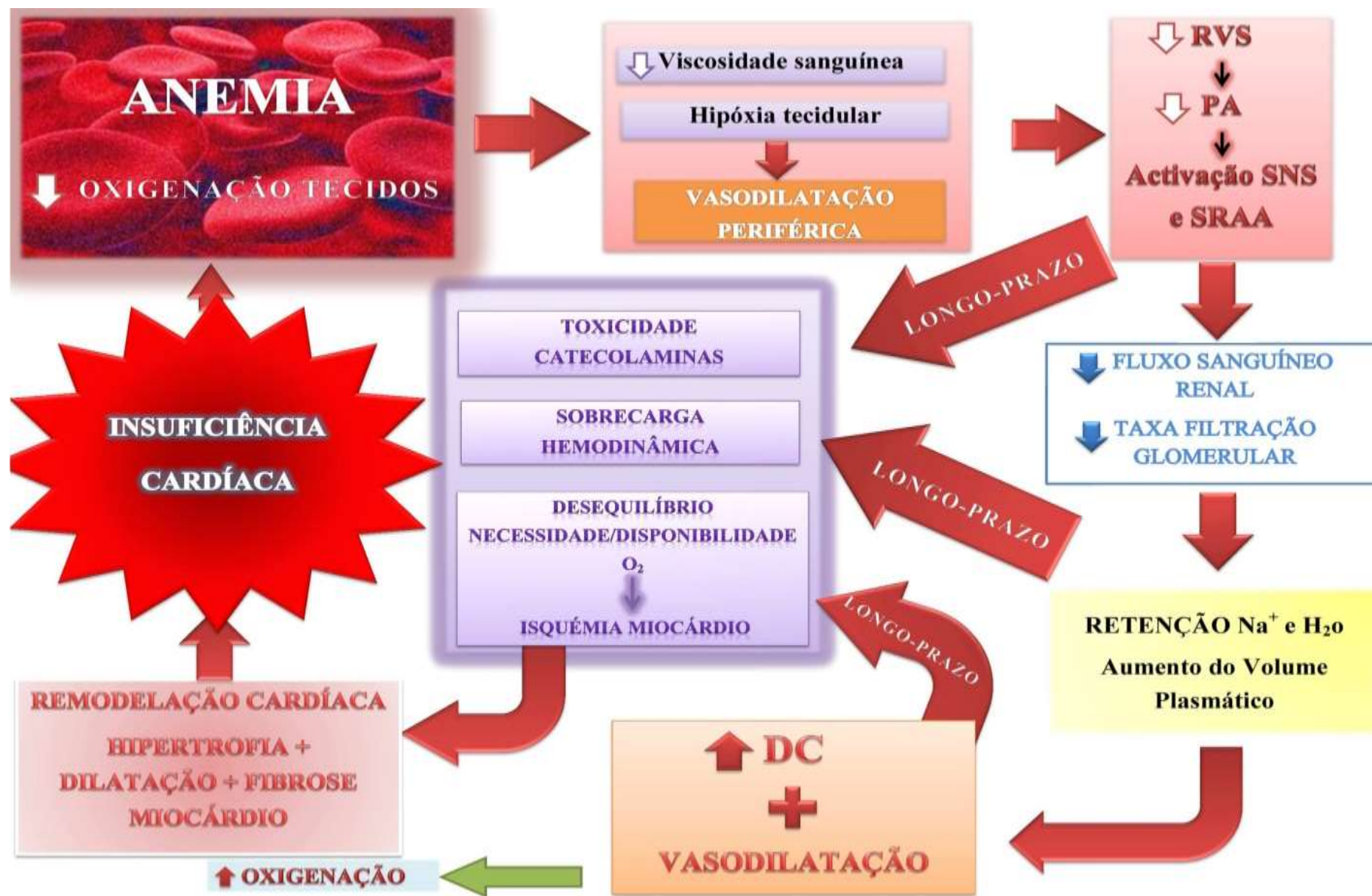
Os mecanismos de compensação hemodinâmica processam-se principalmente através de repostas neurohormonais (Ilustração 2). Na anemia crónica severa há diminuição da viscosidade sanguínea e um estado de hipóxia tecidual, que cursa com vasodilatação mediada pelo ON. Ambos os fenómenos resultam na diminuição da RVS, com conseqüente redução da TA, activação de barorreceptores e, por fim do SNS. A activação deste resulta em taquicardia e vasoconstrição renal, sendo a conseqüência mais importante a diminuição do FSR e da TFG, que activam o SRAA que, por sua vez causam retenção de Na<sup>+</sup> e água e aumento do volume

plasmático. A vasodilatação e o aumento do volume plasmático resultam em aumento do débito cardíaco, numa tentativa de aumentar a oxigenação dos tecidos. Por outro lado, a hipóxia tecidual observada, associada à necessidade de aumento do trabalho cardíaco e, conseqüentemente, aumento das necessidades de O<sub>2</sub>, podem levar a isquemia e apoptose das células do miocárdio. Nestas condições verifica-se aumento dos níveis do BNP, um marcador produzido no miocárdio e que reflecte aumento da distensão do músculo cardíaco, motivado pelo aumento da pressão de enchimento que é resultado da sobrecarga de volume. Estes mecanismos podem ser eficazes a curto prazo, porém a longo prazo a congestão sistémica verificada resulta em dilatação das cavidades cardíacas, que combinada com a activação crónica do SNS e do SRAA levam a remodelação cardíaca e instalação ou deterioração de uma síndrome clínica de IC.(6,23,34,45,47) Na presença de IC pré-existente a eritropoiese é disfuncional, pelo que predominam os mecanismos de compensação hemodinâmica.(23) A correcção da anemia leva a rápida regressão da elevação do débito cardíaco, sendo que nos doentes que ainda possuem função ventricular normal, esta correcção previne a remodelação cardíaca.(22,23) Estas alterações fisiopatológicas caracterizadas pelo aumento do débito cardíaco só se verificam quando os valores de Hb são  $\leq 10\text{g/dl}$ , ou seja, na presença de anemia severa, não se averiguando a presença destas alterações fisiopatológicas na anemia moderada ou ligeira. Num estudo, Kilp *et al.* não encontrou diferença na incidência de IC de novo entre doentes com anemia ligeira ou moderada e aqueles sem anemia.(54)

São poucos os estudos que analisaram a associação entre os valores de Hb e o desenvolvimento de IC de novo, mas alguns destes confirmaram a existência desta associação. O mais recente estudo publicado em 2014, que investigou a relação entre os níveis de Hb e o desenvolvimento de IC de novo na comunidade, verificou que a incidência anual de IC de novo foi superior nos doentes com níveis de Hb aumentados (mesmo no limite superior do normal) ou anemia severa quando comparado com doentes com níveis normais de Hb. A

associação entre a Hb e a IC de novo seguiu uma curva em forma de U, após ajuste dos valores de Hb ao sexo e idade. A anemia mostrou também ser um factor de risco independente de outros factores de risco convencionais para IC.(54)

Na literatura estão descritos alguns estudos que avaliaram o efeito da anemia na remodelação do VE, quer em modelos animais, quer em doentes com DRC. Em modelos animais, a presença de anemia, associada a estimulação crónica das catecolaminas, da angiotensina II e excesso de carga hemodinâmica, levou a hipertrofia concêntrica do VE, aumento da proliferação capilar, aumento em 50% da massa do miocárdio e dilatação ventricular.(6,23) As catecolaminas são tóxicas para os cardiomiócitos e promovem a fibrose do miocárdio, sendo outro factor associado à anemia e que pode resultar em doença cardíaca. Nos doentes com DRC verificou-se que a diminuição da concentração da Hb em 1g/dl estava associada à presença de dilatação do VE e ao desenvolvimento de IC de novo ou agravamento de IC pré-existente.(6) Num estudo mais recente em doentes com IC, Klip *et al.* obteve a mesma associação. Por cada 1g/dl de diminuição da Hb, a incidência de IC aumentou, quando comparado com doentes sem anemia. Sandegren *et al.*, numa população unicamente com doentes com idade  $\geq 65$  anos, também averiguou a existência de uma relação entre a presença de anemia e o diagnóstico de IC de novo. Os resultados destes estudos são importantes principalmente quando se considera o tratamento da anemia, esperando-se que com este haja redução da remodelação do VE e melhoria da IC.(6,54)



**Ilustração 2: A Anemia como causa de IC**

Fonte imagem incluída: <https://curiosoando.com/wp-content/uploads/2014/02/eritrocitos.jpg>

## CONSEQUÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS DO DÉFICE DE FERRO

A DF está associada ao desenvolvimento de alterações patológicas miocárdicas com prejuízo da sua função. Como verificado anteriormente, o ferro é essencial não só para a uma eritropoiese eficaz, mas também para a produção de energia e metabolismo oxidativo de tecidos metabolicamente activos. Os níveis de ferro e a expressão do rTFR no miocárdio encontram-se diminuídos na presença de IC, sendo que na literatura tem-se associado a deficiência cardíaca de ferro à deterioração da função sistólica e do estado clínico dos doentes com IC.(42,43)

A DF está associada à presença de alterações estruturais no miocárdio, assim como aumento do tamanho e do peso do coração.(32,42) As alterações hemodinâmicas que têm sido associadas à DF são semelhantes às verificadas na presença de anemia por outras causas. Vários autores mostraram que na presença de DF há activação do SNS, aumento do débito cardíaco, HVE e, em última instância, dilatação ventricular.(36,39) Em modelos experimentais mostrou-se que a DF é acompanhada de aberrações da ultraestrutura e edema mitocondrial, organização irregular dos sarcómeros, aumento da libertação mitocondrial de citocromo C e aumento da expressão de espécies reactivas de nitrogénio, que podem ter consequências nos tecidos com elevadas necessidades energéticas, como o miocárdio.(36,39,45)

A inflamação apresenta um papel na disfunção cardíaca na presença de anemia por DF. Vários artigos evidenciaram uma correlação entre a disfunção do metabolismo do ferro e a presença de inflamação local no miocárdio. Em modelos animais com anemia ferropénica e disfunção do VE, mostrou-se a presença de inflamação no miocárdio, traduzida pelo aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, marcadores de apoptose (caspase-3) e da transcrição local de hepdicina. Estudos evidenciaram igualmente a existência de uma associação entre a Il-6 e a expressão do ANP e BNP nos cardiomiócitos, tendo sido também

encontrada uma correlação negativa entre a hepdicina e a fracção de encurtamento ventricular e entre o ferro sérico e a caspase 3, implicando a DF como potenciadora da apoptose dos cardiomiócitos.(36,39)

Como referido, o ferro é essencial para a síntese de colagénio, pelo que prevê-se que na DF haja disfunção da sua produção. De facto, em modelos animais com DF foi verificada diminuição da quantidade de colagénio no miocárdio. Um estudo com a duração de 20 semanas, que investigou quais os mecanismos adaptativos do miocárdio em modelos animais com anemia ferropénica, verificou que houve o desenvolvimento de hipertrofia do miocárdio com grave disfunção do VE, assim como dilatação ventricular. O miocárdio disfuncional apresentava fibrose intersticial, diminuição da expressão genética do colagénio tipo 3 e redução do STAT 3, traduzindo a presença de disfunção das vias de sinalização moleculares.(36,45)

Para além dos efeitos a nível cardíaco, a DF tem também consequências a nível músculo-esquelético. A capacidade aeróbia depende da capacidade de transporte e utilização do O<sub>2</sub> a nível muscular e da capacidade oxidativa dos tecidos, pelo que na presença de DF e, conseqüentemente da diminuição das enzimas oxidantes que contêm ferro, e do menor transporte de O<sub>2</sub>, ocorre intolerância ao exercício, aumento da fadiga e deterioração da qualidade de vida.(39,46,55) Para além disso, a DF está associada à ocorrência de trombocitose que, conseqüentemente é causa de trombose, aterosclerose e aumento da mortalidade.(34)

Os resultados dos estudos enunciados sugerem que a anemia ferropénica tem um papel importante no desenvolvimento ou agravamento da IC pelo surgimento de disfunção, apoptose e remodelação do miocárdio. Por outro lado, através da evidência de que os níveis de ferro no miocárdio decrescem em relação com diminuição da expressão do rTFR-1 no miocárdio mediada por mecanismos neurohormonais, pode-se concluir que, não só a DF



causa agravamento da IC, como a descompensação desta associada à desregulação neurohormonal, leva a agravamento da DF.

