

Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com Anemia Ferropriva

Heart Rate Variability in Patients with Iron Deficiency Anemia

Mustafa Tuncer¹, Yilmaz Gunes¹, Unal Guntekin¹, Hasan Ali Gumrukcuoglu¹, Beyhan Eryonucu¹, Niyazi Guler¹, Imdat Dilek², Cengiz Demir²

Universidade Yuzuncu Yil, Faculdade de Medicina, Departamento de Cardiologia¹, Departamento de Hematologia², Van - Turquia

Resumo

Fundamento: A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) está associada com aumento do fator de risco cardíaco em várias condições. As concentrações de ferro apresentadas por um indivíduo podem ter um papel importante na saúde cardiovascular.

Objetivo: Avaliar a VFC em pacientes com anemia ferropriva.

Métodos: Vinte e três pacientes com anemia ferropriva (hemoglobina (Hb) média = $8,6 \pm 2,2$ g/dl) e 10 indivíduos saudáveis (Hb média = $13,9 \pm 1,2$ g/dl) foram avaliados através de monitoramento ambulatorial por 24 horas (Sistema Holter) durante estadia hospitalar com atividade física limitada.

Resultados: Embora a frequência cardíaca (FC) média tenha sido significativamente mais alta em pacientes com anemia, não houve diferença significativa em relação aos parâmetros da VFC quando comparados ao grupo saudável.

Conclusão: Não há diferença significativa nos parâmetros da VFC entre pacientes com anemia ferropriva e indivíduos saudáveis. (Arq Bras Cardiol 2009;92(5):400-403)

Palavras-chave: Frequência cardíaca, anemia ferropriva.

Summary

Background: Heart rate variability (HRV) is associated with increased cardiac risk factor in several conditions. The iron status of an individual may play an important role in cardiovascular health.

Objective: To evaluate heart rate variability in patients with iron deficiency anemia.

Methods: Twenty-three patients with iron deficiency anemia (mean hemoglobin (Hb) 8.6 ± 2.2 g/dl) and 10 healthy people (mean Hb 13.9 ± 1.2 g/dl) were assessed with 24-hour ambulatory Holter recordings during in hospital course having limited physical activity.

Results: Although mean heart rate was significantly higher in patients with anemia, there was no significant difference regarding HRV parameters compared to the healthy group.

Conclusion: There was no significant difference in HRV parameters between patients with iron deficiency anemia with limited physical activity and healthy ambulatory people. (Arq Bras Cardiol 2009;92(5):368-371)

Key words: Heart rate; anemia, iron-deficiency.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Mustafa Tuncer •

Kazim Karabekir Street, Yuzuncu Yil University Research Hospital, Cardiology Department 9065100 TURKEY-Van
E-mail: drmtuncer66@yahoo.com

Artigo recebido em 19/11/07; revisado recebido em 28/03/08; aceito em 07/04/08.

Introdução

A anemia é um fator de risco independente para resultados cardiovasculares adversos em pacientes com doença renal¹ e possivelmente na população em geral². Uma diminuição na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) está associada com aumento da mortalidade e morbidade em várias formas de doença cardíaca, incluindo infarto do miocárdio, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e regurgitação mitral crônica³⁻⁷.

Os níveis de ferro sérico de um indivíduo podem ter um papel importante na saúde cardiovascular, considerando que o excesso ou a deficiência de ferro podem levar a problemas significativos⁸. Já foi sugerido que a anemia está associada com baixa VFC em pacientes ambulatoriais com doença cardíaca coronariana estável e que a baixa VFC poderia potencialmente mediar a associação da anemia com aumento do risco cardíaco⁹. A anemia e sua associação com VFC têm sido estudadas em vários tipos de anemia, tais como talassemia¹⁰, deficiência de vitamina B₁₂ e anemia megaloblástica¹¹, e traço falciforme¹².

O objetivo do presente estudo foi estudar a associação entre parâmetros de VFC e anemia ferropriva.

Métodos

Hemograma completo, esfregaço de sangue periférico, ferritina sérica, ferro sérico, capacidade de ligação do ferro e saturação de transferrina foram examinados. O diagnóstico de anemia ferropriva foi estabelecida como níveis de hemoglobina < 12 g/dl em mulheres e < 13 g/dl em homens, ferritina sérica < 12 ng/ml, valores de volume corpuscular médio (VCM) e concentração média de hemoglobina corpuscular (CMHC) abaixo da faixa normal (83 a 97 fl e 32 a 36 g/dl, respectivamente)¹³.

