

Disfunção Renal e Anemia em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida versus Normal

Renal Dysfunction and Anemia in Patients with Heart Failure with Reduced versus Normal Ejection Fraction

Humberto Villacorta, Bolivar F. Saenz-Tello, Eduarda Barcellos dos Santos, Ricardo Steffen, Christiane Wiefels, Luiz Costa Lima, Ana Luíza F. Sales, Pedro Soares, Evandro Tinoco Mesquita

Universidade Federal Fluminense - Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói, RJ, Brasil

Resumo

Fundamento: A presença de anemia e de disfunção renal confere mau prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e fração de ejeção reduzida (ICFER). O impacto em pacientes com IC e fração de ejeção normal (ICFEN) é pouco estudado.

Objetivos: Estudar a prevalência e o prognóstico da anemia e da disfunção renal (DR) em pacientes com IC de acordo com o tipo de disfunção ventricular.

Métodos: Foram estudados prospectivamente 209 pacientes com IC crônica estável. Pacientes com fração de ejeção <50% foram considerados como tendo ICFER. Anemia foi definida pelos critérios da OMS como hemoglobina <13 g/dl em homens e <12 g/dl em mulheres. A função renal foi calculada pela fórmula sMDRD (*Simplified Modified Diet Renal Disease*). Hospitalizações, visitas a emergências e óbitos por causas cardíacas foram considerados como eventos cardíacos.

Resultados: Noventa pacientes tinham ICFER e 119, ICFEN. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi menor no grupo com ICFER ($57,6 \pm 66,2$ versus $94,8 \pm 36,6$ ml/min/1,73m²; $p=0,01$). Não houve diferença na prevalência da anemia nos dois grupos (23,3% versus 18,5%; $p=0,34$). A prevalência da DR moderada a grave foi maior no grupo com ICFER (32,2% versus 16,8% $p=0,01$). A DR foi o único fator associado à anemia e associou-se independentemente com eventos cardíacos (HR 2,52; IC 95% = 1,27 – 5,2; $p=0,01$).

Conclusão: DR foi menos prevalente na ICFEN, enquanto a prevalência de anemia não diferiu entre os dois grupos. A DR foi preditora de eventos cardíacos, independentemente da fração de ejeção. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(3):378-384)

Palavras chave: Insuficiência cardíaca, anemia, insuficiência renal.

Abstract

Background: The presence of anemia and renal dysfunction grants a bad prognosis for patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFREF). The impact on patients with heart failure and normal ejection fraction (HFNEF) is not widely studied.

Objectives: To study the prevalence and the prognosis of anemia and renal dysfunction (RD) in patients with heart failure according to the type of ventricular dysfunction.

Methods: A total of 209 patients with chronic and stable heart failure were prospectively studied. Individuals with ejection fraction <50% were considered as HFREF patients. Anemia was defined, based on WHO criteria, as hemoglobin <13 g/dl for men and <12 g/dl for women. Renal function was calculated by means of the Simplified Modified Diet Renal Disease (sMDRD) formula. Hospitalizations, emergency admittances and obit by cardiac causes were considered as cardiac events.

Results: Ninety patients had HFREF and 119 had HFNEF. The glomerular filtration rate (GFR) was smaller in HFREF group (57.6 ± 66.2 versus 94.8 ± 36.6 ml/min/1.73m²; $p=0.01$). There was no difference in the prevalence of anemia between groups (23.3% versus 18.5%; $p=0.34$). Moderate to severe RD prevalence was higher in HFREF group (32.2% versus 16.8%; $p=0.01$). RD was the only factor associated with anemia that was independently associated with cardiac events (HR 2.52; 95%CI=1.27-5.2; $p=0.01$).

Conclusion: RD was less prevalent in HFNEF, while the prevalence of anemia did not differ between groups. RD was predictor of cardiac events independently on ejection fraction. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(3):357-363)

Key Words: Heart failure; anemia; renal insufficiency.

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

Correspondência: Humberto Villacorta Junior •

Rua Visconde de Silva, 154/402 – Humaitá – 22271-090 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil

E-mail: hvillacorta@cardiol.br

Artigo recebido em 04/11/08; revisado recebido em 26/02/08; aceito em 14/05/09.

Introdução

Anemia e disfunção renal (DR) são duas comorbidades prevalentes e que alteram para pior o curso da insuficiência cardíaca (IC)¹⁻⁴. Vários mecanismos fisiopatológicos foram propostos para explicar a presença de anemia em pacientes com IC, entre eles anemia de doenças crônicas⁵, disfunção renal, hemodiluição⁶, menor produção de eritropoetina pelo uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)^{7,8}. Independentemente do mecanismo presente, a presença de anemia confere mau prognóstico⁶.

