

# Anemia: apenas marcador ou preditor independente de mortalidade na insuficiência cardíaca avançada [40]

FÁTIMA SARAIVA, HÉLIA MARTINS, SUSANA COSTA, FÁTIMA FRANCO, LINO GONÇALVES, LUÍS A. PROVIDÊNCIA

Serviço de Cardiologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal  
Clínica Universitária de Cardiologia da FMUC, Coimbra, Portugal

Rev Port Cardiol 2011; 30 (05): 515-535

## RESUMO

*Introdução e Objectivo:* Na actualidade, a insuficiência cardíaca (IC) permanece uma causa major de mortalidade. Portanto, a identificação de novos factores determinantes do prognóstico da IC persiste uma prioridade. Neste âmbito, a anemia, co-morbilidade frequente em doentes com IC e reconhecido factor precipitante de sintomas, tem sido alvo de atenção crescente.

Efectivamente, vários estudos demonstraram já uma associação entre a presença de anemia e o aumento da mortalidade em doentes com IC crónica estável. O impacto prognóstico desta co-morbilidade na sobrevida de doentes com IC avançada permanece mal definido. O nosso objectivo foi avaliar se a anemia, para além de marcador de IC avançada, se assumia também como preditor independente de mortalidade.

*População e Métodos:* Estudo retrospectivo de 391 doentes, internados consecutivamente numa mesma unidade, por IC avançada.

Consideraram-se dois grupos, tendo em conta a presença ou não de anemia na admissão, e compararam-se dados demográficos, clínicos e laboratoriais, terapêutica prévia e à data de alta e prognóstico.

**Anemia: only a marker or an independent predictor of mortality in advanced heart failure?**

## ABSTRACT

*Introduction and Objectives:* Advanced heart failure (HF) remains a major cause of mortality. Identification of new prognostic risk factors is therefore a priority. Anemia, a frequent comorbidity in HF patients and a recognized trigger of symptoms, has recently received considerable attention in this context. Several studies have demonstrated an association between anemia and increased mortality in stable chronic HF patients. However, the prognostic impact of this comorbidity on the survival of advanced HF patients remains unclear. Our aim was to assess whether anemia is not only a marker of advanced HF, but also an independent predictor of mortality.

*Methods:* We performed a retrospective study of 391 consecutive patients admitted to a single advanced HF care unit and divided into two groups according to the presence or absence of anemia at admission. Demographic, clinical, laboratory and

Definiu-se anemia para níveis de hemoglobina (Hb), na admissão, inferiores a 12gr/dL nas mulheres e a 13gr/dL nos homens.

Utilizaram-se os testes de hipóteses mais apropriados e a análise multivariada para identificação de preditores independentes de mortalidade a um ano e no seguimento global. O seguimento mediano foi de 3,2 anos.

**Resultados:** O grupo A - anémicos (n=169; 43,2%) incluiu maior percentagem de idosos ( $61,7 \pm 14,7$  anos *versus*  $58,0 \pm 14,5$  anos,  $p=0,01$ ) e mais casos de IC por miocardiopatia isquémica (40,7% *versus* 28,6%,  $p=0,01$ ), mas menos casos de miocardiopatia dilatada (41,0% *versus* 55,8%;  $p=0,004$ ). Na admissão, o grupo A apresentou valores médios de pressão arterial sistólica ( $110,1 \pm 24,8$ mmHg *versus*  $115,2 \pm 22,0$ mmHg;  $p=0,03$ ) mais baixos, mas PCR ( $1,90 \pm 3,6$ gr/dL *versus*  $1,19 \pm 2,6$ gr/dL;  $p=0,004$ ) e creatinina ( $1,50 \pm 0,9$ mg/dL *versus*  $1,20 \pm 0,5$ mg/dL;  $p < 0,001$ ) significativamente mais elevados. O género, a prevalência dos diferentes factores de risco cardiovasculares, a medicação prévia e a fracção de ejeção ventricular esquerda não demonstraram diferenças significativas entre os grupos. No momento da alta, os anémicos receberam menos digoxina (71,1% *versus* 81,8%;  $p=0,03$ ). As taxas de mortalidade aos 3 meses (13,6% *versus* 6,7%;  $p=0,05$ ), a um ano (22,9% *versus* 11%;  $p=0,006$ ) e no *follow-up* (39,8% *versus* 23,8%;  $p=0,002$ ) foram significativamente superiores para o grupo A. A análise multivariada demonstrou que anemia constituía um preditor independente da mortalidade a um ano ( $p=0,035$ ) e no seguimento global ( $p=0,014$ ). Dentro do grupo A constatou-se também uma relação linear entre níveis de hemoglobina e mortalidade por IC.

**Conclusões:** Na nossa população, a anemia foi uma co-morbilidade comum e exerceu um impacto negativo e independente na mortalidade a longo prazo. A sua correcção poder-se-á associar a uma melhoria do prognóstico destes doentes.

**Palavras-Chave:**

Insuficiência Cardíaca Avançada; Anemia; Mortalidade.

therapeutic data were compared between the groups. Anemia was defined as hemoglobin at admission of  $<12$  g/dl for women and  $<13$  g/dl for men. Appropriate statistical tests and multivariate analysis were used to identify independent predictors of one-year and overall mortality. Median follow-up was 3.2 years.

