

Artigo Original

Anemia Como Fator Prognóstico em uma População Hospitalizada por Insuficiência Cardíaca Descompensada

Anemia as a Prognostic Factor in a Population Hospitalized due to Decompensated Heart Failure

Ana Luíza F. Sales, Humberto Villacorta, Leandro Reis, Evandro Tinoco Mesquita
Niterói, Rio de Janeiro, RJ

Objetivo

Estudar a prevalência e o valor prognóstico da anemia em uma população hospitalizada por insuficiência cardíaca descompensada.

Métodos

De julho a setembro de 2001, 204 pacientes foram incluídos em um registro hospitalar multicêntrico de insuficiência cardíaca (Estudo EPICA-Niterói). Os 142 que tinham dados sobre hematócrito e hemoglobina coletados na admissão hospitalar compuseram esta análise retrospectiva. A idade média foi de $69,5 \pm 13,3$ anos e 72 (50,7%) eram do sexo masculino. Considerou-se como anemia uma hemoglobina $< 13,5$ g/dL para os homens e < 12 g/dL para as mulheres. Avaliou-se através de análise uni e multivariada por regressão logística a relação da anemia com a mortalidade hospitalar.

Resultados

Anemia foi observada em 89 (62,6%) pacientes, sendo 52 (58%) homens e 37 (42%) mulheres. A mortalidade foi de 16,8% nos pacientes anêmicos contra 8% nos não anêmicos ($p=0,11$). Em ambos os sexos, as taxas de mortalidade nos anêmicos e não anêmicos foram, respectivamente, 19,2% vs 0% ($p=0,034$) e 13,5% vs 12,2% ($p=0,86$). Através de análise multivariada, as variáveis que se relacionaram de modo independente com a mortalidade hospitalar foram, hiponatremia (RR=7,0, intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 6,1 a 8,7, $p=0,0001$), anemia (RR=3,1, IC 95%=2,4 a 4,3, $p=0,024$) e presença de classe funcional IV da NYHA (RR=1,9, IC 95%=1,3 a 2,6, $p=0,04$).

Conclusão

Na população estudada com insuficiência cardíaca descompensada, a presença de anemia foi um marcador independente de mortalidade hospitalar. A mortalidade no grupo com anemia foi significativamente alta nos homens.

Palavras-chave

insuficiência cardíaca, anemia, prognóstico

Objective

To study the prevalence and prognostic value of anemia in a population hospitalized due to decompensated heart failure.

Methods

From July to September, 2001, 204 patients were included in a multicenter hospital registry of heart failure (EPICA Study – Niterói). This retrospective analysis comprised 142 patients with data about hematocrit and hemoglobin levels collected on hospital admission. The mean age was 69.5 ± 13.3 years, and 72 (50.7%) patients were men. Hemoglobin levels < 13.5 g/dL for men and < 12 g/dL for women were considered anemia. The relation between anemia and in-hospital mortality was assessed through univariate and multivariate analysis with logistic regression.

Results

Anemia was observed in 89 (62.6%) patients, 52 (58%) men and 37 (42%) women. Mortality in anemic patients was 16.8% and, in nonanemic, it was 8% ($P=0.11$). In both sexes, the mortality rates in anemic and nonanemic patients were, respectively, 19.2% vs 0% ($P=0.034$) and 13.5% vs 12.2% ($P=0.86$). Through multivariate analysis, the following variables were found to be independently related to in-hospital mortality: hyponatremia [RR=7.0; 95% confidence interval (95% CI)=6.1 to 8.7; $P=0.0001$], anemia (RR=3.1, 95% CI=2.4 to 4.3; $P=0.024$), and presence of NYHA functional class IV (RR=1.9; 95% CI=1.3 to 2.6; $P=0.04$).

Conclusion

In the population studied with decompensated heart failure, the presence of anemia was an independent marker of in-hospital mortality. Mortality in the group with anemia was significantly high among men.

Key words

heart failure, anemia, prognosis

Pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente após uma internação hospitalar, apresentam prognóstico ruim¹⁻³. Muitos fatores prognósticos foram descritos na tentativa de identificar os de maior risco e como melhor alocar os recursos. Recentemente, demonstrou-se que pacientes com insuficiência cardíaca, frequentemente, apresentam anemia, sendo que a prevalência aumenta com a gravidade da doença^{4,5}. Além disso, alguns autores têm observado relação entre anemia e mortalidade nos doentes com insuficiência cardíaca⁴⁻⁷. O reconhecimento desses pacientes é importante, pois, além de identificar indivíduos de risco, abre uma oportunidade de se tentar influenciar na evolução, através da correção da anemia.