A DR está presente em cerca de 30% dos pacientes com IC e também é considerada um importante fator prognóstico⁹⁻¹¹. Ela leva à produção de fatores inflamatórios, sobrecarga hidrossalina e alterações do metabolismo do cálcio e fósforo, que podem levar ao agravamento da IC¹². A própria disfunção renal promove anemia, levando a um círculo vicioso denominado por alguns autores como síndrome anemia cardiorenal, a qual tem sido relacionada a aumento da mortalidade¹³⁻¹⁶. Vários estudos avaliaram a influência da anemia e da disfunção renal em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida (ICFER). No entanto, a inter-relação dessas duas variáveis foi pouco estudada em pacientes com IC e fração de ejeção normal (ICFEN).

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência e o impacto prognóstico da anemia e da DR em pacientes portadores de IC crônica ambulatorial, de acordo com o tipo de disfunção cardíaca.

Métodos

Entre os meses de dezembro de 2005 até fevereiro de 2007, foram triados 230 pacientes com diagnóstico de IC crônica, sendo 114 de um programa de atenção comunitária (médico de família) e 116 pacientes provenientes de um ambulatório especializado em IC, em um hospital universitário. Os critérios de inclusão foram escore de Boston acima de 8 pontos e idade acima de 18 anos. Dos 230 pacientes, foram excluídos 21 por não atingirem o valor dos critérios de Boston acima citados, restando 209 pacientes que foram incluídos neste estudo.

Na primeira entrevista, todos os participantes foram submetidos a anamnese completa, exame físico, hemograma completo, bioquímica, raios X de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma, determinando-se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pelo método de Simpson. Pacientes que apresentaram FEVE < 50% foram classificados como tendo ICFER, e pacientes com FEVE ≥ 50%, na presença de qualquer grau de disfunção diastólica determinada pela ecocardiografia, classificados como sendo portadores de ICFEN. Os estágios de disfunção diastólica foram avaliados de acordo com o padrão de fluxo mitral avaliado pelo Doppler convencional e classificados como estágio I (normal), II (déficit de relaxamento), III (padrão pseudonormal) e IV (padrão restritivo).

Definição de disfunção renal e de anemia

O cálculo da função renal foi feito por meio da fórmula da taxa de filtração glomerular (TFG) Simplified Modified Diet

Renal Disease (sMDRD). Para o sexo masculino, utilizou-se a fórmula $186 \times \text{creatinina sérica}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203}$; homens negros: $sMDRD \times 1,212$. Para o sexo feminino, utilizou-se a fórmula $sMDRD \times 0,742$; mulher negra: $sMDRD \times 0,742 \times 1,212$. Posteriormente, todos foram classificados de acordo com sua função renal em: normal ($TFG \geq 90$ ml/min/1,73m²), disfunção renal leve ($TFG < 90$ e ≥ 60 ml/min/1,73m²), disfunção renal moderada ($TFG < 60$ e ≥ 30 ml/min/1,73m²), e disfunção renal grave ($TFG < 30$ ml/min/1,73m²). Anemia foi diagnosticada pelos critérios da OMS como taxas de hemoglobina < 13g/dl em homens e < 12 g/dl em mulheres.

Definição dos eventos cardiovasculares

A inclusão de pacientes encerrou-se no final do mês de fevereiro do ano 2007. Foi determinado um seguimento mínimo de 60 dias para os últimos participantes incluídos no estudo. Todos foram reavaliados no mês de abril do ano 2007, independentemente da sua data de inclusão, para determinação dos desfechos clínicos nos dois grupos. O seguimento médio foi de $12,4 \pm 8$ meses. Foram considerados desfechos hospitalizações não programadas, visitas à sala de emergência ou morte de origem cardíaca.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como médias e seus respectivos desvios padrões e comparadas pelo teste *t* de Student ou ANOVA. As variáveis categóricas se expressaram sob forma de valores absolutos e percentagem e foram comparadas utilizando-se o teste de Chi-quadrado ou teste exato de Fischer para as amostras com valores esperados menores que cinco. As variáveis que foram estatisticamente significativas na análise univariada foram incluídas na análise multivariada (regressão logística) comparando-se os pacientes com e sem anemia. Foram realizadas análises multivariadas para estabelecer o valor independente das variáveis com os desfechos no seguimento, utilizando-se a análise do modelo de riscos proporcionais de Cox. As variáveis anemia e DR foram incluídas nos modelos multivariados como variáveis categóricas. Considerou-se como DR moderada ou grave presente, $TFG < 60$ ml/min/1,73m². A análise foi realizada pelos programas estatísticos EPIINFO 3.4 e SPSS, versão 11.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Bioética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do nosso hospital, em consoante à declaração de Helsinki, sob o número 17906. Todos os participantes foram informados dos riscos, benefícios do estudo e assinaram termo de consentimento esclarecido.