**Results:** Group A, anemic patients (n=169, 43.2%), were older ( $61.7 \pm 14.7$  vs.  $58.0 \pm 14.5$  years,  $p=0.01$ ) and included a higher number of patients with ischemic cardiomyopathy (40.7% vs. 28.6%,  $p=0.01$ ), but fewer with dilated cardiomyopathy (41.0% vs. 55.8%,  $p=0.004$ ). At admission, group A had lower systolic blood pressure ( $110.1 \pm 24.8$  mmHg vs.  $115.2 \pm 22.0$  mmHg,  $p=0.03$ ) and higher mean C-reactive protein ( $1.90 \pm 3.6$  mg/dl vs.  $1.19 \pm 2.6$  mg/dl,  $p=0.004$ ) and creatinine ( $1.50 \pm 0.9$  mg/dl vs.  $1.20 \pm 0.5$  mg/dl,  $p < 0.001$ ). Gender, prevalence of cardiovascular risk factors, previous medication and left ventricular ejection fraction were not statistically different between the groups. At discharge, fewer anemic patients received digoxin (71.1% vs. 81.8%,  $p=0.03$ ). Mortality rates at 3 months (13.6% vs. 6.7%,  $p=0.05$ ), one year (22.9% vs. 11%,  $p=0.006$ ) and during follow-up (39.8% vs. 23.8%,  $p=0.002$ ) were significantly higher in Group A. Multivariate analysis demonstrated that anemia was an independent predictor of mortality at one year ( $p=0.035$ ) and during median follow-up ( $p=0.014$ ). In the anemic group a linear relationship between hemoglobin levels and mortality was also detected.

**Conclusions:** In our population, anemia was a frequent comorbidity and had an independent and negative impact on long-term mortality. Its correction could improve outcomes in advanced HF patients.

**Key words:**

Advanced heart failure; Anemia; Mortality

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) deve ser encarada no momento actual como um verdadeiro problema de saúde pública, pois afecta cerca de 23 milhões de pessoas em todo o mundo<sup>(1)</sup>, representa 5% de todas as admissões hospitalares médicas e é responsável por 2% da despesa global no âmbito da Saúde<sup>(2)</sup>. A introdução de medidas médico-cirúrgicas, com comprovado benefício na redução da mortalidade, bem como o envelhecimento progressivo da população global, são as principais causas apontadas para a crescente incidência desta síndrome. Na Europa estima-se que 2% da população adulta e 6 a 10% dos indivíduos com mais de 65 anos apresentem IC<sup>(2)</sup>.

Dados epidemiológicos demonstram ainda uma redução global da taxa de mortalidade desde os anos 50, estimada em 12% por década<sup>(3)</sup>. Esta é provavelmente resultado da maior precocidade no diagnóstico e das inovações terapêuticas verificadas nos últimos anos. Ainda assim, o prognóstico da IC permanece sombrio, sendo esta apontada, na actualidade, como causa *major* de mortalidade e morbilidade. A elevada taxa de mortalidade (30 a 40% no final de um ano e 60 a 70% aos 5 anos)<sup>(4)</sup>, considerada superior à de muitas neoplasias<sup>(1)</sup>, a perda significativa na qualidade de vida que associa, tida como superior à de outras doenças crónicas, e o elevado número de reinternamentos que comporta (30 a 60% após três a seis meses da primeira alta hospitalar)<sup>(5)</sup> comprovam isso mesmo. Portanto, a melhor definição do perfil de risco do doente com IC permanece uma prioridade e assume carácter urgente.

Nos últimos anos, a demonstração da associação frequente entre IC e diversas co-morbilidades (insuficiência renal crónica, diabetes *mellitus*, distúrbios do sono, disfunção tiroideia, etc.) tem possibilitado a descoberta de novos potenciais alvos terapêuticos. A anemia, apesar de frequentemente encontrada em doentes com IC, só recentemente foi alvo de maior atenção por parte da comunidade científica. Na verdade, a associação entre valores baixos de hemoglobina e o agravamento dos sintomas de

## INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a major public health problem, affecting nearly 23 million people worldwide<sup>(1)</sup>, and accounts for 5% of all medical hospital admissions and 2% of global health spending<sup>(2)</sup>. Advances in medical and surgical treatment with proven benefit in reducing mortality, and the ageing of populations, are considered to be the main causes of the increasing incidence of this syndrome. In Europe, it is estimated that 2% of the adult population and 6-10% of those aged over 65 have HF<sup>(2)</sup>.

Epidemiological studies show an overall reduction in mortality from HF of around 12% per decade since the 1950s<sup>(3)</sup>, probably the result of earlier diagnosis and therapeutic innovations in recent years. Even so, prognosis in HF remains poor and the condition is a major cause of mortality and morbidity, as shown by mortality of 30-40% at one year and 60-70% at five years (higher than many cancers<sup>(1)</sup>), the significant deterioration in quality of life (worse than in other chronic diseases), and the high rate of rehospitalization (30-60% within three to six months of first hospital discharge)<sup>(5)</sup>. It is therefore an urgent priority to improve determination of the risk profile of HF patients.

In recent years, evidence that HF is frequently associated with a range of comorbidities, including chronic renal failure, diabetes, sleep disorders and thyroid dysfunction, has pointed to potential new therapeutic targets. Anemia, despite often being found in HF patients, has only recently attracted the attention of the medical community; although low hemoglobin has long been known to be associated with worsening HF symptoms, greater likelihood of hospitalization and reduced quality of life, it is only in the last decade that its prognostic value has been investigated.

This study aims to determine the overall prevalence of anemia in a population of patients hospitalized for advanced HF, to compare those with and without anemia, and to determine its impact on their prognosis.

IC, aumento do número de hospitalizações e a redução da qualidade de vida é desde há muito conhecida, no entanto, só na última década é que o seu valor prognóstico tem sido debatido.