Com um nível alfa de 0,05 e um poder de teste de 0,80, um tamanho de amostra de 32 participantes foi considerado adequado para definir uma diferença de 15 ms em VFC entre os grupos. Um total de 23 pacientes hospitalizados diagnosticados como tendo anemia ferropriva [hemoglobina (Hb) média: 8,6±2,2 g/dl] e dez pessoas saudáveis foram incluídas no estudo. Todos os pacientes foram submetidos à ecocardiografia transtorácica. Pacientes com sangramento agudo, malignidades, com sangramento crônico conhecido, talassemia, doença falciforme, doença cardíaca estrutural, diabetes, hipertensão, insuficiência renal, hipo ou hipertireoidismo, ou qualquer outra doença sistêmica foram excluídos do estudo. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e informado e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do hospital.

Análise da variabilidade de frequência cardíaca

Monitorização ambulatorial eletrocardiográfica de 24 horas pelo sistema Holter foi realizada usando um equipamento gravador Del Mar Avionics 483 de 3 canais (*Del Mar Medical Systems*; Irvine, CA). Os registros foram analisados com um software especial (*Del Mar Holter Analysis System*; *Del Mar Medical Systems*). Todos os registros foram visualmente examinados e lidos manualmente para verificar

a classificação do batimento por um cardiologista com experiência. Batimentos anormais e áreas de artefato foram automaticamente e manualmente identificados e excluídos da análise. Além disso, os intervalos normal-a-normal (NN) verdadeiros mais longos e mais curtos foram identificados para cada registro a fim de excluir todos os batimentos fora dessa faixa da análise de VFC. Os intervalos dentro da faixa foram cuidadosamente editados.

Os seguintes parâmetros foram usados na avaliação da VFC no domínio tempo:

- 1) Desvio padrão (DP) de todos os intervalos NN (DPNN);
- 2) DP da média de todos os intervalos NN em todos os segmentos, de 5 minutos consecutivos do total gravado (DPTNN) [milissegundos];
- 3) valor quadrático médio das diferenças entre intervalos NN adjacentes (VQMDP) [milissegundos];
- 4) média do desvio padrão em todos os intervalos de 5 minutos (MVFC) [milissegundos]; e
- 5) desvio padrão em todos os intervalos de 5 minutos (DPVFC) [milissegundos].

Análise estatística

Os resultados são expressos em médias e DP. Usando o software SPSS versão 10.0, os dados dos grupos foram comparados através do teste *t* de Student para variáveis contínuas, teste do Qui-quadrado para variáveis dicotômicas e Teste U de Mann-Whitney para variáveis sem distribuição normal. Um *p* bicaudal < 0,05 foi considerado significante.

Resultados

As características clínicas do Holter de 24 horas da população estudada estão resumidas nas Tabelas 1 e 2. Todos os pacientes estavam em ritmo sinusal durante os registros. Nenhuma alteração de segmento ST foi registrada na população em geral. Não foram observadas patologias no exame ecocardiográfico, exceto por leve regurgitação valvar dentro dos limites normais. A frequência cardíaca (FC) média era significativamente mais alta em pacientes anêmicos quando comparados ao grupo controle (84,4±22,4 bpm vs. 72,6±13,2 bpm; *p*=0,005). Não houve diferença significativa entre o grupo saudável e os pacientes com deficiência de ferro em relação aos parâmetros de VFC.

Discussão

Há um aumento das evidências de que a anemia contribui para a doença cardíaca e morte^{14,15}. Em pacientes com doença renal crônica, por exemplo, a anemia é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença cardiovascular¹. Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), a anemia está associada com aumento na morbidade⁷.

Os registros de monitorização por Holter têm um papel essencial na identificação de arritmias; sua amplamente disponível associação com a análise da VFC fornece informações sobre as influências do sistema nervoso autônomo

Tabela 1 - Características basais de pacientes com anemia ferropriva e do grupo saudável

| | Pacientes com anemia ferropriva (n=23) | Grupo controle (n=10) | Valor de P |
|--------------------|--|-----------------------|------------|
| Idade | 30±10,4 | 32,2± 9,8 | 0,83 |
| Masculino/Feminino | 5/18 | 2/8 | 0,91 |
| Hb (g/dl) | 8,6±2,2 | 13,9±1,2 | 0,001 |
| Hct (%) | 27,4±2,5 | 43,3±3,4 | 0,001 |
| VCM (fl) | 65,3±2,3 | 86,2±2,2 | 0,001 |
| Ferritina (ng/ml) | 7,2 ±1,3 | 89,6±12,2 | <0,001 |
| Ferro sérico | 18±6,3 | 92,5±17,4 | <0,001 |
| FEVE | 66.3±5.2 | 64.4±4.9 | 0,84 |