O nosso objetivo foi determinar a prevalência e estabelecer o valor prognóstico da presença de anemia em uma população hospitalizada por descompensação da insuficiência cardíaca.

Métodos

De julho a setembro de 2001, 204 pacientes foram incluídos em um registro multicêntrico de pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca (Estudo EPICA-Niterói). Dez hospitais participaram deste estudo, sendo 4 públicos e 6 privados. O diagnóstico da insuficiência cardíaca foi definido de acordo com os critérios de Boston. Como a fração de ejeção não foi considerada critério de inclusão, os pacientes com insuficiência cardíaca e função sistólica preservada também foram incluídos. Do total de pacientes, 142 apresentavam dados sobre hematócrito e hemoglobina coletados no momento da admissão hospitalar e foram incluídos nesta análise retrospectiva. A média de idade foi de $69,5 \pm 13,3$ anos e 72 (50,7%) eram do sexo masculino. Todos estavam em classe funcional III ou IV da New York Heart Association (NYHA). O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética de nosso hospital e os pacientes assinaram termo de consentimento pós-informado.

O diagnóstico de anemia foi estabelecido de acordo com os critérios do Center for Disease Control and Prevention (CDC), considerando-se um valor de hemoglobina sérica $< 13,5$ g/dL para os homens e < 12 g/dL para as mulheres.

Os dados obtidos foram apresentados como média e respectivos desvios padrões. Para comparação de proporções foi utilizado o teste de qui-quadrado (χ^2) ou o teste exato de Fisher, quando o teste de qui-quadrado não pôde ser utilizado. A comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos foi analisada pelo teste t de Student para amostras independentes ou pelo teste de Mann-Whitney (teste não-paramétrico). Foi realizada análise multivariada através de regressão logística para avaliar a influência simultânea das variáveis sobre a mortalidade hospitalar, sendo incluídos aquelas variáveis com $p < 0,10$ na análise univariada. Os fatores analisados, como variáveis independentes neste modelo, foram idade, sexo, classe funcional, presença de disfunção sistólica, creatinina sérica, presença de hiponatremia, presença de anemia, uso prévio de ácido acetilsalicílico e uso de inibidor da enzima de conversão da angiotensina. O nível de significância utilizado foi de 5% e a análise foi feita através do pacote estatístico SPSS, versão 6.0.

Resultados

As características basais dos pacientes encontram-se na tabela I. Anemia foi observada em 89 (62,6%) pacientes, sendo 52 (58%)

no sexo masculino e 37 (42%) no sexo feminino. A mortalidade foi de 16,8% nos pacientes anêmicos contra 8% nos não anêmicos ($p=0,11$). No sexo masculino, a mortalidade hospitalar foi significativamente maior nos anêmicos que nos não anêmicos, respectivamente, 19,2% vs 0% ($p=0,034$). No sexo feminino, não houve diferença significativa de mortalidade entre anêmicos e não anêmicos (13,5% vs 12,2%, $p=0,86$) (fig. 1). Não houve diferença significativa de mortalidade entre o grupo analisado e os 62 pacientes que foram excluídos da análise por não apresentarem dados sobre hematócrito e hemoglobina (13% vs 11%, $p=0,38$). As características dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes encontram-se na tabela II.

Não houve diferença significativa entre o grupo de anêmicos e não anêmicos em relação ao uso de ácido acetilsalicílico, uso de inibidores de enzima de conversão, creatinina sérica e sódio sérico.

A análise de regressão logística mostrou que as variáveis que se relacionaram de modo independente com a mortalidade hospitalar foram, hiponatremia (RR=7,0, intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 6,1 a 8,7, $p=0,0001$), anemia (RR=3,1, IC 95%=2,4 a 4,3, $p=0,024$) e presença de classe funcional IV da NYHA (RR=1,9, IC 95%=1,3 a 2,6, $p=0,04$). (tab.III).