Resultados

Características basais

De um total de 209 pacientes com diagnóstico clínico de IC, 90 pacientes (43,1%) eram portadores de ICFER e 119 pacientes (56,9%) de ICFEN. A tabela 1 mostra as

Tabela 1 - Comparação das características basais dos pacientes nos dois grupos

Variáveis	ICFER (n=90)	ICFEN (n=119)	Valor de p
Sexo masculino	52 (57,7%)	40 (33,6%)	0,001
Idade (anos)	60,1 ± 13,22	61,7 ± 13,77	0,38
Classe funcional (NYHA)	2,2 ± 0,7	2,1 ± 0,6	0,88
Infarto do miocárdio prévio	19 (21,1%)	13 (10,9%)	0,06
Hipertensão arterial	64 (71,1%)	98 (82,4%)	0,07
Diabete melito	24 (26,7%)	28 (23,5%)	0,35
Fibrilação atrial permanente	6 (6,7%)	3 (2,5%)	0,26
Obesidade (IMC>30)	19 (21,1%)	42 (35,3%)	0,03
Frequência cardíaca (bpm)	77 ± 15,3	79,4 ± 16,8	0,31
PA sistólica (mmHg)	131,1 ± 25,8	153,5 ± 28,3	<0,001
PA diastólica (mmHg)	81 ± 14,7	88,9 ± 13,5	0,0001
Sódio (mEq/l)	139,4 ± 3,5	140,4 ± 3,1	0,08
Uréia (mg/dl)	47,18 ± 32,34	35,92 ± 14,22	0,001
Creatinina (mg/dl)	1,19 ± 0,59	0,99 ± 0,38	0,004
TFG (mL/min/1,73m ²)	57,6 ± 66,2	94,8 ± 36,6	0,01
Hemoglobina (mg/dl)	13,5 ± 1,59	13,4 ± 1,53	0,58
Colesterol total (mmol/l)	191,1 ± 56,8	209,5 ± 43,5	0,01
Fração de ejeção (%)	42 ± 8,2	59 ± 7,3	<0,001

ICFER - insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEN - insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; IMC - índice de massa corporal; PA - pressão arterial; NYHA - New York Heart Association. TFG - taxa de filtração glomerular.

características basais dos pacientes. Conforme observado, os portadores de ICFER apresentavam maior prevalência de infarto do miocárdio prévio, menores valores de pressão arterial e pior função renal. Os portadores de ICFEN eram em sua maioria mulheres, com maiores níveis de colesterol total e com maior prevalência de obesidade e hipertensão arterial. Não se observaram diferenças significativas quanto a idade nem quanto a níveis de hemoglobina nos dois grupos. A maioria dos pacientes estava em classe funcional I ou II (73%).

Os medicamentos utilizados no momento da inclusão no estudo encontram-se na tabela 2. A maioria das medicações usadas no tratamento da IC foi prescrita mais frequentemente para pacientes com ICFER. Pacientes com ICFEN utilizaram mais diuréticos tiazídicos. Não houve diferença significativa na taxa de prescrição de ácido acetilsalicílico (AAS).

Prevalência de disfunção renal

Qualquer DR (TFG < 90 ml/min/1,73m²) estava presente em 121 (57,9%), enquanto DR moderada ou grave estava presente

Tabela 2 - Principais medicações em uso nos dois grupos no momento da inclusão no estudo

Medicação	ICFER (n=90)	ICFEN (n=119)	Valor de p
IECA/BRA	85 (94,4%)	89 (74,8%)	0,001
Betabloqueadores	71 (78,8%)	58 (48,7%)	<0,0001
Espironolactona	32 (35,5%)	2 (1,6%)	<0,0001
Digoxina	50 (55,6%)	16 (13,4%)	<0,0001
Ácido acetilsalicílico	31 (34,4%)	47 (39,5%)	0,57
Nitrato	22 (24,4%)	10 (8,4%)	0,001
Hidralazina	34 (37,7%)	33 (27,7%)	0,16
Diurético de alça	57 (63,3%)	34 (28,6%)	<0,0001
Diurético tiazídico	17 (18,9%)	52 (43,7%)	0,0001

ICFER - insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEN - insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; IECA - inibidores da enzima de conversão de angiotensina; BRA - bloqueadores de receptor de angiotensina I.