O seguinte trabalho visa definir a prevalência global de anemia numa população de doentes internados por IC avançada, comparar o grupo dos anémicos com os não anémicos e avaliar o impacto da presença de anemia no prognóstico destes doentes.

## POPULAÇÃO E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo de 391 doentes admitidos consecutivamente numa mesma Unidade de Tratamento de Insuficiência Cardíaca Avançada, por IC avançada, entre Janeiro de 2003 e Dezembro de 2006.

A colheita de dados foi realizada através da consulta do processo único hospitalar, tendo-se obtido informação relativa a: dados demográficos, antecedentes cardiovasculares, terapêutica prévia ao internamento, causas, formas de apresentação e factores precipitantes da IC, parâmetros clínicos, laboratoriais, electrocardiográficos, ecocardiográficos e hemodinâmicos e medicação no momento da alta hospitalar.

A população em estudo foi dividida em dois grupos, grupo A - Anémicos (n=169; 43,2%) e grupo B - Não Anémicos (n=222). A definição de anemia utilizada foi a proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) - hemoglobina (Hb) inferior a 12gr/dL para as mulheres (M) e inferior a 13gr/dL para os homens (H).

O seguimento clínico mediano foi de 3,2 anos e realizado através de contacto telefónico ou presencialmente. Avaliou-se e datou-se a ocorrência de reinternamentos por IC, morte de causa cardiovascular e transplante cardíaco. Por fim, estudou-se a correlação entre mortalidade e a gravidade de anemia, considerando-se para tal quatro grupos: grupo 1 - não anémicos; grupo 2 - doentes com anemia ligeira ( $12 \leq Hb < 13\text{gr/dL}$  para os H e  $11 \leq Hb < 12\text{gr/dL}$  para as M); grupo 3 - anemia moderada (H-  $11 \leq Hb < 12\text{gr/dL}$ ; M-  $10 \leq Hb < 11\text{gr/dL}$ ); grupo 4 - anemia grave (H-  $Hb < 11\text{gr/dL}$ ; M-  $Hb < 10\text{gr/dL}$ ).

## METHODS

We performed a longitudinal, retrospective observational study of 391 consecutive patients admitted to a single advanced HF care unit between January 2003 and December 2006.

Each patient's centralized hospital record was consulted to obtain demographic data and information on cardiovascular history, previous therapy, cause, form of presentation and precipitating factors of HF, clinical, laboratory, electrocardiographic, echocardiographic and hemodynamic data, and medication at discharge.

The study population was divided into two groups: group A – anemic (n=169; 43.2%) and group B – non-anemic (n=222). The World Health Organization (WHO) definition of anemia was used: hemoglobin (Hb) <12 g/dl for women and <13 g/dl for men.

Median follow-up was 3.2 years, through telephone contact or face-to-face interview. The occurrence and date of rehospitalizations for HF, death from cardiovascular cause and heart transplantation were recorded. The correlation between mortality and severity of anemia was analyzed, the latter being classified in four levels: 1 – non-anemic; 2 – mild anemia (12.0-12.9 g/dl Hb for men and 11.0-11.9 g/dl Hb for women); 3 – moderate anemia (11.0-11.9 g/dl Hb for men and 10.0-10.9 g/dl Hb for women); 4 – severe anemia (<11 g/dl Hb for men; <10 g/dl Hb for women).

## Statistical analysis

Continuous variables were presented as means  $\pm$  standard deviation and the Student's t test was used to compare the two groups. Categorical variables were expressed as absolute frequencies and percentages and were analyzed using the chi-square test or Fisher's exact test as appropriate.

Cox logistic regression analysis was applied to identify independent predictors of mortality at one year and during follow-up. Variables to be included in the multivariate analysis were selected by comparing those who died with survivors, in order to identify

## Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas em valores médios  $\pm$  desvio-padrão e utilizado o teste *t* de *student* para análise comparativa dos dois grupos. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e percentagem, tendo sido analisadas através do teste do  $\chi^2$  ou do teste exacto de *Fisher*, quando apropriado.

O modelo de regressão logística de *Cox* foi aplicado para determinação de preditores independentes de mortalidade a um ano e durante o *follow-up*. A selecção de variáveis para inclusão na análise multivariada exigiu, numa primeira fase, a comparação do grupo dos falecidos com o dos sobreviventes e a posterior identificação das variáveis com diferença significativa (*Logrank* <0,20). Dentro destas, apenas foram escolhidas as que eram realmente importantes para prever a ocorrência de morte. Esta selecção foi feita através do método de selecção de variáveis *Stepwise Forward* que faz uso do teste Razão de Verosimilhanças.

A sobrevida cumulativa aos três meses, no final de um ano e durante o seguimento global foi ilustrada através de curvas *Kaplan-Meier* e as diferenças entre elas quantificadas pelo teste *Logrank*.

Para todos os testes estatísticos um valor *p* <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

### Caracterização geral da população

A população em estudo, formada por 391 doentes internados por IC avançada, apresentou uma idade média de  $59,6 \pm 14,7$  anos, com idades mínima e máxima de 11 e 92 anos, respectivamente. Relativamente ao género, verificou-se um claro predomínio de indivíduos do sexo masculino (72,4%) (*Tabela I*). A forma de apresentação mais comum foi a descompensação aguda de IC crónica, observada em 83,9% da população. Apenas 5,9% dos doentes receberam o diagnóstico de IC “de novo” e 9,7% encontravam-se, na admissão, em choque cardiogénico. A causa mais frequentemente iden-

variables with significant differences (log rank <0.02). Of these, only those that were in fact relevant in predicting death were selected by the forward stepwise method using likelihood ratio statistics.