## **PROGNÓSTICO DOS DOENTES COM IC E ANEMIA**

A IC, por si só, está associada a mau prognóstico, que agrava na presença de comorbilidades, como a anemia e a DRC. Nos últimos anos têm sido realizados vários estudos sobre a influência da anemia no prognóstico dos doentes com IC aguda e crónica e a maioria destes afirma que a anemia tem, de facto, um impacto negativo nos doentes. A prevalência e a severidade da anemia aumentam com a gravidade da IC, verificado pela maior probabilidade de presença da classe funcional NYHA III/IV entre os doentes com anemia e pela maior proporção de doentes nas classes funcionais mais avançadas entre os anémicos.(14)

### **A anemia e o Risco de Mortalidade e Hospitalização**

A anemia está associada quer ao aumento do risco de todas as causas de mortalidade quer ao aumento das taxas de hospitalização, que estão directamente relacionadas com a qualidade de vida e o estado de saúde dos doentes. Groenveld *et al.* verificou que o risco de todas as causas de mortalidade praticamente duplica nos doentes com anemia e IC.(9,56) Numa meta-análise publicada em 2008 a anemia mostrou ter um impacto significativo na sobrevida dos doentes com IC crónica, sendo que o risco de mortalidade e hospitalização estava directamente relacionado com os níveis de Hb (27), aumentando entre 24 a 94%, numa revisão por Salisbury *et al.*.(14) Quanto menores os níveis de Hb, maior o impacto negativo na mortalidade e morbidade dos doentes, sendo que alguns estudos encontraram mesmo uma relação inversa linear.(7,37)

A variação da Hb em 1g/dl foi associada a diminuição ou aumento significativo da mortalidade ou hospitalização por IC crónica. Em geral, a diminuição de 1g/dl aumenta de 8 a 16% o risco de mortalidade.(6,7) Num estudo em doentes com indicação para a realização de

transplante cardíaco foi reportado um risco de mortalidade 13% superior por cada 1g/dl de redução da Hb.(1,6,27) Já o SOLVD verificou um aumento da mortalidade em 3% por cada diminuição em 1% do Htc.(7) O estudo EVEREST que analisou o perfil clínico e o valor prognóstico da anemia nos doentes hospitalizados com IC com FEV  $\leq$  40% verificou que os doentes com anemia à data da alta hospitalar apresentaram um aumento do risco de mortalidade em 30% e de re-hospitalização por causas cardiovasculares em 73%.(18) Da mesma forma, a normalização dos valores de Hb foi associado a melhoria da sobrevida dos doentes. No *“The Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure”* (SENIORS), um ensaio realizado em doentes com IC crónica e idade  $\geq$  70 anos, o aumento da Hb em 1g/dl associou-se a uma diminuição do risco de mortalidade ou hospitalização em 6.2% e no Val-HeFT o aumento da Hb levou a uma diminuição na mortalidade em mais de 20%.(1,2) Salisbury *et al.*, no seu artigo de revisão, refere mais um estudo no qual se verificou a existência de uma associação independente entre o risco de hospitalização e a diminuição dos níveis de Hb ou do Htc, que permaneceu estatisticamente significativa após consideração de múltiplas variáveis de confundimento.(14)

Curiosamente, alguns estudos encontraram uma relação em U entre os níveis de Hb e o risco de mortalidade, o qual aumenta para níveis quer inferiores quer superiores aos valores de referência de Hb, inclusive nos doentes mais idosos.(1,2,12) Outro estudo caracterizou esta relação como tendo forma de “J”, com aumento do risco para níveis de Hb inferiores a 14mg/dl ou superiores a 16mg/dl, independentemente da FEV.(22,32) Este é um facto importante a ter em conta, uma vez que aquando do tratamento, os valores alvo não devem ser demasiado altos, sob risco de aumenta a mortalidade por iatrogenia médica.

Alguns estudos avaliaram especificamente o impacto da anemia na mortalidade e morbidade nos doentes hospitalizados por IC aguda. Um desses estudos incluiu 4842

doentes do registo “*Acute Decompensated Heart Failure Syndromes*” (ATTEND) e concluiu que a taxa de todas as causas de mortalidade foi superior nos doentes com anemia, comparando com os doentes sem anemia (31.3% vs 15.5%). Além disso, esta investigação verificou que o risco de mortalidade foi significativamente superior no subgrupo de doentes com menos de 75 anos, em relação ao subgrupo com idade igual ou superior.(57) Outra investigação, na qual a prevalência da anemia foi de 31%, verificou a existência de uma relação inversa quase linear entre o risco de mortalidade durante o internamento por IC aguda e os níveis de Hb, tendo também evidenciado um maior tempo de internamento nos doentes com anemia. Valores de Hb <12g/dl mostraram ser preditores de mortalidade intra-hospitalar, independentemente de outras variáveis influenciadoras, incluindo a idade e a FEV.(58)

Apesar de já terem sido realizados inúmeros estudos sobre este assunto, ainda não foi esclarecido se a anemia é, de facto, um marcador de mau prognóstico ou apenas um indicador de maior gravidade de doença. Os doentes com IC e anemia geralmente apresentam outras comorbilidades, que podem contribuir para o aumento da mortalidade e que constituem variáveis de confundimento quando se estuda a associação entre a anemia e o risco de mortalidade. Algumas investigações verificaram que a anemia deixou de ser um factor com influência na sobrevida dos doentes após ajuste para várias variáveis de confundimento, como por exemplo características sociodemográficas, comorbilidades cardiovasculares ou não, gravidade da IC ou medicação.(14) Na meta-análise de 34 estudos de Groenveld *et al.* verificou-se a existência de uma relação inversa entre os níveis de creatinina sérica e o impacto da anemia na mortalidade dos doentes com IC, sugerindo que a DRC poderá ter maior peso no risco de mortalidade no subgrupo de doentes com IC e diminuição da função renal.(9,14) Num estudo realizado com uma amostra na qual mais de 55% dos doentes com IC tinha mais de 70 anos, a presença de anemia à data do início do estudo mostrou ser um forte preditor de todas as causas de mortalidade após ajuste segundo várias variáveis geradoras de

conflito. Porém, quando foi analisado o risco de mortalidade associado à anemia em duas subpopulações, uma com DRC severa ( $\text{TFG} \leq 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) e outra com classe funcional NYHA avançada, deixou de se verificar esta relação, sendo que estes dois factores foram ambos preditores de prognóstico adverso.(32,59) Estes resultados sugerem que a anemia pode não representar invariavelmente maior probabilidade de mortalidade, mas quase sempre reflecte maior gravidade de doença.

Por outro lado, como visto anteriormente e pela análise da literatura, vários estudos verificaram que mesmo após análise considerando as diferentes variáveis de confundimento, incluindo a função renal, a anemia permaneceu como um factor de risco/preditor independente de mortalidade e um marcador de prognóstico adverso na IC crónica.(9,12,27) Existem várias controvérsias e opiniões díspares sobre este assunto, sendo necessário a realização de mais estudos para desvendar qual o verdadeiro significado da anemia. Mesmo que represente apenas um marcador de maior gravidade, a determinação sistemática da Hb pode ajudar a determinar os doentes com maior necessidade de vigilância.(14)

### **A avaliação longitudinal da Hb e o seu significado prognóstico**

Alguns estudos têm avaliado a evolução da Hb durante o *follow-up* de doentes com IC, e averiguado a influência no prognóstico de alterações dinâmicas nos níveis de Hb ao longo do tempo. Tang *et al.* concluiu que os doentes com anemia persistente, ao longo de 6 meses de *follow-up*, têm maior risco de todas as causas de mortalidade do que aqueles sem anemia, que desenvolveram anemia de novo ou que resolveram a mesma. Os doentes que desenvolveram anemia de novo também mostraram maior risco de mortalidade que aqueles que se mantiveram com valores normais de Hb (45% vs 31%, respectivamente). Em relação aos níveis de base da Hb, os doentes anémicos revelaram um risco absoluto de mortalidade a 3 anos superior em 18,6%. Por outro lado, os doentes com anemia transitória revelaram ter

igual prognóstico a longo prazo que os doentes sem anemia.(14,16) Resultados semelhantes foram obtidos numa investigação que incluiu 2748 doentes com IC, com 45% de prevalência de anemia, durante 6 meses de *follow-up*. Peterson *et al.* verificou que os doentes com anemia persistente apresentaram a maior mortalidade e, mesmo após análise com múltiplas variáveis, a anemia persistente e o declínio gradual da Hb permaneceram associadas a aumento do risco de mortalidade ou hospitalização. Neste artigo também os doentes com anemia transitória (ou seja, que resolveram a anemia durante o seguimento) apresentaram um prognóstico semelhante que aqueles sem anemia.(60) Outro estudo (já referido anteriormente) verificou que o risco de mortalidade é semelhante entre os doentes com anemia transitória e aqueles que nunca apresentaram esta comorbilidade.(59) A anemia de novo foi igualmente associada a pior prognóstico, porém após ajuste para as variáveis de confundimento, deixou de se verificar esta associação.(59) No estudo Val-HeFT os doentes que tiveram reduções dos níveis de Hb ao longo do *follow-up* apresentaram um risco de hospitalização 47% superior.(2) Assim, estes estudos apresentados e que analisaram a evolução da Hb e a sua relação com o prognóstico permitem explicar que, provavelmente avaliações longitudinais da Hb têm maior significado prognóstico e são fornecedoras de maior informação que apenas uma medição isolada da Hb.(14,60)

### **A EPO e o Prognóstico**

Como referido anteriormente, estudos verificaram a presença de níveis elevados de EPO em doentes com ou sem anemia e IC e que sugerem a existência de resistência ao seu efeito. Na literatura é especulada a efectividade dos níveis séricos deste factor de crescimento como preditores do risco de mortalidade e de hospitalização entre os doentes com IC crónica. Ling Guo *et al.*, no seu estudo sobre a correlação entre os níveis de EPO nos doentes com IC independentemente da presença de anemia e o prognóstico, verificou que estes são superiores

nos doentes com IC e que aumentam com a classe funcional NYHA (ou seja com a gravidade da IC), que por sua vez mostrou uma associação positiva com a gravidade de anemia. Neste mesmo estudo os níveis de EPO foram superiores e os níveis de Hb inferiores no grupo de doentes que veio a falecer, em comparação com os sobreviventes. O nível de EPO mostrou ser preditor da taxa de re-hospitalização e de mortalidade aos 2 anos de *follow-up*, pelo que poderá ser considerado um marcador de prognóstico dos doentes com IC.(26) Um estudo anterior em 605 doentes com idade média de 71 anos e que avaliou os níveis de EPO à data da hospitalização e após 6 meses de *follow-up*, verificou que os doentes com EPO persistentemente elevados relativamente ao expectável, quer à data do internamento quer após 6 meses, apresentaram maior risco de mortalidade que aqueles com níveis EPO inferiores ou normais em relação ao esperado, mesmo após ajuste considerando as variáveis Hb, NT-proBNP, idade e TFG, que mostraram ser igualmente preditores independentes o risco de mortalidade. É importante referir que uma grande proporção de doentes apresentava valores de EPO inferiores ao esperado, como seria de esperar tendo em conta o que foi referido anteriormente no capítulo “FISIOPATOLOGIA - A IC É CAUSA DE ANEMIA”. Este estudo revelou-se inovador, uma vez que mostrou que, tal como avaliações longitudinais da Hb podem ser reveladoras de maior significado prognóstico, também avaliações dinâmicas da EPO são úteis para identificar doentes com provável menor sobrevida.(61)

### **A FEV e o Risco de Mortalidade**

Na literatura têm-se analisado a influência da anemia nos doentes com IC de acordo com a função sistólica, existindo alguns resultados controversos. Como verificado anteriormente, existe uma relação inversa entre os níveis de Hb e a FEV. A meta-análise publicada em 2008 por Groenveld *et al.* sobre o impacto da anemia na mortalidade dos doentes com IC verificou que o aumento do risco de mortalidade é independente da

FEV.(9,14) O SENIORS para além de ter obtido uma prevalência de anemia semelhante em doentes com FEV reduzida ou preservada, verificou que a anemia é factor de risco de mortalidade ou hospitalização independentemente da FEV.(1) Porém, Caughey *et al.*, num estudo sobre a IC aguda, verificou a existência de uma associação superior entre o risco de mortalidade e a presença de anemia nos doentes com FEVP.(62) Tendo em vista o melhor esclarecimento sobre a relação entre a função ventricular e a influência no prognóstico é necessário a realização de mais estudos, que podem indicar qual o subgrupo de doentes que mais beneficiará de uma análise sistemática da Hb e do seu tratamento subsequente.