Hb - hemoglobina; Hct - hematócrito; VCM - volume corpuscular médio, FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Tabela 2 - Parâmetros de variabilidade de frequência cardíaca em pacientes com anemia ferropriva e no grupo saudável

| | Pacientes com anemia ferropriva (n=23) | Grupo controle (n=10) | Valor de P |
|----------------|--|-----------------------|------------|
| DPNN | 128,3±43,7 | 136,5±37,1 | 0,62 |
| VQMDP | 33,3±19,5 | 27,3±11,3 | 0,73 |
| MVFC | 61,1±35,6 | 61,9±15,9 | 0,94 |
| DPVFC | 24,5±12,6 | 23,6±4,8 | 0,84 |
| DPINN | 111,6±40,2 | 120,9±36,5 | 0,55 |
| FC média (bpm) | 84,4±22,4 | 72,6±13,2 | 0,05 |

DPNN (milissegundos) - Desvio-padrão (DP) de todos os intervalos normal-a-normal (NN); VQMDP (milissegundos) - valor quadrático médio das diferenças entre intervalos NN adjacentes; MVFC (milissegundos) - média do DP em todos os intervalos de 5 minutos; DPVFC (milissegundos) - DP em todos os intervalos de 5 minutos; DPINN (milissegundos) - DP de todos os intervalos NN em todos os segmentos consecutivos de 5 minutos do registro total; bpm - batimentos por minuto.

(SNA) e balanço simpático-vagal. A VFC é um método que determina os efeitos do SNA sobre o coração e as mudanças espontâneas na frequência cardíaca. Uma diminuição na variabilidade da frequência cardíaca reflete uma disfunção autonômica. A VFC diminui após IM e em neuropatia diabética e IC. Atualmente, a VFC é considerada um preditor de parada cardíaca súbita e arritmias³⁻⁶.

A deficiência de ferro é a deficiência nutricional mais comum em regiões desenvolvidas e em desenvolvimento do mundo. A resposta fisiológica à anemia é um aumento compensatório no débito cardíaco através de aumentos no volume de sangue, pré-carga, FC e volume de derrame, junto com uma diminuição na pós-carga. Dessa forma, o aumento na atividade simpática, que se reflete como palpitação e taquicardia, é freqüente em pacientes com anemia¹³.

Um resultado extremo da deficiência de ferro é a cardiomiopatia. A patogênese da cardiomiopatia associada

com anemia ainda não foi constatada. Várias hipóteses têm sido propostas para explicar como a anemia ferropriva causa a cardiomiopatia. Tem sido sugerido que, como em outros tipos de IC, a insuficiência cardíaca de alto débito seja dirigida por um aumento contínuo da atividade nervosa simpática. A fim de testar essa hipótese, um estudo utilizou beta-bloqueio em uma tentativa de impedir os efeitos deletérios do tônus simpático aumentado nos corações de ratos de laboratório com anemia ferropriva. Os betabloqueadores, entretanto, falharam na prevenção da descompensação cardíaca naqueles animais⁸.

A análise da VFC é uma técnica confiável e reprodutível para avaliar a atividade autonômica em pacientes com doença cardiovascular. Entretanto, seu uso em pacientes com anemia ferropriva ainda não foi totalmente investigado.

A anemia foi associada com baixa VFC em pacientes ambulatoriais com doença cardíaca coronariana estável⁹. De Chiara e cols.¹⁰ relatou que uma VFC anormal pode representar as primeiras características da doença cardíaca em pacientes talassêmicos, sem evidência de disfunção ventricular em exames de rotina. Aytemir e cols.¹¹ relatou que os parâmetros da VFC estavam associados com deficiência de vitamina B₁₂ e que esses parâmetros melhoraram com a reposição dessa vitamina em pacientes com deficiência de vitamina B₁₂ e anemia megaloblástica. Connes e cols.¹² mostraram que a variabilidade global (DPNN, MVFC) e parassimpática (PNN50, VQMDP, domínio de alta frequência (AF), os índices de VFC eram significativamente mais baixos em indivíduos portadores de traço falciforme e tentaram explicar esse fato como uma adaptação fisiológica para aumentar a frequência do batimento cardíaco, fornecendo um suprimento adequado de oxigênio para os tecidos a despeito das alterações hemorreológicas tais como deformabilidade do eritrócito e aumento da viscosidade do sangue.