Discussão

A anemia é uma comorbidade cuja importância prognóstica é bem reconhecida em uma série de doenças cardiovasculares, inclusive no infarto agudo do miocárdio. Na insuficiência cardíaca, somente recentemente, vem ganhando atenção e sua prevalência

Variáveis	n (%)
Idade (anos)	$69,5 \pm 13,3$
Sexo masculino	72 (50,7%)
Classe funcional da NYHA	$3,7 \pm 0,8$
Etiologia isquêmica	88 (62%)
Creatinina sérica (mg/dL)	$1,3 \pm 0,6$
Sódio sérico (mEq/L)	$135,3 \pm 4,2$
Hemoglobina (g/dL)	$12,1 \pm 1,6$
Disfunção sistólica	110 (77,5%)
Uso de ácido acetil salicilico	66 (46,4%)
Uso de IECA	101 (71%)

IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

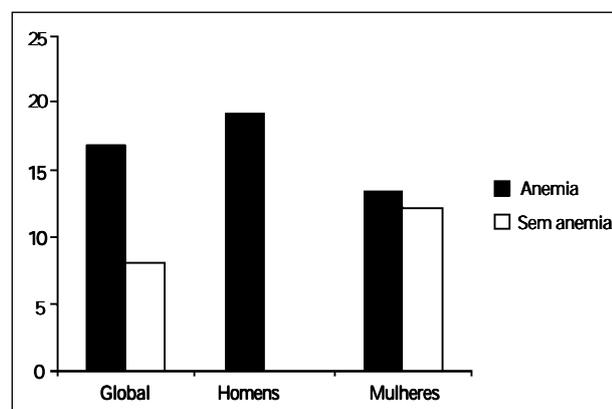


Fig. 1 - Mortalidade hospitalar em pacientes anêmicos e não anêmicos na população como um todo e de acordo com o sexo.



Variáveis	Sobreviventes n=123	Não sobreviventes n=19	Valor de p
Idade (anos)	66,5±13,2	71±14,2	0,11
Sexo masculino	62 (50,4%)	10 (52,6%)	0,85
CF IV (NYHA)	79,6%	94,7%	0,02
Etiologia isquêmica	76 (61,7%)	12 (63,1%)	0,58
Creatinina sérica (mg/dL)	1,4±0,7	1,3±0,6	0,22
Sódio sérico (mEq/L)	136±42	130±38	0,01
Hemoglobina (g/dL)	12,8±1,3	11,6±1,4	0,06
Disfunção sistólica	95(77,2%)	15 (79%)	0,54
Uso de AAS	57 (46,3)	9 (47,3%)	0,87
Uso de IECA	88 (71,5%)	13 (68,4%)	0,68

AAS - ácido acetilsalicílico; IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina; CF IV (NYHA) - classe funcional IV da New York Heart Association.

Variável	Coefficiente beta	Erro padrão	Valor de p
Hiponatremia	4,5793	1,1596	0,0001
Anemia	2,5743	1,1479	0,024
CF IV (NYHA)	2,2167	1,1206	0,047

CF IV (NYHA) - classe funcional IV da NYHA.

varia de 16% a 48%, dependendo da idade dos pacientes estudados, gravidade da doença e critérios de anemia utilizados. Em nosso estudo, encontramos uma alta prevalência (63%), fato justificado pelo predomínio de pacientes idosos com insuficiência cardíaca avançada, embora possa estar superestimada pelas próprias limitações de um estudo retrospectivo.

Dados da literatura também sugerem que, além de freqüente, a anemia esteja relacionada ao prognóstico. Em um estudo onde 1.061 pacientes foram incluídos, a mortalidade para faixas de hemoglobina < 12,3 g/dL, entre 12,3 e 13,6 g/dL, entre 13,7 e 14,8 g/dL e > 14,8 g/dL foram, respectivamente 44,4%, 36,1%, 28,6% e 25,6%⁵. Em nosso trabalho, a anemia foi preditora independente de mortalidade. Na análise univariada, observou-se maior mortalidade em homens com anemia do que naqueles sem anemia. Interessantemente, nas mulheres não foi observada nenhuma diferença de mortalidade. Esta questão em relação ao sexo precisa ser investigada em estudos posteriores. No entanto, pelo menos um outro autor encontrou essa relação previamente. Em um estudo populacional canadense, onde foram avaliados 791 pacientes recentemente hospitalizados por insuficiência cardíaca de recente começo, a anemia foi preditora de eventos no sexo masculino, mas não no feminino⁸. Curiosamente, esse autor, que utilizou, como nós, os critérios do CDC para o diagnóstico da anemia, encontrou prevalências de anemia mais elevadas nos homens, semelhante ao observado em nosso estudo (45% na população geral, 50% nos homens e 40% nas mulheres). Portanto, da mesma forma como existem critérios diferentes para o diagnóstico da anemia, de acordo com o sexo, é possível que o efeito da anemia sobre a mortalidade também seja diferente, dependendo do sexo.