### **A qualidade de vida dos doentes com anemia e IC**

Para além do impacto na mortalidade e taxa de hospitalizações, estudos mostram que a presença de anemia está associada a maior incapacidade funcional e menor aptidão e tolerância à actividade física, com consequências importantes na qualidade de vida dos doentes.(2,16,37) Os doentes com IC que apresentam anemia geralmente são mais sintomáticos, sendo este facto reflectido pela classe NYHA. Como já referido anteriormente, níveis inferiores de Htc ou Hb estão associados a classes funcionais NYHA mais avançadas. Nos estudos que têm avaliado o impacto da anemia na qualidade de vida dos doentes com IC, dois *scores*, o *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) e o *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) foram utilizados com grande frequência, sendo ferramentas válidas que permitem avaliar o impacto da IC na capacidade funcional e debilidade psicológica dos doentes.(14,47) Adam *et al.* usou estes dois *scores* para avaliar a qualidade de vida dos doentes com IC incluídos no estudo STAMINA-HF. Neste foi demonstrada a existência de uma relação significativa entre concentração da Hb e a qualidade de vida, na qual um *score* KCCQ superior foi associado a mais altas concentrações de Hb, quer relativamente aos valores de base quer após 6 meses de *follow-up*. Pela análise da



variação dinâmica da concentração da Hb, foi verificado que o aumento desta em 1g/dl estava associado a um aumento em 1.3 unidades no componente funcional do *score* KCCQ, não se tendo verificado uma alteração tão evidente na condição física no *score* MLHFQ.(63) Salisbury *et al.*, através de uma sub-análise sobre a qualidade de vida do estudo “*Eplerenone’s Neurohormonal Efficacy and Survival Study*” (EPHESUS) verificou a existência de uma relação, apesar de não linear, entre o estado de saúde e o Htc, na qual valores inferiores deste estavam associados a maior debilidade. Porém, apenas na presença de anemia severa se verificou que o aumento do Htc após 3 meses resultou na melhoria do estado de saúde dos doentes.(14)

### **O caso particular dos idosos**

A IC é mais frequente nos doentes idosos, sendo por si só uma importante causa de hospitalização da população mais envelhecida. A anemia, por sua vez, está intimamente relacionada com a presença de limitação funcional e incapacidade para a realização de actividades da vida diária. A coexistência de anemia nos doentes idosos com IC foi associada ao desenvolvimento de incapacidade, definida como a dependência de terceiros para a realização de pelo menos 2 actividades da vida quotidiana.(14) Uma investigação sobre a relação entre a anemia, a incapacidade física e a mortalidade em doentes idosos ( $\geq 65$  anos) hospitalizados por IC concluiu que, na presença de anemia, estes têm duas vezes maior risco de incapacidade física, independentemente da gravidade da IC ou outros marcadores de debilidade.(64) Esta associação foi superior nas mulheres idosas, as quais apresentam um risco 3 vezes superior. Também o risco de mortalidade foi superior nos doentes idosos com anemia, porém apenas no sexo feminino a associação permaneceu significativa após ajuste para potenciais confundidores.(64) O já citado ensaio SENIORS também concluiu que a anemia é um preditor independente de mortalidade e de hospitalização por razões

cardiovasculares na população com  $\geq 70$  anos independentemente da FEV.(1)

Todavia, particularmente entre os idosos, alguns estudos falharam a provar a existência de uma associação entre a anemia e o prognóstico adverso dos doentes com IC. A diminuição da Hb parece ser preditora de maior mortalidade nos doentes com menos de 75 anos, mas o mesmo não se verifica nos doentes com idade superior.(27) Em 3 estudos realizados em doentes idosos, baixos valores de Hb ou Htc não mostraram estar associados a aumento do risco de mortalidade após análises ajustadas para outros factores de risco prognósticos.(12) Por outro lado, um estudo retrospectivo mostrou que a anemia é um factor preditor independente de re-hospitalização, mesmo após ajuste segundo factores clínicos e comorbilidades influenciadoras, porém não verificou a mesma relação relativamente à mortalidade.(7)

Assim, a análise dos estudos apresentados poderá sugerir que, nos doentes idosos, anemia é mais reveladora de maior probabilidade de hospitalizações e incapacidade física do que maior risco de mortalidade.(7) Apesar de a prevalência da anemia nos doentes com IC aumentar com o envelhecimento, a relação entre esta e o prognóstico ainda não é clara.

### **A deficiência de ferro e o impacto no prognóstico**

Os doentes com DF, associado ou não à presença de anemia, apresentam menor capacidade aeróbica, menor aptidão física para a realização de exercício, maior taxa de hospitalização e de mortalidade, maior sintomatologia e menor qualidade de vida.

Num estudo realizado numa amostra de doentes com idade média de 71 anos, a anemia ferropénica aumentou em duas vezes o risco de mortalidade relativamente aos doentes com anemia mas sem DF e, em quatro vezes, em relação aos doentes sem DF, independentemente da presença de anemia.(42,43) Uma investigação que avaliou o impacto da DF na qualidade de vida dos doentes com IC através do score MLHFQ concluiu que a

ferropenia, mas não a anemia, teve um impacto negativo na capacidade funcional dos doentes, que se reflectiu principalmente no parâmetro de avaliação funcional do score.(65) Níveis elevados de RstFR também foram associados a pior qualidade de vida no score MLHFQ, podendo sugerir que quanto maior a DF maior o impacto na capacidade funcional.(65)

## O TRATAMENTO DA ANEMIA DA IC

Tendo-se verificado um elevado impacto da anemia no prognóstico dos doentes com IC, surgiram na literatura vários estudos que abordaram o tratamento desta comorbilidade e o seu efeito a longo prazo na qualidade de vida, capacidade funcional e mortalidade. Os potenciais benefícios a longo prazo do tratamento da anemia nos doentes com IC incluem: aumento da disponibilidade de O<sub>2</sub> nos tecidos periféricos, aumento da tolerância ao exercício, diminuição do processo de remodelação adversa do miocárdio, aumento da função ventricular sistólica e diastólica, aumento da qualidade de vida e redução da lesão isquémica do miocárdio por inibição da apoptose.(17,66,67) De facto, a correcção da anemia quebra o ciclo associado ao aumento da frequência cardíaca, diminuição da oxigenação do miocárdio e remodelação cardíaca, que resultam em diminuição da função ventricular. Para além disso, a correcção da anemia reduz a actividade do SNS e do SRAA (prevenindo igualmente o efeito tóxico directo destas hormonas no miocárdio), melhora a função renal e, em última instância, previne a retenção de fluídos.(34)

Idealmente o tratamento deve ser dirigido à etiologia da anemia (hemodiluição ou DF, por exemplo), porém numa proporção significativa de doentes não é possível chegar ao diagnóstico etiológico, sendo a anemia considerada multifactorial ou resultado de inflamação (anemia da Doença Crónica).

Actualmente existem 3 terapêuticas para o tratamento da anemia associada à IC: transfusão sanguínea, ferro e AEE.(33) O recurso à realização de transfusões sanguíneas deve ser considerado o último recurso terapêutico, devendo ser reservado para a fase aguda da anemia grave (Hb<6-8g/dl) ou altamente sintomática, uma vez que está associada à ocorrência de inúmeras reacções adversas, como por exemplo supressão da imunidade com aumento do risco de infecção ou sobrecarga de ferro.(33)

Nos últimos anos tem aumentado o interesse do uso de AEE no tratamento da anemia da IC. Estes agentes foram principalmente estudados para o tratamento da anemia associada à DRC moderada a severa, onde a sua utilidade foi reconhecida e está incluída nas Guidelines da NKF.(22)

## **OS AGENTES ESTIMULADORES DA ERITROPOIESE**

Nas duas últimas décadas foram realizados vários estudos que avaliaram a efectividade terapêutica dos AEE no tratamento da anemia nos doentes com IC. A evidência da existência de mecanismos de diminuição da produção e resistência à EPO aumentaram o interesse no recurso a estes agentes. Os AEE são a eritropoietina recombinante humana (Epo  $\alpha$  e  $\beta$ ) e a darbepoietina  $\alpha$ , sendo que a sua eficácia é superior quando administradas por via subcutânea.(2,11,17,47) A darbepoietina  $\alpha$  é um análogo da EPO com 3 vezes maior semivida e maior actividade biológica, permitindo uma administração bissemanal.(11,17,47)

O primeiro estudo que abordou este assunto foi realizado por Silverberg *et al.* em 2000, numa amostra reduzida de apenas 26 doentes com IC e anemia, os quais foram tratados com Epo  $\alpha$  subcutânea e ferro iv em simultâneo, tendo-se verificado que o aumento da Hb resultou na redução da classe funcional NYHA, da dose de diuréticos e da taxa de hospitalizações e aumento da FEV. O mesmo autor realizou um ensaio aleatorizado 1 ano mais tarde, com resultados semelhantes.(22,33,37,47) Estes estudos mostraram-se promissores quanto ao uso de análogos da EPO no tratamento de doentes com IC e anemia e mais ensaios, desta vez controlados, aleatorizados, duplamente-cegos, com grupo de controlo, foram realizados nos anos seguintes. Muitos destes mostraram que o uso de AEE e o aumento da Hb resultante levaram ao alívio sintomático e melhoria da função ventricular.(68) O primeiro ensaio controlado, aleatorizado, duplamente-cego, com grupo de controlo sob placebo foi realizado por Palazzuoli *et al.*, que investigou o efeito do tratamento com Epo  $\beta$

associada a ferro oral durante 1 ano, e apurou um aumento da Hb; diminuição da massa, volume e dimensões do VE, aumento da FEV e da capacidade para a realização de actividade física, melhoria da classe NYHA, diminuição dos níveis de BNP, assim como da necessidade de hospitalização.(33,47,56,68) Apesar destes estudos mostrarem benefício no uso de AEE, as pequenas amostras de doentes não permitem tirar elações aplicáveis à generalidade da população. Assim, nos anos que se seguiram realizaram-se ensaios (Tabela 4) que incluíram uma maior amostra de doentes e que vieram contrariar as evidências anteriores e diminuir o entusiasmo relativamente à utilização de AEE no tratamento de doentes com IC e anemia. Um ensaio aleatorizado, duplamente-cego e que incluiu uma amostra de 165 doentes com IC e anemia, avaliou a eficácia do tratamento com darbepoetina  $\alpha$  vs placebo, tendo evidenciado aumento dos níveis de Hb. Porém, os aumentos verificados na duração da tolerância ao exercício, no *score* PGA, na FEV e na classe funcional NYHA não foram significativos.(22,33,37) Por sua vez, o ensaio STAMINA-HF, que incluiu 319 doentes com Hb <12.5g/dl e avaliou o tratamento com darbepoetina  $\alpha$  vs placebo, concluiu que não houve melhoria significativa quer da classe NYHA, quer da taxa de hospitalização ou de mortalidade, após 27 semanas de tratamento, ainda que tenha ocorrido elevação da Hb.(2,17,22,33,67) Apesar de não ter ocorrido elevação significativa na distância de caminhada, o tempo de tolerância ao exercício teve o maior aumento nos doentes com maior elevação da Hb.(2,11) Uma meta-análise que incluiu 11 estudos, inclusive os atrás descritos, verificou que o tratamento com AEE resultou no aumento da Hb em 1.98g/dl e da FEV em 5.77% e, em 5 estudos, houve diminuição dos níveis de BNP. A capacidade física aumentou em 17% (vs 3% nos doentes sob placebo), a D6MC em 19%, o tempo de exercício em 15% e o VO<sub>2MAX</sub> em 12%, reflectindo aumento da tolerância e capacidade para a actividade física. Para além disso houve diminuição da classe NYHA, melhoria da qualidade de vida e redução das hospitalizações relacionadas com a IC (em 8.8%), para além de não se ter verificado

aumento da ocorrência de reacções adversas no grupo de doentes tratados com AEE. Apesar disso, o efeito sobre a mortalidade foi inconclusivo. Nesta meta-análise, Kotecha *et al.* concluiu que os doentes com IC e anemia podem beneficiar do tratamento com AEE e sugere que a melhoria do prognóstico se deve ao aumento da FEV, consequência do aumento da Hb, ou seja devido ao efeito da EPO no aumento da eritropoiese.(56) Outra meta-análise anterior que incluiu praticamente os mesmo ensaios clínicos, também obteve resultados semelhantes, inclusive a inconclusividade relativamente ao efeito dos AEE na mortalidade, o aumento da qualidade de vida e a ausência de evidência de aumento da incidência de reacções adversas (eventos TE, hipertensão arterial e EAM).(32,69) Bo Jin *et al.* também verificou, numa meta-análise semelhante às anteriores, o aumento da capacidade e tolerância ao exercício e a melhoria da qualidade de vida pelo aumento do *scores* KCCQ e PGA. Porém, não apurou a existência benefício na mortalidade nos doentes com anemia e IC tratados com darbepoetina  $\alpha$  em relação aos doentes sob placebo.(66)