Tabela 3 - Graus de disfunção renal nos dois grupos de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula sMDRD (mL/min/1,73m²)

Função Renal	ICFER (n=90)	ICFEN (n=119)	Valor de p
Normal (TFG > 90)	29 (32,2%)	59 (49,6%)	0,01
Disfunção leve (TFG 90 a 60)	32 (35,5%)	40 (33,6%)	0,48
Disfunção moderada (TFG 30 a 59)	26 (29%)	18 (15,1%)	0,024
Disfunção grave (TFG < 30)	3 (3,3%)	2 (1,7%)	0,7

ICFER - insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEN - insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; sMDRD - Simplified Modified Diet Renal Disease; TFG - taxa de filtração glomerular.

em 23,3% da população como um todo. A classificação dos pacientes nos dois grupos de acordo com a TFG encontra-se na tabela 3. A prevalência de DR moderada ou grave foi duas vezes maior nos pacientes com ICFER quando comparada aos portadores de ICFEN (32,2% versus 16,8%; p=0,01), conforme mostrado na figura 1. No grupo com ICFER, apenas 29 (32,2%) pacientes apresentaram função renal normal contra 59 (49,6%) no grupo com ICFEN (p=0,01). No grupo ICFEN, a distribuição dos valores de creatinina nos estágios II a IV de disfunção diastólica, respectivamente, foi 0,98 ± 0,26, 1,08 ± 0,3 e 1,26 ± 0,32 (p=0,02).

Prevalência de anemia

A prevalência de anemia na população como um todo foi de 20,6%. Não houve diferença significativa na prevalência de anemia nos pacientes com ICFER comparados aos com ICFEN (23,3% versus 18,5%; p=0,34). No grupo ICFEN, a distribuição dos valores de hemoglobina nos estágios II a IV de disfunção diastólica foi 13,8 ± 1,03, 11,7 ± 1,12 e 10,9 ± 1,32 (p=0,04).

Fatores associados à anemia

A tabela 4 compara as características dos pacientes portadores e não portadores de anemia. Os pacientes anêmicos eram predominantemente do sexo masculino, apresentavam pior função renal e utilizavam mais frequentemente diuréticos de alça quando comparados a não anêmicos. Por meio de

Tabela 4 - Comparação entre portadores e não portadores de anemia na população como um todo

Variável	Com anemia (n=43)	Sem anemia (n=166)	Valor de p
Sexo masculino	26 (60,4%)	66 (39,7%)	0,023
Idade (anos)	63 ± 14,3	59,9 ± 13,1	0,08
Classe funcional (NYHA)	2,2 ± 0,9	2,1 ± 0,9	0,31
Infarto do miocárdio prévio	9 (21%)	23 (13,8%)	0,34
Hipertensão arterial	34 (79%)	128 (77,1%)	0,62
Diabete melito	14 (32,5%)	38 (22,9%)	0,26
Fibrilação atrial permanente	2 (4,6%)	7 (4,2%)	0,78
Hipotireoidismo	2 (4,6%)	2 (1,2%)	0,37
IMC (kg/m ²)	27 ± 6,5	28,4 ± 5,5	0,22
Obesidade	11 (25,6%)	50 (30%)	0,45
Frequência cardíaca	77 ± 15,6	78,7 ± 16,5	0,57
PA sistólica (mmHg)	139 ± 26,3	145 ± 30	0,24
PA diastólica (mmHg)	82 ± 14,6	86,5 ± 14,5	0,068
Sódio (mEq/l)	139,6 ± 4	139,8 ± 3,4	0,81
Uréia (g/dl)	47,6 ± 31,5	38,4 ± 22	0,08
Creatinina (g/dl)	1,3 ± 0,5	1 ± 0,45	0,0004
TFG (ml/min/1,73m ²)	65 ± 24,6	99 ± 55,5	0,0003
DR moderada ou grave	19 (44,2%)	30 (18%)	0,0006
Hemoglobina (mg/dl)	11,4 ± 1,03	13,9 ± 1,2	<0,0001
Colesterol total (mmol/l)	179,2 ± 65,2	183,6 ± 74	0,75
Fração de ejeção (%)	52,6 ± 18	54,7 ± 17,8	0,49
ICFER	19 (44,2%)	70 (42%)	0,86
Uso de IECA/BRA	39 (90,7%)	135 (81,3%)	0,21
Uso de betabloqueadores	29 (67,4%)	100 (60,2%)	0,34
Uso de ácido acetilsalicílico	15 (34,8%)	63 (38%)	0,47
Diuréticos de alça	28 (65%)	63 (38%)	0,002
Diuréticos tiazídicos	13 (30,2%)	56 (33,7%)	0,82