Cumulative survival at 3 months, one year and during follow-up was expressed by Kaplan-Meier curves and the differences between them were quantified by the log rank test.

A value of *p*<0.05 was considered statistically significant for all tests.

## RESULTS

### General population characteristics

The study population had a mean age of  $59.6 \pm 14.7$  years (11-92), and most were male (72.4%) (*Table I*). The most frequent form of presentation was acute decompensation of chronic HF (in 83.9%). Only 5.9% of patients were diagnosed with new onset HF, and on admission 9.7% were in cardiogenic shock. The most common cause of HF was dilated cardiomyopathy (49.3%), followed by ischemic cardiomyopathy (33.9%). Valve disease (9.7%) and hypertensive (5.2%), restrictive (2.1%) and hypertrophic cardiomyopathy (1.0%) were significantly less common. It was not possible to identify an acute cause for decompensation in about half of the cases, while in the others, a third presented acute infection, 18.3% arrhythmia and only 5.0% acute coronary syndrome (ACS) (*Table II*).

Of cardiovascular risk factors, about 40% of the study population had dyslipidemia, a third had a previous diagnosis of type 2 diabetes, 26% were smokers and 10% had suffered stroke (*Table I*).

Prior to admission, 82.5% of the population were taking furosemide, 62.2% angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, 54.9% spironolactone, 46.3% beta-blockers, 45.1% digoxin and only 34.0% were anticoagulated with warfarin (*Table I*).

At admission, most (80.2%) were in NYHA functional class IV and slightly over half (58.7%) were in sinus rhythm. Mean left ventricular ejection fraction (LVEF) by radionu-

Tabela I: Características gerais da população

	População Geral	Anémicos (A)	Não Anémicos (B)	p- Valor
Nº total Doentes	391	169	222	
<b>Dados Demográficos</b>				
Sexo Feminino (%)	108/391 (27,6)	43/169 (25,4)	65/222 (29,3)	0,40
Sexo Masculino (%)	283/391 (72,4)	126/169 (74,6)	157/222 (70,7)	
Idade média (anos)	59,6 ± 14,7	61,7 ± 14,7	58,0 ± 14,5	<b>0,01</b>
<b>FR Cardiovasculares (%)</b>				
Diabetes tipo 2	102/295 (34,6)	51/127 (40,2)	51/168 (30,4)	0,08
Dislipidemia	115/288 (39,9)	52/126 (41,3)	63/162 (38,9)	0,68
Tabagismo	68/263 (25,8)	25/110 (22,7)	43/153 (28,1)	0,33
AVC/AIT	26/260 (10,0)	10/105 (9,5)	16/155 (10,3)	0,83
DAP	33/251 (13,1)	15/101 (14,9)	18/150 (12,0)	0,51
Insuficiência Renal	128/287 (44,6)	79/124 (63,7)	49/163 (30,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Medicação Prévia (%)</b>				
AAS	97/315 (30,8)	46/132 (34,8)	51/183 (27,9)	0,19
Clopidogrel	24/315 (7,6)	12/132 (9,1)	12/183 (6,6)	0,40
Varfarina	107/315 (34,0)	41/132 (31,1)	66/183 (36,1)	0,36
iECAs	196/315 (62,2)	83/132 (62,9)	113/183 (61,7)	0,84
ARAs	42/315 (13,3)	20/132 (15,2)	22/183 (12,0)	0,42
Beta Bloqueantes	146/315 (46,3)	58/132 (43,9)	88/183 (48,1)	0,47
BCC	5/88 (5,7)	3/39 (7,7)	2/49 (4,1)	0,65
Espironolactona	173/315 (54,9)	76/132 (57,6)	97/183 (53,0)	0,42
Furosemida	259/314 (82,5)	114/132 (86,4)	145/182 (79,7)	0,12
Metolazona	15/103 (14,6)	6/45 (13,3)	9/58 (15,5)	0,76
Digoxina	142/315 (45,1)	55/132 (41,7)	87/183 (47,5)	0,30
Amiodarona	88/314 (28,0)	39/131 (29,8)	49/183 (26,8)	0,56
Estatinas	76/315 (24,1)	32/132 (24,2)	44/183 (24,)	0,97
Nitratos	74/315 (23,5)	36/132 (27,3)	38/183 (20,87)	0,18

AAS ácido acetilsalicílico; ARAs antagonistas receptores da angiotensina; AVC/AIT acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório; BCC bloqueadores dos canais de cálcio; DAP doença arterial periférica; FR factores de risco; iECAs inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Table I. General characteristics of the population