Recentemente foi publicado o ensaio “*Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure*” (RED-HF), até à data o maior ensaio aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo e multicêntrico que avaliou o impacto do tratamento com AEE nos doentes com IC e anemia. Este estudo não foi incluído em nenhuma das meta-análises referidas anteriormente. O RED-HF abrangeu 2278 doentes com FEV  $\leq$ 40% e anemia (Hb 9-12g/dl – ligeira a moderada) e avaliou o efeito do tratamento com darbepoetina  $\alpha$  vs placebo na mortalidade geral e na hospitalização por descompensação da IC. O valor alvo da Hb foi de 13g/dl, sendo que após um mês de tratamento já se tinha verificado um aumento significativo do seu nível, com 71.9% dos doentes sob tratamento com darbepoetina  $\alpha$  a apresentarem níveis de Hb de 13g/dl vs 21.5% no grupo sob placebo. Infelizmente este estudo não mostrou benefício no prognóstico dos doentes com IC, com ausência de diminuição da mortalidade ou do número de primeiras hospitalizações por descompensação da IC (Hazard

Ratio 1.01; 50.7% no grupo sob darbepoetina  $\alpha$  vs 49.5% no grupo de controlo). Houve, porém, um aumento do score KCCQ em 6.68 pontos vs 4.48 pontos no grupo de controlo. Para além destes resultados, no RED-HF o grupo de doentes tratados com darbepoetina  $\alpha$  teve uma maior incidência de AVC's (3.7% vs. 2.7%) e de outros eventos TE (13.5% vs. 10%).(43,70) Nesta investigação a darbepoetina  $\alpha$  não só não resultou na melhoria do prognóstico, como levou ao aumento de eventos adversos TE, pelo que o seu uso não foi incentivado.(70)

Assim, apesar de inicialmente ter-se verificado um entusiasmo crescente relativamente à utilização dos AEE no tratamento da anemia da IC pelos resultados obtidos em pequenos ensaios não controlados em centro único, ensaios de maiores dimensões, aleatorizados, controlados com placebo, multicêntricos e duplamente cegos com darbepoetina  $\alpha$  vieram diminuir as expectativas alentadoras pelos seus resultados menos animadores.(22) Para além disso, surgiram alguns receios quanto ao seu uso, uma vez que surgiram estudos que alertaram para o aumento de eventos TE nos doentes com anemia e IC ou DRC tratados com AEE. Ainda assim, não se pode desprezar o facto de a EPO exógena ter o potencial de melhorar a FEV, a capacidade e a tolerância ao exercício e de reduzir a sintomatologia dos doentes, em diversas meta-análises.(56) Para melhor esclarecimento é necessário o advento de meta-análises que, desta vez, incluam o ensaio RED-HF.(33)

É de salientar que os estudos apresentados apenas incluíram doentes com FEV  $\leq$ 40%, não se podendo generalizar os resultados a todos os doentes com IC. Para além disso, apesar de a média de idade dos doentes incluídos nas amostra ser elevada (a média de idade na maioria dos estudos é  $>$  70 anos), estes não correspondem apenas a doentes idosos, pelo que é preciso considerar estes resultados com cautela quando se considera apenas a população mais envelhecida (Tabela 4).



A maioria destes estudos monitorizou sistematicamente os parâmetros do metabolismo do ferro, corrigindo a DF com ferro oral, caso ela existisse, uma vez que o tratamento com AEE pode ser causa de ferropenia, que tem consequências na eritropoiese, miocárdio e *stress* oxidativo, para além da associação com trombocitose.(2) Antes de iniciar o tratamento com estes agentes devem ser excluídas etiologias conhecidas, devendo-se estar particularmente atento ao *status* do ferro.

**Tabela 4: Resumo das características da maioria dos estudos incluídos nas meta-análises sobre o tratamento dos doentes com anemia e IC com Agentes Estimuladores da Eritropoiese (17,22,32,33,36,42,56,66,67)**

Estudo	Tipo de estudo	Número de participantes	Idade		Esquema terapêutico AEE	Ferro	Hb alvo (g/dl)	Resultado
			Controlo	AEE				
<b>Silverberg <i>et al.</i>, 2000</b>	Ensaio em centro único, <i>open-label</i> , não controlado	26	70.1±11.1		Epo $\alpha$	IV	ND	Aumento da Hb em relação com redução da classe NYHA, da dose de diuréticos, das hospitalizações e aumento da FEV.
<b>Silverberg <i>et al.</i>, 2001</b>	Ensaio em centro único, <i>open-label</i> , aleatorizado	32	72	75	Epo $\alpha$	IV	>12.5	Redução da classe NYHA, das hospitalizações e aumento da FEV.
<b>Mancini <i>et al.</i>, 2003</b>	Ensaio aleatorizado, simples cego em centro único, controlo com placebo	23	63	87	Epo $\alpha$ vs. placebo	Oral	Htc 45%	Aumento da D6MC e do VO <sub>2</sub> MAX (relação linear com aumento da Hb) e da qualidade de vida.
<b>Palazzuoli <i>et al.</i>, 2006</b>	Ensaio aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo, em centro único	38	75	72	Epo $\beta$ + ferro vs placebo +ferro	Oral	11.5-12	Aumento da Hb e da tolerância ao exercício; melhoria da classe NYHA; diminuição dos níveis de BNP79

<b>Palazzuoli et al., 2007</b>	Ensaio aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo, multicêntrico	51	72	74	Epo $\beta$ + ferro vs placebo +ferro	Oral	12-12.5	Aumento da Hb; diminuição da massa, volume e dimensões do VE, aumento da FEV; diminuição dos níveis de BNP e diminuição da necessidade de hospitalizações.
<b>Ponikowski et al., 2007</b>	Ensaio aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo, multicêntrico	41	72	70	Darbepoetina $\alpha$ vs. placebo	Oral	13-15	Sem benefício no VO <sub>2</sub> MAX, tempo de exercício e BNP; aumento da QV pelo PGA.
<b>van Veldhuisen et al., 2007</b>	Ensaio aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo, multicêntrico	165	71	71	Darbepoetina $\alpha$ (2 regimes de dosagem) vs. placebo	Oral	13-15	Aumento da Hb; aumento não significativo da D6MC, da FEV e do <i>score</i> PGA; sem alteração da classe NYHA; aumento significativo do <i>score</i> KCCQ mas não do MLHFQ.
<b>Ghali et al., 2008</b> <b>STAMINA-HeFT</b>	Ensaio aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo, multicêntrico	319	69	68	Darbepoetina $\alpha$ vs. placebo	Oral	13-15	Sem melhoria da duração do exercício, classe NYHA e do <i>score</i> da QV; sem aumento da taxa de eventos tromboembólicos.
<b>Swedberg et al., 2013</b> <b>RED-HF</b>	Ensaio aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo, multicêntrico	2278	71	72	Darbepoetina $\alpha$ vs. placebo	Oral	13	Sem diferença significativa em relação à taxa de hospitalizações e todas as causas de mortalidade; aumento da taxa de eventos tromboembólicos.

## Eventos adversos relacionados com os AEE

O uso de AEE foi primeiramente estudado em doentes com DRC, sendo que inúmeras investigações sobre a sua eficácia e segurança foram realizadas. Nos últimos anos surgiram evidências implicando o tratamento com AEE no aumento da ocorrência de eventos adversos cardiovasculares e TE, incluindo EAM, AVC e tromboembolismo venoso, em doentes com DRC e cancro, aumentando a preocupação relativamente à segurança destes agentes.(9,17,33) Revisões sistemáticas sobre estudos em doentes com cancro verificaram um aumento de 57% a 67% do risco de eventos TE e uma meta-análise de 9 ensaios sobre o tratamento de doentes com DRC com AEE apurou um aumento do risco de mortalidade e de trombose do acesso venoso nos doentes com os valores mais elevados de Hb, para além de menor controlo da TA.(6,22,56) Esta meta-análise incluiu o ensaio “*Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*” (TREAT), um ensaio multicêntrico, duplamente cego, controlado com placebo em doentes com anemia, DRC e DM tipo 2 que foram aleatorizados para receber tratamento com darbepoetina  $\alpha$  ou placebo, com o objectivo de aumentar a Hb para 13g/dl. Este ensaio verificou um aumento em 5% da taxa de eventos adversos, principalmente AVC's, com o tratamento com darbepoetina  $\alpha$ .(43,67) Apesar de não ter sido desenhado para avaliar a influência da anemia na IC, cerca de 33.4% dos indivíduos incluídos no estudo apresentava história de IC, pelo que foi incluído numa meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados sobre o tratamento da anemia da IC com AEE, a qual não revelou um impacto estatisticamente significativo do tratamento com AEE na mortalidade ou eventos cardiovasculares não-fatais.(71)

Uma grande questão tem sido colocada relativamente à ocorrência de eventos adversos: estes são resultado de níveis alvo de Hb superiores ou do uso de maiores doses de EPO? A normalização completa da Hb parece aumentar o risco de reacções adversas nos

doentes com DRC. Uma meta-análise mostrou que associação entre os eventos TE e o tratamento com AEE verifica-se quando os valores alvo da Hb estão entre 12.5 e 15.0g/dl, não se confirmando quando são inferiores.(33,47) No ensaio “*Normal Hematocrit Cardiac Trial*” (NHCT) realizado em doentes sob hemodiálise, com anemia e IC ou doença cardíaca isquémica, os participantes foram divididos em dois grupos com objectivos diferentes de correcção da anemia através do tratamento com Epo  $\alpha$ . Um subgrupo tinha como objectivo a completa normalização do Htc (Htc 42%) e o outro apenas a correcção parcial (Htc 30%). Após 29 meses verificou-se que o subgrupo no qual se pretendia um nível superior de Htc apresentou um risco 30% superior de mortalidade ou EAM não fatal.(72) Análises posteriores de 2 ensaios realizados em doentes com DRC sobre o tratamento com AEE, o “*Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta*” (CREAT) e o “*Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency*” (CHOIR) avaliaram a relação entre os níveis de Hb, a ocorrência de eventos adversos e o risco de mortalidade. No ensaio CREAT verificou-se um aumento em 35% do risco de mortalidade no subgrupo de doentes cujo objectivo era a completa normalização da Hb, em comparação com o subgrupo de doentes que só recebeu tratamento quando os valores de Hb baixavam para níveis inferiores a 10.5g/dl. O mesmo foi verificado no ensaio CHOIR, no qual o subgrupo de doentes que recebeu maiores doses de Epo  $\alpha$  para atingimento de uma Hb de 13.5g/dl teve um risco 34% superior de mortalidade, EAM e hospitalização.(22,37,56,68). Em termos práticos, quando são estabelecidos valores alvo da Hb superiores, as doses de AEE utilizadas tendem também a ser superiores.(67) De facto, no ensaio CHOIR os doentes com maior valor alvo de Hb receberam doses superiores de AEE.(56,67) Uma análise posterior do ensaio NHCT verificou que uma melhor relação entre a dose da Epo  $\alpha$  e a resposta do Htc associou-se a menor taxa de mortalidade.(72) Análises secundárias de ensaios realizados, principalmente, em doentes com DRC concluíram que a exposição a maiores doses de AEE, condição

necessária para a completa normalização Hb, e não a presença de maiores concentrações desta, pode explicar o maior risco eventos adversos TE, complicações cardiovasculares e mortalidade.(32,67) Os doentes que necessitam de aumentar a dose dos AEE para atingir determinados valores de Hb podem denominar-se como hiporresponsivos aos AEE, tendo-se colocado a hipótese de estes doentes, com resposta eritropoiética insuficiente, serem mais vulneráveis à ocorrência de eventos adversos cardiovasculares pela exposição a doses superiores.(73) Um ensaio realizado em doentes idosos com IC e FEVP avaliou o efeito de um algoritmo de dosagem da Epo  $\alpha$  nos níveis de Hb e TA. Este algoritmo de dosagem consistia na adaptação da dose da Epo  $\alpha$  ao ritmo de elevação da Hb e ao seu valor absoluto, de forma a evitar rápidas elevações. O estudo concluiu que doses baixas de EPO resultaram em elevação da Hb, sem alteração da TA, uma complicação frequente com o uso de AEE e um importante factor implicado no aumento de eventos TE.(73)