BRA - bloqueadores de receptor de angiotensina; DR - disfunção renal; ICFER - insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA - inibidores da enzima conversora de angiotensina; IMC - índice de massa corporal; NYHA - New York Heart Association; PA - pressão arterial; TFG - taxa de filtração glomerular.

análise multivariada, a única variável associada de modo independente à anemia foi a presença de disfunção renal, com razão de chances de 3,89 (intervalo de confiança de 95% = 1,74 a 7,37; p=0,001). A fração de ejeção não se associou à anemia.

Valor prognóstico da DR e da anemia

Sete pacientes (3,7%) morreram por IC descompensada, sendo todos do grupo de ICFER (7,7% versus 0%; p=0,004). A presença de desfechos combinados foi maior no grupo ICFER (34 [36,6%] versus 28 [24,3%]; p=0,037). Em análise univariada, os principais fatores relacionadas aos eventos cardiovasculares foram disfunção renal moderada ou grave, diabete melito, infarto do miocárdio prévio, sexo masculino e a presença de fração de ejeção reduzida. Ao realizar-se a análise de regressão multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox (tabela. 5), observamos que a DR correlacionou-se independentemente com os eventos cardiovasculares (*hazard ratio*) 2,52 [IC 95% = 1,27 a 5,2]; p=0,01), assim como fração de ejeção reduzida (HR=1,6 [IC 95%=1,05 a 2,04], p=0,03). Anemia não foi preditora de eventos, observando-se presença de desfechos em anêmicos versus não anêmicos de 15 (34,8%) versus 47 (28,3%) pacientes, p=0,38. A taxa de eventos de acordo com a presença de DR e anemia é mostrada na figura 2.

Discussão

A relação entre anemia e função renal em pacientes com IC tem sido motivo de várias investigações. Neste estudo, demonstramos que pacientes com ICFER apresentam mais frequentemente disfunção renal que pacientes com ICFEN, embora a prevalência de anemia tenha sido semelhante nas duas populações. Além disso, demonstramos que a DR foi a única variável associada à anemia e foi preditora independente de eventos, a despeito da fração de ejeção. Interessantemente,

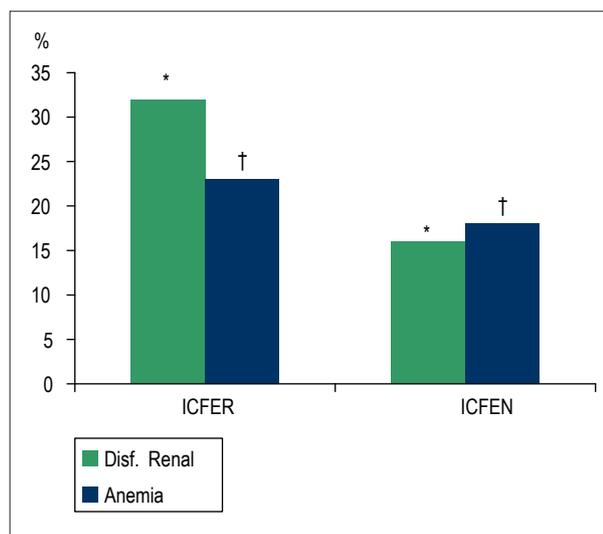


Fig. 1 - Prevalências de anemia e de disfunção renal moderada ou grave nos grupos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER, n=90) e normal (ICFEN, n=119). *p=0,01; †p=0,34.

nos pacientes com ICFEN, observou-se pior função renal e menores níveis de hemoglobina nos estágios mais avançados de disfunção diastólica.