	Total population	Anemic (group A)	Non-anemic (group B)	p
Total no. of patients	391	169	222	
<b>Demographic data</b>				
Female (%)	108/391 (27.6)	43/169 (25.4)	65/222 (29.3)	0.40
Male (%)	283/391 (72.4)	126/169 (74.6)	157/222 (70.7)	
Mean age (years)	59.6±14.7	61.7±14.7	58.0±14.5	0.01
<b>Cardiovascular risk factors (%)</b>				
Type 2 diabetes	102/295 (34.6)	51/127 (40.2)	51/168 (30.4)	0.08
Dyslipidemia	115/288 (39.9)	52/126 (41.3)	63/162 (38.9)	0.68
Smoking	68/263 (25.8)	25/110 (22.7)	43/153 (28.1)	0.33
Stroke/TIA	26/260 (10.0)	10/105 (9.5)	16/155 (10.3)	0.83
PAD	33/251 (13.1)	15/101 (14.9)	18/150 (12.0)	0.51
Renal failure	128/287 (44.6)	79/124 (63.7)	49/163 (30.1)	<0.001
<b>Previous medication (%)</b>				
Aspirin	97/315 (30.8)	46/132 (34.8)	51/183 (27.9)	0.19
Clopidogrel	24/315 (7.6)	12/132 (9.1)	12/183 (6.6)	0.40
Warfarin	107/315 (34.0)	41/132 (31.1)	66/183 (36.1)	0.36
ACE inhibitors	196/315 (62.2)	83/132 (62.9)	113/183 (61.7)	0.84
ARBs	42/315 (13.3)	20/132 (15.2)	22/183 (12.0)	0.42
Beta-blockers	146/315 (46.3)	58/132 (43.9)	88/183 (48.1)	0.47
Calcium channel blockers	5/88 (5.7)	3/39 (7.7)	2/49 (4.1)	0.65
Spironolactone	173/315 (54.9)	76/132 (57.6)	97/183 (53.0)	0.42
Furosemide	259/314 (82.5)	114/132 (86.4)	145/182 (79.7)	0.12
Metolazone	15/103 (14.6)	6/45 (13.3)	9/58 (15.5)	0.76
Digoxin	142/315 (45.1)	55/132 (41.7)	87/183 (47.5)	0.30
Amiodarone	88/314 (28.0)	39/131 (29.8)	49/183 (26.8)	0.56
Statins	76/315 (24.1)	32/132 (24.2)	44/183 (24,)	0.97
Nitrates	74/315 (23.5)	36/132 (27.3)	38/183 (20.87)	0.18

ACE: angiotensin-converting enzyme; ARBs: angiotensin receptor blockers; PAD: peripheral arterial disease; TIA: transient ischemic attack

tificada para a IC foi a miocardiopatia dilatada (49,3%), seguida pela etiologia isquémica (33,9%). A doença valvular (9,7%), a miocardiopatia hipertensiva (5,2%), a restritiva (2,1%) e a miocardiopatia hipertrófica (1,0%) foram significativamente mais raras. Relativamente aos factores precipitantes da IC, em cerca de metade dos casos não foi possível identificar uma causa aguda para a descompensação. Nos restantes casos, um terço apresentava uma infecção aguda, 18,3% uma causa disrítica e apenas 5,0% uma síndrome coronária aguda (SCA) (Tabela II).

clide angiography (RNA) and cardiac output determined by the Fick method were  $25.0 \pm 13\%$  and  $3.5 \pm 0.95$  l/min, respectively. Mean Hb was  $12.97 \pm 2.06$  g/dl (5.5-18.8) (Table III). A total of 169 patients (43.2%) had criteria for anemia according to the WHO definition, 61 (15.6%) being diagnosed as having mild anemia, 58 (14.8%) moderate anemia and 50 (12.8%) severe anemia.

At discharge, 98.7% were medicated with furosemide, 86.7% with spironolactone, 81.4% with ACE inhibitors, 77.6% with digoxin and 75.0% with beta-blockers (Table IV).

Tabela II: Formas de apresentação / Causas / Factores Precipitantes de IC

(%)	População Geral	Anémicos (A)	Não Anémicos (B)	p- Valor
<b>Formas Apresentação</b>				
Choque cardiogénico	38/391(9,7)	21/169 (12,4)	17/222 (7,7)	0,12
EAP	18/391 (5,9)	8/121 (6,6)	23/222 (10,4)	0,62
IC Aguda “de novo”	23/391 (5,9)	10/169 (5,9)	13/222 (5,9)	0,98
IC Crónica agudizada	231/308(83,9)	140/169 (82,8)	188/222 (84,7)	0,62
IC direita	14/391 (3,6)	9/169 (5,3)	5/222 (2,3)	0,11
<b>Causas IC</b>				
MC dilatada	189/383 (49,3)	68/166 (41,0)	121/217 (55,8)	<b>0,004</b>
MC isquémica	130/384 (33,9)	68/167 (40,7)	62/217 (28,6)	<b>0,01</b>
MC restritiva	8/382 (2,1)	4/165 (2,4)	4/217 (1,8)	0,73
MC hipertrófica	4/382(1,0)	0/165 (0,0)	4/217 (1,8)	0,14
MC hipertensiva	20/382 (5,2)	8/165 (4,8)	12/217 (5,5)	0,77
Valvulopatias	37/381 (9,7)	22/164 (13,4)	15/217 (6,9)	<b>0,03</b>
<b>Factores Precipitantes</b>				
Arritmia	51/279 (18,3)	21/117 (17,9)	30/162 (18,5)	0,90
Infecção	83/278 (29,8)	42/118 (35,6)	41/160 (25,6)	0,07
SCA	14/278 (5,0)	12/118 (10,2)	2/160 (1,3)	<b>0,001</b>
Má adesão terapêutica	15/278 (5,4)	5/117 (4,3)	10/161 (6,2)	0,48

EAP edema agudo do pulmão; IC insuficiência cardíaca; MC miocardiopatia; SCA síndrome coronária aguda

Table II. Forms of presentation, causes and precipitating factors of heart failure