Como visto anteriormente, os ensaios realizados em doentes com IC não foram consensuais sobre este assunto. As meta-análises de estudos sobre o tratamento da anemia da IC com AEE e inclusive o estudo STAMINHA-HF não verificaram a existência de relação entre o tratamento com AEE e o aumento da incidência de eventos adversos TE, apesar de parte destas também não ter provado benefício com a sua utilização.(47) Um estudo de maior dimensão, o RED-HF, foi o único realizado em doentes com IC que verificou o aumento da incidência de AVC e de outros eventos TE nos doentes sob tratamento com darbepoetina  $\alpha$ . O tratamento com AEE parece ser mais seguro no tratamento de doentes com IC relativamente aos doentes com DRC.(47,73)

## **Mecanismos associados a eventos tromboembólicos**

É importante perceber os mecanismos fisiopatológicos associados ao aumento dos eventos TE (Ilustração 3). O aumento do tromboembolismo associado aos AEE deve-se às consequências fisiológicas da eritropoiese, mas também a efeitos não-hematopoiéticos ao nível das plaquetas e endotélio vascular.(2,32,33) Com o aumento do número de eritrócitos, aumenta a viscosidade sanguínea que, associadamente ao aumento da TA resulta no aumento do risco de complicações TE.(33) O aumento da TA é dependente da dose dos AEE e consequência do aumento da massa de eritrócitos e diminuição da disponibilidade de ON, por diminuição da sua produção nas arteríolas.(22) A nível do endotélio, a EPO recombinante desregula a produção e a responsividade dos factores vasoactivos.(6) Verifica-se o aumento do cálcio, da endotelina-1 citosólica vascular, do tromboxano e da prostaglandina F<sub>2α</sub>, diminuição da prostaciclina e aumento da actividade renina-angiotensina e do SNS que causam vasoconstrição e, em consequência, aumentam a TA.(22,34) Os análogos da EPO também estão associados a trombocitose, que contribui igualmente para aumentar o risco TE. A trombocitose pode ser o resultado indirecto da DF, consequência do aumento das necessidades no tratamento com AEE ou o resultado directo da estimulação da acção da trombopoietina e, por sua vez, da activação plaquetar pelos AEE.(33). Também se verifica aumento da actividade antifibrinolítica, independentemente dos valores de Hb.(6,22,34) Apesar de tudo, o aumento do risco de eventos TE parece ser multifactorial.(11).

Como referido anteriormente verificou-se a existência de uma relação inversa entre os níveis de Hb e a FEV, sendo que valores superiores de Hb associam-se a FEV inferior. Assim, poderia ser de esperar uma ausência de benefício da função ventricular com o aumento da Hb. Para além disso o aumento da TA verificado com o uso dos AEE não é benéfico nestes doentes. Em pequenos estudos anteriormente referidos há evidência de aumento da FEV e ausência de aumento da TA associados à correcção da anemia, o mesmo não acontecendo

quando são utilizadas maiores amostras de doentes.(22)



**Ilustração 3: Mecanismos associados a aumento do risco tromboembólico com o tratamento com AEE**



## Os efeitos pleiotrópicos da EPO

Para além da sua acção na hematopoiese, a EPO, os seus análogos e outros AEE têm efeitos pleiotrópicos noutros tecidos não hematopoiéticos, independentes dos efeitos eritropoiéticos. O miocárdio parece ser um dos tecidos-alvo não hematopoiéticos da EPO, tendo-se revelado a presença de receptores para a esta hormona nos cardiomiócitos, para além da sua presença também se verificar nas células endoteliais, neurónios e fibroblastos.(6,22,36,68) Alguns investigadores colocaram a hipótese da existência de produção local de EPO a nível do miocárdio.(36) Estudos em modelos animais e em doentes que sofreram EAM mostraram que a administração de doses baixas de análogos da EPO resultou em diminuição da disfunção endotelial, aumento da neovascularização do miocárdio, diminuição da apoptose dos cardiomiócitos, do *stress* oxidativo, da inflamação e da fibrose do coração, independentemente da Hb.(22,33,36,47,68) Para além disso, parece haver diminuição do tamanho da zona enfartada por redução de citocinas pró-inflamatórias e aumento da produção de genes anti-apoptóticos.(6,56)

Verificou-se que a EPO está envolvida no aumento da mobilização de células progenitoras endoteliais da MO, que estão envolvidas em processos de reparação de tecidos e na diminuição da disfunção endotelial no miocárdio com ou sem isquemia.(33,34,36,68) A neovascularização, especialmente no miocárdio com isquemia, está associada ao aumento do número de células progenitoras endoteliais na circulação. Por outro lado, a EPO tem o potencial de aumentar a expressão de VEGF a nível cardíaco, que por sua vez representa um estímulo para a diferenciação destas células.(6,33,68) Em modelos animais, a administração de análogos da EPO após uma lesão isquémica/reperfusão levou, 3 semanas após, à melhoria da função ventricular e aumento da densidade capilar, sendo que este efeito relacionou-se com o aumento do número de células progenitoras endoteliais circulantes e sua incorporação no

miocárdio.(6,33,36) Os doentes com IC apresentam miocárdios hipertrofiados e dilatados (por remodelação ventricular), com isquemia por diminuição da perfusão ventricular, resultado da redução do número de capilares arteriais relativamente ao número de miócitos e da tensão na parede que comprime as arteríolas. Esta diminuição da perfusão, associadamente ao aumento das necessidades de O<sub>2</sub> e à diminuição da Hb nos doentes com anemia, leva a maior deterioração da função ventricular e progressão da IC.(33) A EPO, pelo seu efeito na neovascularização, pode aumentar o número de vasos no miocárdio e assim, prevenir a maior deterioração da função ventricular pela isquemia.(68) A EPO mostrou também ter propriedades anti-inflamatórias, antagonizando os efeitos das citocinas pró-inflamatórias, aumentadas nos doentes com IC.(36) Os efeitos anti-apoptóticos verificados resultam do aumento da regulação das proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 e Bcl-x, assim como das vias de sinalização celular PI-3k/Akt que previnem a libertação de proteínas apoptóticas, como o citocromo c e a caspase 3.(68). Assim, a EPO, pelos seus efeitos pró-angiogénicos, anti-apoptóticos e anti-inflamatórios, pode beneficiar os doentes com IC, mesmo que a etiologia da sua doença seja não isquémica, através do atraso da progressão da doença, diminuição da fibrose e prevenção da remodelação cardíaca.(6,36,47,56,68) Num ensaio sobre o tratamento com AEE de doentes com IC, Palazzuoli *et al.* verificou a diminuição da massa e diâmetro do VE após o tratamento com Epo β, espelhando os efeitos benéficos da EPO na prevenção da remodelação cardíaca.(32) Em modelos animais com IC isquémica, após 9 semanas de tratamento com doses baixas de EPO houve melhoria da função ventricular, mesmo sem aumento do Htc.(36) De facto, a EPO pode ter benefícios na função ventricular sem relação com o aumento da Hb, porém não foram ainda realizados estudos clínicos que comprovem este benefício da EPO à parte do efeito na eritropoiese.(68)

Tendo em conta o advento do aumento de reacções adversas TE associadas ao uso de AEE para o tratamento da anemia, um novo objectivo terapêutico pode associar-se a estes

agentes. A ocorrência destas reacções adversas foi associada ao tratamento com doses elevadas de AEE com o objectivo de alcançar valores superiores de Hb. Porém, não foi investigado qual o impacto do tratamento com doses baixas de AEE no prognóstico cardiovascular de doentes com IC, principalmente de etiologia isquémica. Os efeitos pleiotrópicos da EPO parecem ser dose-dependentes e independentes do papel na eritropoiese, verificando-se mesmo com a administração de doses baixas de análogos da EPO, sub-terapêuticas para o tratamento da anemia.(33,36,68) Assim, a administração de doses baixas de EPO, apesar de não corrigirem a anemia, poderão ser benéficas nos doentes com IC (68), sendo necessário a realização de ensaios que avaliem qual o impacto da administração de doses baixas de EPO no prognóstico e função cardiovascular de doentes com IC.

Existe um análogo da EPO modificado (EPO Carbamilada) que não apresenta efeitos eritropoéticos, mas mantém as propriedades pleiotrópicas.(22,32,36,68) O surgimento deste agente é útil para a realização de ensaios que avaliem qual o impacto dos efeitos pleiotrópicos da EPO no miocárdio independentemente do efeito na eritropoiese.(68) Estudos em modelos experimentais revelaram que este agente previne a apoptose dos cardiomiócitos após EAM.(22,68) A administração de EPO carbamilada em doentes com IC pode resultar em protecção do miocárdio, sem a ocorrência de eventos TE associados à eritropoiese.(22,32) É necessária a realização de estudos em modelos experimentais com IC, assim como ensaios clínicos que avaliem estes factos e que poderão apresentar resultados promissores apontando estes agentes como potenciais armas terapêuticas no tratamento dos doentes com IC.(68)

### **AEE no tratamento da anemia da IC com FEV Preservada**

A anemia é uma comorbilidade frequente nos doentes idosos com IC com FEVP, sendo esta igualmente mais comum na população idosa. Inúmeras investigações estudaram o

impacto do tratamento com AEE nos doentes com IC e anemia, porém estes limitaram-se à população com IC e FEV  $\leq$ 40%, sendo desconhecido se o efeito destes agentes é semelhante nos doentes com IC e FEVP ou IC e FEVR. Nos últimos anos foram realizados alguns estudos que avaliaram o tratamento da anemia com AEE em doentes idosos e com FEVP, duas lacunas existentes na literatura.