Nossa casuística incluiu não apenas pacientes com disfunção sistólica, mas também aqueles com função sistólica preservada (22,5%). Os resultados da análise multivariada em nosso estudo sugerem que a anemia influencia o prognóstico, independentemente, do tipo de disfunção ventricular.

Ainda não se sabe se existe uma relação de causa e efeito entre a presença de anemia e o mau prognóstico ou se ela é apenas um epifenômeno, decorrente da própria gravidade da insuficiência cardíaca e de suas complicações o que parece pouco provável, já que a anemia tem se mostrado preditora de eventos de modo independente. Em estudo com pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional III e IV, a taxa de hemoglobina foi um importante fator prognóstico, independentemente, da pressão de capilar pulmonar, índice de massa corporal, albumina sérica e creatinina sérica⁵. Em outros dois estudos, a anemia foi preditora de mortalidade independentemente da creatinina sérica^{6,9}. Em nosso estudo, a anemia se manteve como preditora de eventos, independentemente, da idade, creatinina e sódio séricos, presença de disfunção sistólica e uso prévio de ácido acetilsalicílico ou inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Analisando estas informações como um todo, chega-se à conclusão de que a anemia possa ter uma relação de causa e efeito com o prognóstico.

A causa da anemia na insuficiência cardíaca parece ser multifatorial. Diversos mecanismos tem sido propostos, entre eles a presença de alteração da função renal decorrente da sua gravidade e agravada pelo uso de diuréticos, o uso de ácido acetilsalicílico, a inibição da produção de eritropoetina pela inibidor da enzima de conversão da angiotensina e hemodiluição. Uma outra possível causa que vem ganhando destaque, é a supressão de eritropoetina e da eritropoese por citocinas inflamatórias, as quais estão aumentadas na insuficiência cardíaca.

Nosso estudo apresenta importante implicação clínica. Sendo a anemia um fator prognóstico independente, abre-se a oportunidade de influenciá-la em sua evolução através de sua correção. Alguns estudos com número limitado de pacientes têm demonstrado que a correção da anemia com eritropoetina e ferro intravenoso melhorou a classe funcional, reduziu as hospitalizações e aumentou a fração de ejeção^{10,11}. Em outro estudo, o tratamento com eritropoetina melhorou a capacidade funcional dos pacientes com insuficiência cardíaca e anemia¹². Um estudo multicêntrico prospectivo, randomizado, duplo-cego, está em andamento (STAMINA-HeFT) e vai avaliar o impacto da darbepoetina alfa na tolerância ao esforço em pacientes com insuficiência cardíaca e anemia.

Importante limitação de nosso trabalho merece comentário, uma vez tratar-se de estudo retrospectivo, limitando o controle de algumas variáveis cujos dados não estavam disponíveis. Não foi possível, portanto, estabelecer os tipos de anemia presente nestes pacientes. Ressaltamos, no entanto, que este trabalho foi desenvolvido utilizando-se um banco de dados onde as informações foram colhidas prospectivamente. Além disso, ele reproduz os mesmos resultados já obtidos por outros autores.

Em conclusão, a presença de anemia foi fator prognóstico, independente de eventos, e essa associação foi importante, particularmente, no sexo masculino.

Referências

1. McAlister FA, Teo KK, Taher M et al. Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 87-94.
2. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596-602.
3. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JE et al. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 60-9.
4. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ et al. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003; 114: 112-9.
5. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in function capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780-6.
6. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll* 2002; 38: 955-62.
7. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
8. Ezekowitz JÁ, McAlister FA, Armstrong PW et al. Anemia is linked to increased mortality in congestive heart failure, but only among men. *Canadian Cardiovascular Congress*. Toronto, Canadá 2003 (abstract).
9. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1928-36.
10. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-44.
11. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1775-80.
12. 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.