(%)	Total population	Anemic (group A)	Non-anemic (group B)	p
<b>Forms of presentation</b>				
Cardiogenic shock	38/391(9.7)	21/169 (12.4)	17/222 (7.7)	0.12
Acute pulmonary edema	18/391 (5.9)	8/121 (6.6)	23/222 (10.4)	0.62
New onset acute HF	23/391 (5.9)	10/169 (5.9)	13/222 (5.9)	0.98
Decompensated chronic HF	231/308(83.9)	140/169 (82.8)	188/222 (84.7)	0.62
Right HF	14/391 (3.6)	9/169 (5.3)	5/222 (2.3)	0.11
<b>Causes of HF</b>				
Dilated CM	189/383 (49.3)	68/166 (41.0)	121/217 (55.8)	0.004
Ischemic CM	130/384 (33.9)	68/167 (40.7)	62/217 (28.6)	0.01
Restrictive CM	8/382 (2.1)	4/165 (2.4)	4/217 (1.8)	0.73
Hypertrophic CM	4/382(1.0)	0/165 (0.0)	4/217 (1.8)	0.14
Hypertensive CM	20/382 (5.2)	8/165 (4.8)	12/217 (5.5)	0.77
Valve disease	37/381 (9.7)	22/164 (13.4)	15/217 (6.9)	0.03
<b>Precipitating factors</b>				
Arrhythmia	51/279 (18.3)	21/117 (17.9)	30/162 (18.5)	0.90
Infection	83/278 (29.8)	42/118 (35.6)	41/160 (25.6)	0.07
ACS	14/278 (5.0)	12/118 (10.2)	2/160 (1.3)	0.001
Non-compliance with therapy	15/278 (5.4)	5/117 (4.3)	10/161 (6.2)	0.48

ACS: acute coronary syndrome; CM: cardiomyopathy; HF: heart failure

Atendendo aos factores de risco cardiovasculares, aproximadamente 40% da população apresentava dislipidémia, um terço tinha o diagnóstico prévio de diabetes *mellitus* tipo 2, 26% eram fumadores e 10% já haviam sofrido um acidente cerebrovascular no passado (*Tabela I*).

Previamente ao internamento, 82,5% da população global encontrava-se medicada com furosemida, 62,2% com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA's), 54,9% com espironolactona, 46,3% com beta-bloqueantes (BB), 45,1% com digoxina e apenas 34,0% estavam anticoagulados com varfarina (*Tabela I*).

Na admissão, a maioria (80,2%) encontrava-se em classe funcional NYHA IV e pouco mais de metade da população (58,7%) em ritmo sinusal. Os valores médios da fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE), por angiografia de radionuclídeos (ARN), e do débito cardíaco, determinado pelo método de Fick, foram de  $25,0 \pm 13\%$  e  $3,5 \pm 0,95\text{L}/\text{min}$ , respectivamente. A hemoglobina média foi de  $12,97 \pm 2,06\text{gr}/\text{dL}$ , com um valor mínimo de  $5,5\text{gr}/\text{dL}$  e máximo de  $18,8\text{gr}/\text{dL}$  (*Tabela III*). Um total de 169 doentes (43,2%) apresentava critérios de anemia segundo a OMS, com 61 doentes (15,6%) a receberem o diagnóstico de anemia ligeira, 58 (14,8%) de anemia moderada e 50 (12,8%) anemia grave.

No momento da alta, 98,7% dos doentes foram medicados com furosemida, 86,7% com espironolactona, 81,4% com IECA's, 77,6% com digoxina e 75,0% com BB (*Tabela IV*).

A análise comparativa dos dois grupos revelou maior prevalência de idosos no grupo dos anémicos ( $61,7 \pm 14,7$  anos *versus*  $58,0 \pm 14,5$  anos,  $p=0,01$ ) e ausência de diferença em relação ao género (*Tabela I*).

Atendendo à etiologia da IC, o grupo A (anémicos) reuniu menor número de casos de miocardiopatia dilatada (41,0% *versus* 55,8%;  $p=0,004$ ), mas mais casos de miocardiopatia isquémica (40,7% *versus* 28,6%,  $p=0,01$ ) e de doença valvular (13,4% *versus* 6,9%;  $p=0,03$ ). As SCA, enquanto factores precipitantes da IC, foram também mais comuns no grupo A (10,2% *versus* 1,3%,  $p=0,001$ ). A prevalência das diferentes formas de apresentação da IC

Comparison of the two groups revealed a higher proportion of older patients among those with anemia ( $61.7 \pm 14.7$  vs.  $58.0 \pm 14.5$  years,  $p=0.01$ ), but no difference in gender (*Table I*).

With regard to etiology of HF, there were fewer cases of dilated cardiomyopathy (41.0% vs. 55.8%,  $p=0.004$ ), among anemic patients, but more cases of ischemic cardiomyopathy (40.7% vs. 28.6%,  $p=0.01$ ) and valve disease (13.4% vs. 6.9%,  $p=0.03$ ). ACS was also a more frequent triggering factor of HF in group A (10.2% vs. 1.3%,  $p=0.001$ ). No significant differences were seen in the prevalence of different forms of presentation (*Table II*).

There were also no statistically significant differences in cardiovascular history or previous medication (*Table I*).

At admission, anemic patients presented lower mean systolic ( $110.1 \pm 24.8$  mmHg vs.  $115.2 \pm 22.0$  mmHg,  $p=0.03$ ) and diastolic blood pressure ( $63.5 \pm 15.8$  mmHg vs.  $70.2 \pm 14.9$  mmHg,  $p<0.001$ ), but significantly higher C-reactive protein (CRP) ( $1.90 \pm 3.8$  mg/dl vs.  $1.19 \pm 2.6$  mg/dl,  $p=0.004$ ) and creatinine ( $1.50 \pm 0.90$  mg/dl vs.  $1.20 \pm 0.50$  mg/dl,  $p<0.001$ ) (*Table III*).