Como referido no capítulo anterior “CONSEQUÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS DA ANEMIA CRÓNICA”, a anemia pode ser causa de IC de alto débito através de um processo de remodelação, com alteração da estrutura cardíaca por hipertrofia compensatória e dilatação ventricular, sendo estas alterações evidenciadas através de exames de imagem, como a ecocardiografia. Por outro lado, a EPO parece ter efeitos pleiotrópicos benéficos a nível cardiovascular, porém estes foram evidenciados principalmente em doentes que sofreram EAM ou em modelos experimentais, pelo que pouco se sabe sobre o impacto da EPO na estrutura e função ventricular ou na capacidade funcional de doentes com FEVP e anemia.(74) A avaliação do impacto do tratamento da anemia com AEE nos doentes com IC e FEVP é importante, uma vez que, sendo esta mais prevalente na população idosa, a evidência de um efeito benéfico pode resultar na evidência de uma nova arma terapêutica para melhoria a qualidade de vida dos doentes com idade mais avançada. Os resultados de dois ensaios sobre o tratamento com Epo  $\alpha$  em doentes idosos com anemia da IC e FEVP revelaram-se contraditórios. Num ensaio *open-label* de curto prazo (3 meses), a administração de AEE resultou no aumento da Hb, Htc, reversão da remodelação miocárdica, aumento da tolerância ao exercício e da qualidade de vida. Já num ensaio aleatorizado e controlado, a Epo  $\alpha$  não se associou a aumento da capacidade funcional ou da qualidade de vida, nem a redução da remodelação cardíaca (ausência de alteração da massa e volume do VE no ecocardiograma).(74) Mais recentemente foi realizado um ensaio clínico, prospectivo, cego e aleatorizado, também em doentes idosos (média de idade de 77 anos) com anemia e IC, com o

objectivo de avaliar o impacto de 24 semanas de tratamento com Epo  $\alpha$ , através da apreciação da estrutura e função do VE por RMN.(74) Os resultados deste ensaio não evidenciaram a presença de alteração significativa na estrutura ou função do VE.(74)

Após o alerta da FDA relativamente ao uso de AEE no tratamento da anemia devido à associação a eventos TE, surgiram alguns estudos que seguiram as recomendações de dosagem e ritmo de elevação da Hb sugeridas. Em 2010, Cohen *et al.* realizou um ensaio aberto com o objectivo de avaliar qual o impacto a curto prazo (3 meses) do tratamento de doentes idosos com IC e FEVP com Epo  $\alpha$  na capacidade funcional, tolerância ao exercício, remodelação do VE e qualidade de vida. Seguindo as recomendações da FDA referidas, este ensaio verificou que a elevação mais gradual e estável da HB não se associou a aumento dos eventos adversos TE, cardiovasculares ou aumento da TA.(75) Neste mesmo ensaio, o tratamento da anemia resultou em aumento da capacidade para a realização de actividade física (aumento do  $VO_{2MAX}$ , tempo de exercício e D6MC), melhoria da qualidade de vida (avaliada pelo KCCQ) e diminuição do volume telediastólico do VE (em 8%), porém sem influência da função sistólica.(75) Posteriormente a este, um ensaio prospectivo, aleatorizado e cego, realizado numa população com características clínicas e objectivos semelhantes, mas que teve a duração de 24 semanas, apesar de não ter comprovado um efeito significativo do tratamento com AEE no volume telediastólico e massa do VE, na capacidade para o exercício ou na qualidade de vida, verificou que o algoritmo de tratamento com Epo  $\alpha$  em doses mais baixas para elevação gradual da Hb não se associou a aumento da taxa de eventos adversos.(76)

Apesar das limitações destes estudos, relativamente ao seu tipo, à amostra limitada, à curta duração e à existência de potenciais factores de confusão, os resultados são promissores e abrem a porta à realização de uma série de ensaios clínicos em doentes idosos com anemia e IC utilizando doses inferiores de AEE para um aumento mais gradual da Hb, de forma a evitar

os eventos adversos, mas mantendo os benefícios associados à EPO. A utilização de doses mais baixas de EPO apresenta também a vantagem de manter os efeitos pleiotrópicos, benéficos para o miocárdio, sendo, no entanto, necessária a realização de mais estudos para melhor esclarecimento da relação entre a dose da EPO, a IC com FEVP e o prognóstico dos doentes idosos.

## **O TRATAMENTO COM FERRO**

A DF apresenta consequências patológicas quer a nível do miocárdio, quer a nível músculo-esquelético, pelo que é esperado que a correcção desta tenha um grande potencial terapêutico, quer a nível da função ventricular, quer a nível funcional. O interesse do uso destes agentes nos doentes com IC surgiu dos resultados obtidos nos 2 estudos realizado por Silverberg *et al.*, nos quais os doentes com IC e anemia receberam tratamento com Epo  $\alpha$  e ferro iv, com resultados positivos.(2) Para além disso, a DF é muito prevalente entre os doentes com IC. Posteriormente a estes achados realizaram-se estudos que avaliaram o impacto do tratamento dos doentes com IC através da suplementação com ferro iv em monoterapia, na presença ou ausência de anemia. Na tabela 5 estão resumidos os resultados obtidos.

No primeiro ensaio sobre o tratamento da anemia da IC com recurso a ferro iv em monoterapia, realizado em apenas 16 doentes, Bolger *et al.* verificou um aumento da Hb, melhoria dos sintomas (melhoria da classe NYHA e do *score* MLHFQ) e da capacidade física (melhoria do teste D6MC).(2,17,37,39,42,45) Os ensaios que se seguiram comprovaram estes resultados. Em geral, a suplementação com ferro iv associou-se a melhoria da qualidade de vida, redução das hospitalizações e aumento da tolerância ao exercício.(43) Uma meta-análise que avaliou os resultados de ensaios realizados sobre este tema conclui que os doentes

tratados com ferro iv apresentam menor taxa de hospitalizações e eventos adversos, assim como melhoria da classe funcional NYHA e da FEV, apesar de não se verificar impacto na mortalidade.(55) Dos 5 estudos incluídos nesta meta-análise, 2 destes associaram a toma de ferro iv a AEE, o que pode ter enviesado os resultados.

O ensaio “*Ferric Iron Sucrose in Heart Failure*” (FERRIC-HF), que incluiu apenas 35 doentes com DF e IC, concluiu que o tratamento destes com ferro sacarose resultou no aumento da STFR e da ferritina (apesar de não se ter verificado aumento dos níveis de Hb), melhoria da capacidade máxima de exercício (averiguada pelo aumento do  $VO_{2MAX}$ ) e da sintomatologia, sendo que o impacto foi maior nos indivíduos anémicos em comparação com aquele com DF mas sem anemia.(17,39,45,46) Um ensaio longitudinal não controlado realizado em 32 doentes com IC classe NYHA III/IV, DRC e anemia concluiu que o tratamento com ferro iv levou a aumento da Hb, melhoria da classe funcional e diminuição da remodelação cardíaca (redução da hipertrofia e dilatação do VE e aumento da FEV).(42,45) O tratamento com ferro iv em monoterapia foi comparado à associação deste com darbepoetina num ensaio que incluiu 16 doentes com IC, tendo concluído que a correcção da anemia foi semelhante nos dois subgrupos (aumento da Hb em 2.4g/dl no subgrupo sob associação vs 2.8g/dl no grupo apenas sob ferro).(42,45) A suplementação com ferro iv aparenta ter um papel muito importante na correcção da anemia.(42,45)

O maior ensaio até à data sobre o tratamento dos doentes com IC com ferro iv, o “*Ferinject<sup>®</sup> Assessment in Patients with Iron Deficiency*” (FAIR-HF), incluiu 459 doentes com DF e investigou o impacto da carboximaltose férrica na qualidade de vida (através do *score* PGA) e na classe NYHA após 24 semanas de tratamento.(2,77) Anker *et al.* concluiu que, independentemente da presença de anemia, o tratamento resultou em aumento da ferritina sérica e dos níveis de Hb (+ 0.6g/dl), melhoria dos sintomas (47% melhorou a classe NYHA vs 30% com placebo), da capacidade funcional (melhoria da D6MC) e da qualidade

de vida (50% aumentou o *score* PGA vs 28% com placebo), sem a presença de efeitos adversos significativos.(11,17,39,42,45,46,77) Não houve, porém, impacto na mortalidade ou número de hospitalizações.(33,77) O facto de se verificar melhoria do estado de saúde dos doentes com ou sem a presença de anemia, quer no ensaio FERRIC-HF, quer no FAIR-HF, sugere que o impacto benéfico do tratamento com ferro é devido à correcção da sua deficiência e seus efeitos a nível tecidual, aumentando a capacidade de utilização do O<sub>2</sub> a nível muscular, e não só devido à correcção da anemia.(42,45) A correcção da DF, mesmo sem correcção da anemia parece ser importante para melhorar o prognóstico dos doentes com IC.

O ensaio “*Ferric Carboxymaltose Evaluation On Performance in Patients with Iron Deficiency in Combination with Heart Failure*” (CONFIRM-HF) foi o último que estudou o impacto do tratamento com ferro iv, consistindo de um estudo multicêntrico, duplamente cego, controlado por placebo que envolveu 304 doentes com IC sintomática, DF e FEV  $\leq$  45% durante o período de 1 ano. O tratamento com carboximaltose férrica resultou em aumento dos níveis de Hb, STFR e da ferritina, associando-se a aumento significativo da capacidade funcional, estatisticamente significativa à 24<sup>a</sup> semana de tratamento, em doentes com e sem anemia. Avaliando especificamente o subgrupo de doentes com mais de 71 anos, os resultados foram semelhantes aos verificados nos doentes com idade inferior, indicando que mesmo na população mais idosa a suplementação com ferro é útil. Para além destes resultados, houve melhoria da qualidade de vida (pelo *score* PGA e *score* Fadiga), melhoria da classe NYHA, redução do risco de hospitalização por IC descompensada e de todas as causas de mortalidade (HR 0.53). A carboximaltose férrica não se associou a ocorrência de uma maior taxa de eventos adversos e revelou um bom perfil de segurança, à semelhança do ensaio FAIR-HF.(78)

Os resultados obtidos nestes estudos permitem concluir que o tratamento com ferro iv



em monoterapia tem benefícios no prognóstico dos doentes com IC e DF mesmo na ausência de anemia, pelo que poderá representar uma importante arma terapêutica para melhorar a qualidade de vida dos doentes. Apenas este último ensaio verificou um impacto positivo na taxa de hospitalizações e na mortalidade, sendo que é necessária confirmação em estudos posteriores. Caso se confirmem estes resultados, verificar-se-á um importante passo em direcção à melhoria do prognóstico dos doentes com IC. Estes ensaios não são específicos para a população idosa e, até à data, não foram realizados estudos incluindo apenas a população  $\geq 65$  anos, que muito frequentemente apresenta anemia por DF absoluta ou funcional. Ainda assim, analisando um subgrupo de doentes com idade superior a 71 anos verificou-se um aumento da tolerância ao exercício. De modo a validar o uso de ferro iv como uma modalidade terapêutica com benefício na qualidade de vida de idosos com IC é necessário a realização de ensaios aleatorizados e controlados apenas incluindo esta população.

Tabela 5 : Resumo dos ensaios sobre o tratamento com ferro iv (38,41- 43)

Ensaio	Tipo de ensaio	Número de participantes	Status do ferro e Hb	Esquema	Resultado
<b>Bolger et al., 2006</b>	Ensaio prospectivo, <i>open-label</i> , não controlado	16	Anemia	Ferro sacarose	Aumento da Hb, melhoria da classe NYHA, <i>score</i> MLHF.
<b>Toblli et al., 2007</b>	Ensaio prospectivo, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, em centro único	40	Défice ferro e anemia	Ferro sacarose vs placebo	Aumento da Hb; redução do NT-Pro-BNP, da PCR e da taxa de hospitalização; melhoria da FEV, classe NYHA, qualidade de vida e D6MC.
<b>Okonko et al., 2008 (FERRIC-HF)</b>	Ensaio aleatorizado, <i>open-label</i> , controlo com placebo, observador-cego, em 2 centros	35	Défice ferro com e sem anemia	Ferro sacarose vs placebo	Aumento do VO <sub>2MAX</sub> ; melhoria da classe NYHA e do PGA.
<b>Usmanov et al., 2008</b>	Ensaio longitudinal não controlado, <i>open-label</i>	32	Anemia com défice de ferro	Ferro sacarose	Melhoria da remodelação cardíaca e classe NYHA nos doentes com classe II de base.
<b>Drakos et al., 2009</b>	Ensaio aleatorizado, <i>open-label</i> , centro único	16		Ferro sacarose vs Ferro sacarose + darbepoetina $\alpha$	Mesmo grau de correcção da anemia após tratamento com ferro iv vs ferro iv + EPO.