Prevalência da disfunção renal

DR é frequente em pacientes com IC e está associada a pior prognóstico, tanto em pacientes ambulatoriais, quanto em pacientes hospitalizados^{1,16-23}. Graus mais avançados de disfunção são particularmente frequentes em pacientes descompensados. No registro ADHERE²³, em que pacientes hospitalizados por IC descompensada (com FEVE reduzida ou preservada) foram incluídos, 63,3% dos pacientes apresentavam TFG < 60 ml/min/1,73m². Em pacientes ambulatoriais, uma meta-análise mostrou prevalência de qualquer disfunção renal em 51% dos casos e de disfunção moderada ou grave em 10%¹. A prevalência de DR e seus níveis de gravidade em nosso estudo foram próximos aos encontrados nessa meta-análise.

Quando comparamos pacientes com ICFER *versus* ICFEN, encontramos maior prevalência de DR no primeiro grupo. Após estratificação dos pacientes em diferentes estágios de acordo com a TFG, evidenciamos que apenas um terço dos pacientes com ICFER apresentaram função renal normal e 32% apresentaram disfunção renal moderada ou grave, contra 16,8% no grupo ICFEN. Esse fato está de acordo com o observado por outros autores^{9,10,19}.

Vale salientar que apesar de mais prevalente na ICFER, quase 20% dos pacientes com ICFEN apresentaram comprometimento moderado ou grave da função renal, sugerindo que o comprometimento renal na IC envolve mecanismos outros que baixo débito cardíaco e má perfusão renal, típicos de pacientes com ICFER. De fato, sabe-se hoje que o aumento da pressão venosa central, levando a aumento da pressão em veias renais, é um dos mecanismos envolvidos na síndrome cardiorenal e poderia explicar sua gênese em pacientes com ICFEN^{12,24}.

Prevalência da anemia

No presente estudo observamos que 20% dos pacientes apresentaram anemia. A prevalência da anemia na IC tem variado de estudo para estudo. Isso pode ser explicado pelos diferentes critérios diagnósticos e por diferentes contextos clínicos. Em um estudo retrospectivo, em população hospitalar, feito no Brasil, encontrou-se que 45% dos pacientes com IC apresentavam anemia, utilizando-se um corte de 12 g/dl, independentemente do sexo²⁰. Já em outro estudo brasileiro, utilizando-se corte de hemoglobina < 13 g/dl para mulheres e < 12 g/dl para homens, a prevalência de anemia subiu para 62,6%²⁵.

Quando comparamos as prevalências da anemia na ICFER e na ICFEN, não observamos diferença significativa. Outros autores encontraram achados semelhantes. No estudo CHARM²⁶, a prevalência de anemia em pacientes com ICFER e ICFEN, respectivamente, foi de 25% e 27%. Em um estudo brasileiro, em pacientes com IC descompensada, a prevalência da anemia foi até significativamente maior no grupo com ICFEN²⁷. Nossos achados, portanto, confirmam

que a incidência de anemia em pacientes com ICFEN é tão frequente quanto em pacientes com ICFER.

Em análise multivariada, o único fator associado de modo independente à anemia foi a DR. Embora não tenha sido o objetivo deste estudo estabelecer os mecanismos envolvidos na gênese da anemia, esse dado sugere que a DR tem papel importante como causa da anemia em pacientes com IC. No entanto, como a prevalência de DR foi menor em pacientes

Tabela 5 - Variáveis basais e sua relação com eventos cardiovasculares em análise por modelo de riscos proporcionais de Cox. Destacamos em negrito as variáveis significativas

Variável	Hazard Ratio	Intervalo de confiança de 95%	Valor de p
Sexo masculino	1,47	0,93 a 2,32	0,10
Idade	1,02	0,96 a 1,04	0,60
Classe funcional (NYHA)	1,43	0,62 a 3,29	0,36
Infarto do miocárdio prévio	1,36	0,72 a 2,47	0,30
Hipertensão arterial	1,29	0,68 a 2,44	0,43
Diabete melito	1,46	0,91 a 2,38	0,40
Fibrilação atrial permanente	1,30	0,74 a 2,30	0,36
Frequência cardíaca	0,99	0,97 a 1,02	0,86
Pressão arterial sistólica	0,97	0,95 a 1,02	0,24
Sódio sérico	1,01	0,98 a 1,02	0,42
DR moderada ou grave	2,52	1,27 a 5,2	0,01
Anemia	1,23	0,76 a 1,98	0,39
Fração de ejeção reduzida	1,60	1,05 a 2,04	0,03