There were no significant differences between the groups in the percentage of patients in NYHA class IV or in LVEF measured by echocardiography (Simpson's method) or by RNA. Of the hemodynamic parameters assessed, cardiac output and cardiac index were similar in anemic and non-anemic patients (*Table III*).

Medication at discharge differed only in the lower prescription rate of digoxin in group A (71.1% vs. 81.8%,  $p=0.03$ ) (*Table IV*).

### Prognosis

Mean hospital stay in the total population was  $6 \pm 5$  days, but significantly longer in anemic patients ( $6 \pm 6$  vs.  $5 \pm 5$  days,  $p=0.002$ ) (*Table V*).

Overall in-hospital mortality was 8.7% (34 patients), almost twice as high in group A as in group B, although without statistical significance (11.8% vs. 6.3%,  $p=0.06$ ) (*Table V*).

Three-month mortality was 9.6% in the



não foi estatisticamente diferente entre os grupos (Tabela II).

No que diz respeito aos antecedentes cardiovasculares e à medicação prévia também não foram observadas diferenças significativas (Tabela I).

total population, 13.6% in group A and 6.7% in group B (p=0.05) (Table V and Figure 1). At one year, overall mortality was 16%, and significantly higher in anemic patients (22.9% vs. 11.0%, p=0.006).

Nearly a third of the study population died

Tabela III: Dados clínicos, ecocardiográficos, hemodinâmicos, electrocardiográficos e laboratoriais

	População Geral	Anémicos (A)	Não Anémicos (B)	p- Valor
<b>Dados hemodinâmicos (admissão)</b>				
FC, bpm	87,1 ± 20,5	86,1 ± 18,8	87,8 ± 21,7	0,40
PA Sistólica, mmHg	113,0 ± 23,4	110,1 ± 24,8	115,2 ± 22,0	<b>0,03</b>
PA Diastólica, mmHg	67,3 ± 15,6	63,5 ± 15,8	70,2 ± 14,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>Classe NYHA (%)</b>				
II	1/343 (0,3)	1/149 (0,7)	0/194 (0,0)	
III	67/343 (19,5)	30/149 (20,1)	37/194 (19,1)	0,50
IV	275/343 (80,2)	118/149 (79,2)	157/194 (80,9)	
FEVE (%)	25 ± 13	25 ± 17	24 ± 11	0,47
VO <sub>2</sub> (mL/Kg/min)	16,3 ± 4,6	16,2 ± 4,6	16,4 ± 4,6	0,81
Débito cardíaco (L/min)	3,50 ± 0,95	3,51 ± 0,88	3,43 ± 0,99	0,33
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	1,92 ± 0,52	1,99 ± 0,65	1,90 ± 0,5	0,46
<b>Dados electrocardiográficos (%)</b>				
Ritmo sinusal	216/368 (58,7)	97/155 (62,6)	119/213(55,9)	0,43
Fibrilhação Auricular	114/333 (34,2)	45/142 (31,7)	61/191 (36,1)	0,40
BCRE	114/333 (34,2)	48/142 (33,8)	66/191 (34,6)	0,89
<b>Parâmetros laboratoriais (admissão)</b>				
Sódio (U/L)	136,4 ± 5,5	136,4 ± 5,9	136,4 ± 5,2	1,000
Potássio (U/L)	4,31 ± 0,73	4,33 ± 0,78	4,29 ± 0,69	0,560
Creatinina (mg/dL)	1,30 ± 0,70	1,50 ± 0,90	1,20 ± 0,50	<b>&lt;0,001</b>
Glicose (mg/dL)	115,0 ± 50,8	119,5 ± 49,5	112,0 ± 52	0,650
PCR	1,60 ± 3,45	1,90 ± 3,8	1,19 ± 2,6	<b>0,004</b>
BNP	967,0 ± 1330	1120,0 ± 1717	906,0 ± 1052	0,160
Hemoglobina (g/dL)	12,97 ± 2,06	11,14 ± 1,21	14,36 ± 1,37	<b>&lt;0,001</b>

BNP brain natriuretic peptide; BCRE bloqueio completo do ramo esquerdo; FC frequência cardíaca; FEVE fracção de ejeção ventricular esquerda; PA pressão arterial; PCR protefina C reactiva

Table III. Clinical, echocardiographic, hemodynamic, electrocardiographic and laboratory data

	Total population	Anemic (group A)	Non-anemic (group B)	p
<b>Hemodynamic data (at admission)</b>				
HR, bpm	87.1±20.5	86.1±18.8	87.8±21.7	0.40
Systolic BP, mmHg	113.0±23.4	110.1±24.8	115.2±22.0	<b>0.03</b>
Diastolic BP, mmHg	67.3±15.6	63.5±15.8	70.2±14.9	<b>&lt;0.001</b>
<b>NYHA class (%)</b>				
II	1/343 (0.3)	1/149 (0.7)	0/194 (0.0)	
III	67/343 (19.5)	30/149 (20.1)	37/194 (19.1)	0.50
IV	275/343 (80.2)	118/149 (79.2)	157/194 (80.9)	
LVEF (%)	25±13	25±17	24±11	0.47
VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	16.3±4.6	16.2±4.6	16.4±4.6	0.81
Cardiac output (l/min)	3.50±0.95	3.51±0.88	3.43±0.99	0.33
Cardiac index (l/min/m <sup>2</sup> )	1.92±0.52	1.99±0.65	1.90±0.5	0.46
<b>Electrocardiographic data (%)</b>				
Sinus rhythm	216/368 (58.7)	97/155 (62.6)	119/213(55.9)	0.43
Atrial fibrillation	114/333 (34.2)	45/142 (31.7)	61/191 (36.1)	0.40
LBBB	114/333 (34.2)	48/142 (33.8)	66/191 (34.6)	0.89
<b>Laboratory parameters (at admission)</b>				
Sodium (U/l)	136.4±5.5	136.4±5.9	136.4±5.2	1.000
Potassium (U/l)	4.31±0.73	4.33±0.78	4.29±0.69	0.560
Creatinine (mg/dl)	1.30±0.70	1.50±0.90	1.20±0.50	<b>&lt;0.001</b>
Blood glucose (mg/dl)	115.0±50.8	119.5±49.5	112.0±52	0.650
CRP (mg/dl)	1.60±3.45	1.90±3.8	1.19±2.6	<b>0.004</b>
BNP	967.0±1330	1120.0±1717	906.0±1052	0.160
Hemoglobin (g/dl)	12.97±2.06	11.14±1.21	14.36±1.37	<b>&lt;0.001</b>