<b>Comín-Colet et al., 2009 (79)</b>	Ensaio <i>open-label</i> , não controlado, em centro único.	65	Anemia	EPO + ferro sacarose	Elevação da Hb e da STFR, melhoria da classe funcional NYHA e diminuição dos níveis plasmáticos de NT-pro-BNP; 80% menor risco de hospitalização de mortalidade.
<b>Anker et al., 2009 (FAIR-HF) (77)</b>	Ensaio prospectivo, aleatorizado, duplamente cego, controle com placebo, multicêntrico	459	Défice de ferro com e sem anemia	Carboximaltose férrica vs placebo	Elevação da Hb, ferritina e STFR; aumento do <i>score</i> PGA, da D6MC; melhoria da classe NYHA e da qualidade de vida ( <i>score</i> KCCQ); diminuição das hospitalizações; resultados semelhantes com e sem anemia.
<b>Beck-da-Silva et al., 2013 (IRON-HF) (80)</b>	Ensaio prospectivo, aleatorizado, duplamente cego, controle com placebo, multicêntrico	23	Anemia e défice de ferro	Ferro oral vs iv vs placebo	Ferro oral e iv com potencial semelhante de recuperação da anemia mas ferro iv levou a maior melhoria da capacidade funcional.
<b>Ponikowski et al., 2015 (CONFIRM-HF) (78)</b>	Ensaio multicêntrico, duplamente cego, controlado por placebo	304	Défice de ferro com e sem anemia	Carboximaltose férrica vs placebo	Aumento dos níveis de Hb, STFR e da ferritina; aumento em 30 metros na D6MC em doentes com e sem anemia; melhoria da qualidade de vida (pelo <i>score</i> PGA e <i>score</i> Fadiga), melhoria da classe NYHA, redução do risco de hospitalização e de causas de mortalidade.

## Ferro intravenoso vs Ferro oral

O ferro iv parece ser mais eficaz no tratamento dos doentes com IC e anemia, relativamente ao ferro oral (47,80). O ensaio “*Iron Supplementation in Heart Failure Patients With Anemia*” (IRON-HF) comparou o tratamento com ferro oral vs ferro iv nos doentes com IC e anemia e verificou que o subgrupo de doentes tratados com ferro iv apresentou uma melhoria superior da capacidade funcional (averiguada pelo  $VO_{2MAX}$ ), apesar de ambas as modalidades de tratamento terem mostrado um potencial semelhante de recuperação das reservas de ferro.(80) Em doentes com DRC o ferro iv está associado a melhor correcção da Hb, com menor taxa de eventos adversos.(45) O recurso ao ferro iv permite fazer um *bypass* à absorção GI, que está diminuída na deficiência funcional, assim como ultrapassar o bloqueio no SRE que resulta da inflamação e do aumento da hepcidina.(42,45,80) De facto, a maioria do ferro iv administrado é aprisionado no SRE, porém uma parte deste consegue alcançar a MO.(41) Num estudo por Palazzuoli *et al.*, que associou ao tratamento com AEE, ferro oral e comparou com placebo mais ferro oral, não se verificou correcção da anemia ou melhoria da função ventricular nos doentes a receber placebo mais ferro oral, indicando que o ferro oral não é eficaz.(42,45) Por outro lado, o ferro iv parece ter um melhor perfil de efeitos adversos, estando menos associado à ocorrência de intolerância GI, aumentando, desta forma, a adesão ao tratamento.(45) Ainda assim, algumas questões levantaram-se relativamente à segurança do tratamento com ferro iv. As reacções de hipersensibilidade tornaram-se raras com o advento de novas formulações de ferro, (47) porém o excesso deste metal pode causar *stress* oxidativo nas células endoteliais, progressão da aterosclerose e maior probabilidade de bacteriemia ou eventos adversos cardiovasculares.(22,33,42,45,47) Como verificado anteriormente, uma grande percentagem da dose de ferro iv administrada fica aprisionada no SRE, podendo resultar na sua deposição excessiva nos tecidos, com consequências adversas nestes.(44) Durante o tratamento é importante a monitorização dos parâmetros do

metabolismo do ferro, de forma a evitar a sobrecarga. Felizmente, em relação às reacções adversas medicamentosas, todos os ensaios até à data demonstraram um bom perfil de segurança com o uso destes agentes.

Novos estudos que comparem as duas modalidades de tratamento nos doentes com IC são necessários de forma a esclarecer a sua efectividade. Caso os benefícios verificados com o ferro iv se consigam através da toma de uma formulação de ferro oral, com menor taxa de eventos adversos, tal facto poderá significar um avanço terapêutico significativo, permitindo diminuir os custos do tratamento e aumentar a comodidade deste.

### **TRATAMENTO COM ASSOCIAÇÃO DE FERRO IV COM AEE**

Alguns estudos avaliaram a eficácia do tratamento com a associação entre ferro iv e AEE. Esta é uma associação que logicamente poderá ser potenciadora de resultados positivos, uma vez que o próprio tratamento com AEE é causa de DF, colmatada através da associação de ferro iv. Curiosamente, os dois ensaios iniciais que despoletaram o maior interesse pelo uso de AEE adoptaram este modelo de tratamento e obtiveram resultados promissores (Tabela 4). Especificamente na população idosa, apenas 1 estudo avaliou o tratamento de doentes com IC, DRC e anemia com recursos a esta associação. Comín-Colet *et al.* através de um ensaio com 65 doentes com idade média de 74±8 anos e IC classe NYHA III/IV verificou que aqueles que foram tratados com EPO recombinante humana e ferro sacarose iv apresentaram elevação da Hb, do Htc e da STFR, melhoria da classe funcional NYHA e diminuição dos níveis plasmáticos de NT-pro-BNP.(79) Para além disso, através da análise de múltiplas variáveis, o tratamento associou-se a 80% menor risco de hospitalização por causas cardiovasculares e de todas as causas de mortalidade.(17,39,79) Estes resultados são muito importantes tendo em conta a necessidade de inovação terapêutica em doentes idosos com IC avançada em que já poucas opções existem, tendo em vista aumentar o conforto e qualidade

de vida dos doentes. Porém, faltam estudos aleatorizados, controlados e de maior dimensão que confirmem estes resultados e sustentem esta associação como uma promissora arma terapêutica, principalmente na população idosa.(17)

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A anemia é muito prevalente na população com IC, inclusive na comunidade mais idosa. A probabilidade de desenvolvimento de anemia na IC aumenta com o envelhecimento, sexo feminino, classe funcional NYHA avançada, nos doentes a tomar doses superior de diuréticos e na presença de DRC e DM concomitante. A anemia resulta principalmente da diminuição da produção de EPO, resistência à sua acção, DF absoluta ou funcional e DRC, sendo que a presença de inflamação é transversal a todas estas situações. A hemodiluição, principalmente nos doentes descompensados deve ser excluída, tendo sempre em atenção que podem coexistir anemia verdadeira e pseudo-anemia dilucional. Apesar da toma de IECAs, ARAs e  $\beta$  bloqueantes resultarem apenas numa diminuição ligeira da Hb, são causas a considerar. Os idosos são uma população com características especiais, havendo frequentemente má nutrição, por falta de dentição, anorexia ou mesmo por carência económica, originando anemia por carência de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico. A mais frequente é, sem dúvida, a DF, sendo que é raro a presença de anemia por défice das duas últimas vitaminas. O papel da inflamação na DF ainda necessita de estudos para melhor esclarecimento dos mecanismos subjacentes, principalmente relativamente à hepdicina que, em ensaios mais recentes, verificou-se estar diminuída nos doentes com anemia e DF. A EPO é produzida principalmente a nível renal, pelo que alterações da função deste podem resultar em diminuição da sua produção. Recentemente surgiu o conceito de Síndrome da Anemia Cardio-Renal implicando a IC, a anemia e a DRC num ciclo vicioso de agravamento mútuo. O aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias verificado nos doentes com IC apresenta também um papel na diminuição e na resistência à acção da EPO. Não só a IC tem um papel na etiologia da anemia, como esta, principalmente se grave e crónica, pode resultar

em disfunção e remodelação ventricular e no desenvolvimento de IC, pelo que é importante o seu reconhecimento e tratamento atempado.

A anemia e a DF têm implicações no prognóstico dos doentes com IC. Se esta se trata de um factor de prognóstico ou de apenas um marcador de gravidade de doença e maior deterioração clínica, ainda não está completamente definido, porém a maioria dos estudos indica que a anemia e a DF são, de facto, factores independente de mau prognóstico. A anemia e a DF (com ou sem diminuição da Hb) estão associadas a maior deterioração sintomática, diminuição da capacidade para a realização de actividades da vida diária, menor qualidade de vida, intolerância ao exercício, maior probabilidade de hospitalização, assim como aumento da mortalidade. Particularmente nos doentes idosos, a presença de anemia parece ser mais preditora de hospitalizações e incapacidade física, do que maior risco de mortalidade. Níveis elevados de EPO também têm sido associados a maior probabilidade de hospitalização e a medição longitudinal dos níveis de Hb parece fornecer maior informação prognóstica, que apenas uma medição longitudinal, sendo que os doentes que resolvem a anemia têm um prognóstico semelhante àqueles que nunca apresentaram a mesma.

Pela evidência do impacto da anemia no prognóstico dos doentes, nos últimos anos aumentou o interesse terapêutico da sua correcção. Actualmente não existem evidências de benefício do tratamento da anemia dos doentes com IC com recurso as AEE, não existindo consenso sobre o valor alvo da Hb, dose dos AEE ou valor a partir do qual se deve corrigir a Hb. Estes critérios ainda são alvo de grande debate, principalmente após os últimos ensaios publicados que, para além de não revelarem um impacto positivo, verificaram aumento do risco TE nos doentes anémicos com IC tratados com AEE.

No seguimento do surgimento de ensaios a alertar para o aumento de reacções adversas TE associadas ao tratamento com AEE, em 2007 a FDA publicou um aviso relativo à sua prescrição e recomendou que nos doentes com DRC e anemia, a dose destes agentes



deve ser estabelecida com o objectivo de manter a Hb entre 10 e 12g/dl, de forma a evitar transfusões sanguíneas e aumentar a tolerância ao exercício e a capacidade funcional dos doentes renais.(22,43,75) A dose dos AEE deve ser a menor possível e o aumento da concentração de Hb deve ser conseguido de forma gradual (os níveis de Hb não devem subir mais de 1g/dl a cada 2 semanas de tratamento), para evitar a ocorrência de eventos TE.(37) Rápidas variações da concentração da Hb podem resultar em alterações hemodinâmicas que, em última instância, aumentam o risco cardiovascular.(32) As guidelines práticas da NKF seguem esta linha de recomendação da FDA e indicam que o tratamento dos doentes com DRC moderada a severa com AEE e ferro deve ser iniciado com o objectivo de atingir valores de Hb de no máximo 11 a 12g/dl e com recurso à menor dose possível.(22,34)

As Guidelines actuais da SEC sobre a IC não incluem o recurso a AEE no tratamento de doentes com IC e anemia. Esta admite que a presença e a maior gravidade da anemia contribuem para o agravamento do prognóstico da IC, porém não recomenda o uso de AEE, por ainda não existirem dados concretos.(33,37) De facto, nos doentes com IC ainda não há informação que claramente indique benefício da utilização destes agentes, quer na melhoria da função ventricular, quer na tolerância ao exercício, capacidade funcional ou qualidade de vida.(22) As Guidelines do Colégio Americano, por sua vez, revelam-se contra o recurso a AEE no tratamento da anemia nos doentes com IC.(33)

Por outro lado, a monitorização e a correcção da DF é recomendada em ambas as Guidelines Europeia e Americana, tendo em vista o aumento da capacidade funcional, tolerância ao exercício e a melhoria da qualidade de vida (33,44) Relativamente à via de administração do ferro, as Guidelines da SEC apenas recomendam a suplementação iv, devido à elevada prevalência de deficiência funcional. Nos casos em que se confirme a presença de deficiência absoluta de ferro é legítima a prescrição de ferro oral e, apenas se se verificar intolerância ou falência do tratamento deve preferir-se a via iv.(44)

Tendo em conta as recomendações existentes, o tratamento dos doentes com IC e anemia com recurso a AEE só deve ser considerado na presença de DRC concomitante, inclusive na população idosa. O défice de ferro deve ser avidamente pesquisado e prontamente tratado.

Particularmente na população idosa faltam estudos sobre o tratamento da anemia na IC, tendo sido realizados alguns ensaios em doentes idosos com FEVP, que mostraram que poderá haver algum benefício destes agentes, principalmente em doses baixas para uma elevação gradual da Hb, não se associando à ocorrência de eventos adversos.

Em suma, na literatura ainda existe muita controvérsia, quer relativamente à fisiopatologia, quer relativamente ao tratamento da anemia, havendo um clara lacuna de ensaios realizados na comunidade idosa, que tem características próprias e únicas. São necessários mais estudos que clarifiquem o papel dos AEE no tratamento dos doentes com IC, através do seu impacto na anemia, assim como dos efeitos pleiotrópicos, que parecem ser muito benéficos para os doentes. Uma vez que nos idosos existe uma elevada prevalência da anemia na IC, é necessário o desenvolvimento de ensaios principalmente nesta população, a fim de se perceber se estes agentes poderão representar terapêuticas válidas, com benefício no prognóstico dos doentes com IC.