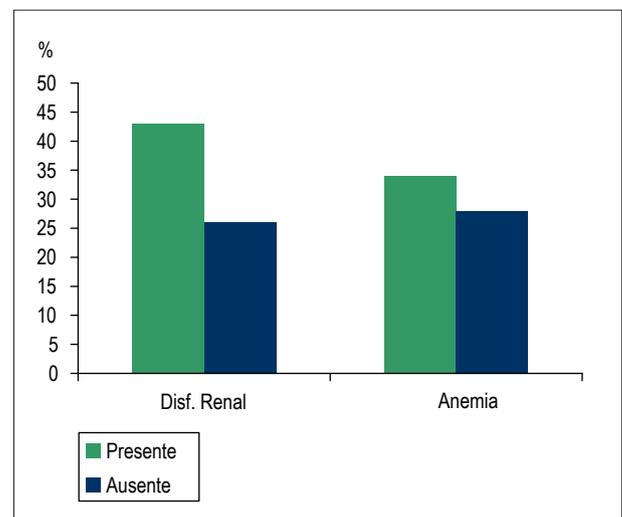


Fig. 2 - Taxa de eventos em pacientes com disfunção renal moderada ou grave (TFG < 60 ml/min/1,73m²) e anemia, na população como um todo (n=209).

com ICFEN, outros mecanismos além da função renal, podem estar envolvidos nesse grupo.

Disfunção renal e anemia como fatores prognósticos

DR em nosso trabalho foi associada independentemente com os eventos cardiovasculares, fato esse bem estabelecido na literatura¹. O impacto prognóstico da DR de acordo com o tipo de disfunção ventricular, no entanto, não está bem estabelecido. Apesar de os pacientes portadores de ICFER serem considerados mais graves, alguns estudos mostram que a DR tem impacto prognóstico também em pacientes com ICFEN. De fato, é descrito que função renal reduzida pode piorar a função diastólica²⁸. No estudo DIG, encontrou-se maior mortalidade relacionada à DR em pacientes com ICFEN quando comparados aos com ICFER¹⁹. Grigorian e cols.¹⁰, entretanto, observaram que o prognóstico da IC foi pior em pacientes com disfunção renal independentemente da fração de ejeção¹⁰. Já Silva e cols.²⁰, em um estudo feito no Brasil, determinaram que a fração de ejeção de VE reduzida e níveis elevados de creatinina estiveram relacionados à maior mortalidade²⁰. Em nosso trabalho, encontramos achados semelhantes, mostrando que DR e fração de ejeção reduzida foram preditores independentes de eventos. Analisando todos esses estudos, concluímos que a função renal tem impacto na evolução da IC, independentemente da FEVE.

Anemia em nosso estudo não foi preditora de eventos, ao contrário do demonstrado por outros autores. No estudo CHARM²⁶, anemia foi preditora de eventos tanto em pacientes com ICFER quanto com ICFEN. Uma explicação para nosso achado pode ter sido a casuística relativamente pequena. De fato, houve maior número de eventos nos pacientes anêmicos (34,8% versus 28,3%), não atingindo, no entanto, significância estatística. Baseado nos dados prognóstico mostrados na literatura, tornou-se atraente a hipótese de tratar a anemia em pacientes com IC. É descrito que sua correção em pacientes renais crônicos retarda a piora da função renal²⁹. Em pacientes com IC, dados iniciais foram animadores, mostrando que a correção da anemia melhorou sintomas e capacidade funcional^{20,30}. Um estudo recente, no entanto, não mostrou benefícios no aumento da tolerância ao exercício, embora tenha havido tendência à redução de mortalidade e hospitalizações por IC³¹.

O presente trabalho sugere que a função renal tem papel mais importante que a anemia na evolução de pacientes com IC crônica estáveis. Estratégias para preservar função renal são necessárias e têm sido pesquisadas na literatura, tanto em pacientes ambulatoriais quanto hospitalizados³²⁻³⁵, não havendo, no entanto, um consenso sobre o benefício dessas novas drogas ou procedimentos na função renal.

Limitações

Não estudamos outros mecanismos de anemia além da disfunção renal, não sendo possível estabelecer relação causal nem temporal entre anemia e DR. A casuística relativamente pequena pode ter contribuído para erro do tipo II, especialmente no que diz respeito ao valor prognóstico da anemia. A maior proporção de pacientes com ICFEN em relação aos com ICFER no presente estudo não pode ser extrapolada para a população geral com IC, pois deve-se provavelmente a viés de seleção, em razão do maior número de pacientes com ICFEN encaminhados do programa de atenção primária para esse projeto.