Em um estudo recente, Yokusoglu e cols.¹⁶ relataram uma deficiência nos índices globais (DPNN, DPANN) da VFC que poderiam ser causados por um aumento na atividade simpática ou diminuição na atividade parassimpática e uma diminuição no PNN50 (um índice de atividade parassimpática) em anemia ferropriva. Eles sugeriram que a baixa tensão de oxigênio nos tecidos com resultante aumento da atividade simpática pode ser responsável pela alteração na função autonômica na anemia ferropriva. Em contraste com estudos prévios, entretanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre pacientes com anemia ferropriva e o grupo controle saudável, exceto pela FC média.

Entretanto, em nosso estudo, a monitorização por Holter foi realizada durante uma avaliação hospitalar. Portanto, a atividade física de nossos pacientes era limitada; isso se refletiu na média relativamente baixa de FC, quando comparada com os pacientes do estudo de Yokusoglu e cols.¹⁶ (84,4±22,4 bpm vs. 117±19 bpm). Sendo assim, ao combinar nossos resultados com os de estudos prévios, podemos concluir que o aumento na atividade física, com o consequente aumento da demanda tecidual de oxigênio, pode resultar em aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática.

Limitações

O número de pacientes do estudo é relativamente pequeno para generalizar nossos resultados. Não fomos capazes de usar parâmetros de domínio da frequência da VFC devido à razões técnicas. Um seguimento teria sido mais informativo. Além disso, a reavaliação dos parâmetros da VFC, após o tratamento da deficiência de ferro, poderia ser importante no caso de melhora desses parâmetros.

Conclusão

Em conclusão, em pacientes com anemia ferropriva com atividade física restrita, a variabilidade da frequência cardíaca não se altera, de acordo com nossos resultados. Estudos adicionais, com maior número de pacientes, incluindo dados de seguimento são necessários para

melhor entender o impacto da deficiência de ferro no sistema autonômico e as implicações clínicas do balanço autonômico alterado.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108: 2154-69.
2. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 27-33.
3. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043-65.
4. Stein PK, Domitrovich PP, Kleiger RE, CASR investigators. Including patients with diabetes mellitus or coronary artery bypass grafting decreases the association between heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004; 147: 309-16.
5. Karcz M, Chojnowska L, Zareba W, Ruzyllo W. Prognostic significance of heart rate variability in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2003; 87: 75-81.
6. Stein KM, Borer JS, Hochreiter C, Okin PM, Herrold EM, Devereux RB, et al. Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 1993; 88: 127-35.
7. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*. 2005; 112: 1121-7.
8. Turner LR, Premo DA, Gibbs BJ, Hearshway ML, Motsko M, Sappington A, et al. Adaptations to iron deficiency: cardiac functional responsiveness to norepinephrine, arterial remodeling, and the effect of beta-blockade on cardiac hypertrophy. *BMC Physiol*. 2002; 2: 1.
9. Gehi A, Ix J, Shlipak M, Pipkin SS, Whooley MA. Relation of anemia to low heart rate variability in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul study). *Am J Cardiol*. 2005; 95: 1474-7.
10. De Chiara B, Crivellaro W, Sara R, Ruffini L, Parolini M, Fesslova V, et al. Early detection of cardiac dysfunction in thalassemic patients by radionuclide angiography and heart rate variability analysis. *Eur J Haematol*. 2005; 74: 517-22.
11. Aytemir K, Aksoyek S, Buyukasik Y, Haznedaroglu I, Atalar E, Ozer N. Assessment of autonomic nervous system functions in patients with vitamin B12 deficiency by power spectral analysis of heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23: 975-8.
12. Connes P, Martin C, Barthelemy JC, Monchanin G, Atchou G, Forsuh A, et al. Nocturnal autonomic nervous system activity impairment in sickle cell trait carriers. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006; 26: 87-91.
13. Lee GR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. (eds.). *Wintrobe's clinical hematology*. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 808-10.
14. Hegde N, Rich MW, Gayomali C. The cardiomyopathy of iron deficiency. *Tex Heart Inst J*. 2006; 33: 340-4.
15. Petering DH, Stemmer KL, Lyman S, Krezoski S, Petering HG. Iron deficiency in growing male rats: a cause of development of cardiomyopathy. *Ann Nutr Metab*. 1990; 34: 232-43.
16. Yokusoglu M, Nevruz O, Baysan O, Demirkol S, Uzun M, Avcu F, et al. The altered autonomic nervous system activity in iron deficiency anemia. *Tohoku J Exp Med*. 2007; 212: 397-402.