## BIBLIOGRAFIA

1. von Haehling S, van Veldhuisen DJ, Roughton M, Babalis D, de Boer RA, Coats AJS, *et al.*. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study. *Eur J Heart Fail.* 2011.
2. S. VH, E.a. J, P. P, S.D. A, von Haehling S, Jankowska EA, *et al.*. Anemia in heart failure: an overview of current concepts. *Future Cardiol.* 2011.
3. Beck da Silva L, Rohde LE, Clausell N. Etiology and management of anemia in patients with heart failure: how much iron is missing? *Congest Heart Fail.* 2008.
4. Gil VM, Ferreira JS. Anemia e deficiência de ferro na insuficiência cardíaca. *Rev Port Cardiol.* 2013.
5. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, *et al.*. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: The EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002.
6. Drakos SG, Anastasiou-Nana MI, Malliaras KG, Nanas JN. Anemia in chronic heart failure. *Congest Heart Fail.* 2009.
7. Tang WHW, Yeo PSD. Epidemiology of Anemia in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2010.
8. den Elzen WPJ, Gussekloo J. Anaemia in older persons. *Neth J Med.* 2011.
9. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, *et al.*. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008.
10. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, *et al.*

- Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation*. 2008.
11. von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: can we treat? What to treat? *Heart Fail Rev*. 2012.
  12. Tang Y-D, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. *Heart Fail Rev*. 2008.
  13. Kaiafa G, Kanellos I, Savopoulos C, Kakaletsis N, Giannakoulas G, Hatzitolios AI. Is anemia a new cardiovascular risk factor? *Int J Cardiol*. 2015.
  14. Salisbury AC, Kosiborod M. Outcomes Associated with Anemia in Patients with Heart Failure. *Heart Fail Clin*. Elsevier Ltd; 2010.
  15. Adams KF, Patterson JH, Oren RM, Mehra MR, O'Connor CM, Piña IL, *et al.*. Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure: Results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry. *Am Heart J*. 2009.
  16. Tang WHW, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2008.
  17. Shah R, Agarwal AK. Anemia associated with chronic heart failure: Current concepts. *Clin Interv Aging*. 2013.
  18. Mentz RJ, Greene SJ, Ambrosy AP, Vaduganathan M, Subacius HP, Swedberg K, *et al.*. Clinical profile and prognostic value of anemia at the time of admission and discharge among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction

- findings from the EVEREST trial. *Circ Hear Fail*. 2014.
19. Andro M, Le Squere P, Estivin S, Gentric A. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2013.
  20. Kajimoto K, Sato N, Takano T. Association between anemia, clinical features and outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2014.
  21. Le Jemtel TH, Arain S. Mediators of Anemia in Chronic Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2010.
  22. Anand IS. Anemia and Chronic Heart Failure. Implications and Treatment Options. *J Am Coll Cardiol*. 2008.
  23. Anand IS. Pathophysiology of Anemia in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2010.
  24. Sandhu A, Soman S, Hudson M, Besarab A. Managing anemia in patients with chronic heart failure: what do we know? *Vasc Health Risk Manag*. 2010.
  25. Tang Y-D, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006.
  26. Guo L, Wang A-H, Sun Y-L, Lv L, Xu C-E. Serum erythropoietin level predicts the prognosis of chronic heart failure with or without anemia. *Exp Ther Med*. 2013.
  27. He SW, Wang LX. The impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure: A meta-analysis and systemic review. *Congest Hear Fail*. 2009.
  28. Almeida F, Santos S, Beirão I. Regulação da produção da eritropoietina e perspectivas terapêuticas na anemia. *Port J Nephrol & Hypertens. Publicações Ciência e Vida Lda*;

29. Update P. Erythropoietin : Physiology and. 2003;1–14.
30. Martínez-Ruiz a., Tornel-Osorio PL, Sánchez-Más J, Pérez-Fornieles J, Vílchez J a., Martínez-Hernández P, *et al.*. Soluble TNF $\alpha$  receptor type I and hepcidin as determinants of development of anemia in the long-term follow-up of heart failure patients. Clin Biochem. The Canadian Society of Clinical Chemists; 2012.
31. Okonko DO, Marley SB, Anker SD, Poole-Wilson PA, Gordon MY. Erythropoietin resistance contributes to anaemia in chronic heart failure and relates to aberrant JAK-STAT signal transduction. Int J Cardiol. 2013.
32. Gunawardena S, Dunlap ME. Anemia and iron deficiency in heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2012.
33. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, De Gori C, Del Castillo G, Giordano N, *et al.*. The role of erythropoietin stimulating agents in anemic patients with heart failure: solved and unresolved questions. Ther Clin Risk Manag. 2014.
34. Silverberg DS, Wexler D, Palazzuoli A, Iaina A, Schwartz D. The anemia of heart failure. Acta Haematol. 2009.
35. Anand IS. Heart failure and anemia: Mechanisms and pathophysiology. Heart Fail Rev. 2008.
36. Jankowska E a., Ponikowski P. Molecular Changes in Myocardium in the Course of Anemia or Iron Deficiency. Heart Fail Clin. Elsevier Ltd; 2010.
37. Stamos TD, Silver M a. Management of anemia in heart failure. Curr Opin Cardiol. 2010.
38. Kleijn L, Belonje AMS, Voors AA, De Boer RA, Jaarsma T, Ghosh S, *et al.*

- Inflammation and anaemia in a broad spectrum of patients with heart failure. *Heart*. 2012.
39. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013.
  40. Okonko DO, Marley SB, Anker SD, Poole-Wilson PA, Gordon MY. Suppression of erythropoiesis in patients with chronic heart failure and anaemia of unknown origin: evidence of an immune basis. *Int J Cardiol*. 2013.
  41. González-Costello J, Comín-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: Understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2010.
  42. Arora NP, Ghali JK. Iron deficiency anemia in heart failure. *Heart Fail Ver*. 2013.
  43. Arora NP, Ghali JK. Anemia and iron deficiency in heart failure. *Heart Fail Clin*. Elsevier Inc; 2014.
  44. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, Lasocki S, Zambrowski J-J, Mebazaa A, *et al.*. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart*. 2014.
  45. Silverberg DS, Iaina A, Schwartz D, Wexler D. Intravenous iron in heart failure: beyond targeting anemia. *Curr Heart Fail Rep*. 2011.
  46. Jelani Q, Attanasio P, Katz SD, Anker SD. Treatment with iron of patients with heart failure with and without anemia. *Heart Fail Clin*. Elsevier Ltd; 2010.
  47. Terrovitis J V, Anastasiou-Nana M, Kaldara E, Drakos SG, Nanas SN, Nanas JN. Anemia in heart failure: pathophysiologic insights and treatment options. *Future Cardiol*. 2009.

48. Weber CS, Beck-Da-Silva 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.
49. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, Naito Y, Akahori H, Sakoda T, *et al.*. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. *Circ J Off J Japanese Circ Soc.* 2010.
50. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011.
51. Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M, Kolsut P, Brzóška K, Piotrowski W, *et al.*. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2012.
52. Adlbrecht C, Kommata S, Hulsmann M, Szekeres T, Bieglmayer C, Strunk G, *et al.*. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur Heart J* 2008.
53. Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia in heart failure: pathophysiology, pathogenesis, treatment, and incognitae. *Rev Esp Cardiol.* 2007.
54. Klip IJT, Postmus D, Voors A a., Brouwers FPJ, Gansevoort RT, Bakker SJL, *et al.*. Hemoglobin levels and new-onset heart failure in the community. *Am Heart J. Elsevier Inc.;* 2015.
55. Kapoor M, Schleinitz MD, Gemignani A, Wu W-C. Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2013.



56. Kotecha D, Ngo K, Walters JAE, Manzano L, Palazzuoli A, Flather MD. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials. *Am Heart J*. Mosby, Inc.; 2011.
57. Kajimoto K, Sato N, Takano T. Association of anemia and renal dysfunction with in-hospital mortality among patients hospitalized for acute heart failure syndromes with preserved or reduced ejection fraction. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2015.
58. Tarantini L, Oliva F, Cantoni S, Cioffi G, Agnoletto V, Alunni G, *et al.*. Prevalence and prognostic role of anaemia in patients with acute heart failure and preserved or depressed ventricular function. *Intern Emerg Med*. 2013.
59. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flønæs B, Grundtvig M, Gullestad L, *et al.*. Baseline anemia is not a predictor of all-cause mortality in outpatients with advanced heart failure or severe renal dysfunction. Results from the Norwegian Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012.
60. Peterson PN, Magid DJ, Lyons EE, Clarke CL, Zeng C, Fitzgerald A, *et al.*. Association of longitudinal measures of hemoglobin and outcomes after hospitalization for heart failure. *Am Heart J*. 2010.
61. Belonje AMS, Voors AA, Van Der Meer P, Van Gilst WH, Jaarsma T, Van Veldhuisen DJ. Endogenous erythropoietin and outcome in heart failure. *Circulation*. 2010.
62. Caughey MC, Avery CL, Ni H, Solomon SD, Matsushita K, Wruck LM, *et al.*. Outcomes of Patients With Anemia and Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction (from the ARIC Study Community Surveillance). *Am J Cardiol*. Elsevier Inc.; 2014.
63. Adams KF, Piña IL, Ghali JK, Wagoner LE, Dunlap SH, Schwartz TA, *et al.*

- Prospective evaluation of the association between hemoglobin concentration and quality of life in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2009.
64. Maraldi C, Volpato S, Cesari M, Onder G, Pedone C, Woodman RC, *et al.*. Anemia, physical disability, and survival in older patients with heart failure. *J Card Fail*. 2006.
  65. Comín-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, *et al.*. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013.
  66. Jin B, Luo X, Lin H, Li J, Shi H. A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anaemic patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010.
  67. Agarwal AK, Singh AK. Therapy with Erythropoiesis-Stimulating Agents and Renal and Nonrenal Outcomes. *Heart Fail Clin*. Elsevier Ltd; 2010.
  68. Timmer S a. J, De Boer K, Knaapen P, Götte MJW, Van Rossum a. C. The Potential Role of Erythropoietin in Chronic Heart Failure: From the Correction of Anemia to Improved Perfusion and Reduced Apoptosis? *J Card Fail*. 2009.
  69. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Correcting anemia in heart failure: The efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating agents. *J Card Fail*. Elsevier Inc; 2010.
  70. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, *et al.*. Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2013 Desai A, Lewis E, Solomon S, McMurray JJV, Pfeffer M. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on morbidity and mortality in patients with heart failure: an updated, post-TREAT meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2010.
  72. Agarwal AK, Katz SD. Future Directions in Management of Anemia in Heart Failure.

- Heart Failure Clinics. 2010.
73. Altincatal A, Macarthur RB, Teruya S, Helmke S, Maurer MS. A dosing algorithm for erythropoietin alpha in older adults with heart failure and a preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ther*. 2013.
  74. Green P, Babu BA, Teruya S, Helmke S, Prince M, Maurer MS. Impact of epoetin alfa on left ventricular structure, function, and pressure volume relations as assessed by cardiac magnetic resonance: the heart failure preserved ejection fraction (HFPEF) anemia trial. *Congest Heart Fail*. 2013.
  75. Cohen RS, Karlin P, Yushak M, Mancini D, Maurer MS. The effect of erythropoietin on exercise capacity, left ventricular remodeling, pressure-volume relationships, and quality of life in older patients with anemia and heart failure with preserved ejection fraction. *Congest Heart Fail*. 2010.
  76. Maurer MS, Teruya S, Chakraborty B, Helmke S, Mancini D. Treating anemia in older adults with heart failure with a preserved ejection fraction with epoetin alfa: single-blind randomized clinical trial of safety and efficacy. *Circ Heart Fail*. 2013.
  77. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, *et al.*. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009.
  78. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, *et al.*. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J*. 2015.
  79. Comín-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and

erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical ou. J Card Fail. 2009.

80. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, *et al.*. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. Int J Cardiol. 2013.