Conclusões

A prevalência da disfunção renal foi mais elevada na ICFER quando comparada à ICFEN. Não houve diferença na prevalência de anemia nos dois grupos. A DR foi o único fator associado à anemia nos dois grupos, embora não se possa estabelecer relação de causalidade. A DR e baixa fração de ejeção do VE correlacionaram-se independentemente com os eventos cardiovasculares, independentemente da presença de anemia.

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

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Bolívar F. Saenz-Tello pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, Di Capua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1987-96.
2. de Silva R, Nikitin PN, Witte KKA, Rigby AS, Goode K, Bhamari S, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognostic. *Eur Heart J*. 2006; 27: 569-81.
3. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1780-6.
4. Anand IS, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004; 110: 149-54.
5. Berry C, Norrie J, Hogg K, Brett M, Stevenson K, McMurray JJ. The prevalence, nature and importance of hematologic abnormalities in heart failure. *Am Heart J*. 2006; 151: 1313-21.
6. Androne AS, Kats SD, Lund L, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 226-9.
7. Yildiz A, Cine N, Akkaya V, Sahin S, Ismailoglu V, Turk S, et al. Comparison of the effects of enalapril and losartan on post-transplantation erythrocytosis in

- renal transplant recipients: prospective randomized study. *Transplantation*. 2001; 72: 542-4.
8. Plata R, Cornejo A, Arratia C, Anabaya A, Perna A, Dimitrov BD, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2002; 359: 663-6.
 9. Hillege HL, Nitsh D, Pfeiffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in broad spectrum of patients in heart failure. *Circulation*. 2006; 113: 671-8.
 10. Grigorian L, Varela A, Román A, Pedreira Perez M, Otero IG, Lamela AV, et al. La insuficiencia renal es um factor de riesgo independiente de la mortalidad em pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia com um peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 2: 99-108.
 11. Chae C, Albert C, Robert C. Mild renal insufficiency and risk of congestive heart failure in men and women over 70 years of age. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 682-6.
 12. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavecar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1527-39.
 13. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for anemia in severe, resistant, congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1737-44.
 14. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 955-62.
 15. Abramsom J, Jurkovicz C, Vaccarino V, Weintraub W, McClellan. Chronic kidney disease, anemia and incident stroke in a middle-age, community-based population: the ARIC study. *Kidney Int*. 2003; 64: 610-5.
 16. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Grungor M, Yuksel UC. Anemia and cardiorenal syndrome: a deadly association? *Int J Cardiol*. 2008; 128: 255-6.
 17. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Grady D, Shlipak MG. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44 (8): 1593-600.
 18. Damman K, Navis G, Voors A, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2007; 13: 599-608.
 19. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry CJ, Bakris GL, Zile MR, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 393-8.
 20. Silva RP, Barbosa PH, Kimura OS, Sobrinho CR, Souza Neto JD, Silva FA, et al. Prevalence of anemia and its association with cardiorenal syndrome. *Int J Cardiol*. 2007; 120: 232-6.
 21. Macclellan W, Flanders D, Langston R, Jurkovicz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 1928-36.
 22. Luthi J, Flanders W, Burnier M, Burnand B, McClellan W. Anemia and chronic kidney disease are associated with poor outcomes in heart failure patients. *BMC Nephrol*. 2006; 6: 2-28.
 23. Heywood JT, Fonarow GC, Constanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007; 13: 422-30.
 24. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1268-74.
 25. Sales ALF, Villacorta H, Reis L, Mesquita ET. Anemia as a prognostic factor in a population hospitalized due to decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 84: 237-40.
 26. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, Mc Murray JJ, Lang CC, Roger SD, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure. Results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2006; 113 (7): 986-94.
 27. Latado AL, Passos LCS, Darzé ES, Lopes AA. Comparison of the effects of anemia on in-hospital mortality in patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 1631-4.
 28. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, Wichter T, Scheld HH, Breithardt G, et al. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure: impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. *Int J Cardiol*. 2007; 178: 375-80.
 29. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2004; 66 (2): 753-60.
 30. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 294-9.
 31. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. on behalf of the Study of Anemia on Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) Group. Randomized double blind trial of darbopoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation*. 2008; 117: 526-35.
 32. Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 287: 1531-40.
 33. Ghiorghiade M, Konstan MA, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA*. 2007; 297: 1332-43.
 34. Konstan MA, Ghiorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007; 297: 1319-31.
 35. Constanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerling JR, et al. for the UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 675-83.