BNP: brain natriuretic peptide; BP: blood pressure; CRP: C-reactive protein; HR: heart rate; LBBB: left bundle branch block; LVEF: left ventricular ejection fraction

Tabela IV: Medicação à data de alta

(%)	População Geral	Anémicos (A)	Não Anémicos (B)	p- Valor
AAS	113/309 (36,6)	47/122 (38,5)	66/187 (35,3)	0,56
Clopidogrel	18/307 (5,9)	8/121 (6,6)	10/186 (5,4)	0,65
Varfarina	140/307 (45,6)	50/121 (41,3)	90/186 (48,4)	0,23
β-bloqueantes	231/308(75,0)	86/122 (70,5)	145/186 (78,0)	0,14
iECAs	250/307 (81,4)	99/120 (82,5)	151/187(80,7)	0,70
ARAs	47/305 (15,4)	17/120 (14,2)	30/185 (16,2)	0,63
Espironolactona	267/308 (86,7)	107/122 (87,7)	160/186 (86,0)	0,67
Furosemida	305/308 (98,7)	121/122 (99,2)	184/187 (98,4)	1,00
Metolazona	13/96 (13,5)	6/40 (15,0)	7/56 (12,5)	0,72
Digoxina	239/308(77,6)	86/121 (71,1)	153/187(81,8)	<b>0,03</b>
Amiodarona	156/307 (50,8)	66/122 (54,1)	90/185 (48,6)	0,35
Estatinas	104/307 (33,9)	45/121 (37,2)	59/186 (31,7)	0,32

AAS ácido acetilsalicílico; ARAs antagonistas dos receptores da angiotensina II; iECAs inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Table IV. Medication at discharge

(%)	Total population	Anemic (group A)	Non-anemic (group B)	p
Aspirin	113/309 (36.6)	47/122 (38.5)	66/187 (35.3)	0.56
Clopidogrel	18/307 (5.9)	8/121 (6.6)	10/186 (5.4)	0.65
Warfarin	140/307 (45.6)	50/121 (41.3)	90/186 (48.4)	0.23
Beta-blockers	231/308(75.0)	86/122 (70.5)	145/186 (78.0)	0.14
ACE inhibitors	250/307 (81.4)	99/120 (82.5)	151/187(80.7)	0.70
ARBs	47/305 (15.4)	17/120 (14.2)	30/185 (16.2)	0.63
Spirolactone	267/308 (86.7)	107/122 (87.7)	160/186 (86.0)	0.67
Furosemide	305/308 (98.7)	121/122 (99.2)	184/187 (98.4)	1.00
Metolazone	13/96 (13.5)	6/40 (15.0)	7/56 (12.5)	0.72
Digoxin	239/308(77.6)	86/121 (71.1)	153/187 (81.8)	0.03
Amiodarone	156/307 (50.8)	66/122 (54.1)	90/185 (48.6)	0.35
Statins	104/307 (33.9)	45/121 (37.2)	59/186 (31.7)	0.32

ACE: angiotensin-converting enzyme; ARBs: angiotensin receptor blockers

Tabela V. Prognóstico

(%)	População geral	Anémicos (A)	Não Anémicos (B)	p- Valor
Duração internamento, dias	6 ± 5	6 ± 6	5 ± 5	<b>0,002</b>
Reinternamentos	135/391 (34,5)	60/169 (35,5)	75/222 (33,8)	0,99
<b>Morte</b>				
IH	34/391 (8,7)	20/169 (11,8)	14/222 (6,3)	0,06
3 M	27/282 (9,6)	16/118 (13,6)	11/164 (6,7)	<b>0,05</b>
12 M	45/282 (16,0)	27/118 (22,9)	18/164 (11,0)	<b>0,006</b>
Follow-up	86/282 (30,5)	47/118 (39,8)	39/164 (23,8)	<b>0,002</b>
Morte ou Transplante	142/282 (50,4)	68/118 (57,6)	74/164 (45,1)	<b>0,017</b>
Endpoint combinado	201/282 (71,3)	91/118 (77,1)	110/164 (67,1)	<b>0,031</b>

IH intra-hospitalar; M meses

Table V. Prognosis

(%)	Total population	Anemic (group A)	Non-anemic (group B)	p
Hospital stay, days	6±5	6±6	5±5	<b>0.002</b>
Rehospitalization	135/391 (34.5)	60/169 (35.5)	75/222 (33.8)	0.99
<b>Death</b>				
In-hospital	34/391 (8.7)	20/169 (11.8)	14/222 (6.3)	0.06
3 months	27/282 (9.6)	16/118 (13.6)	11/164 (6.7)	<b>0.05</b>
One year	45/282 (16.0)	27/118 (22.9)	18/164 (11.0)	<b>0.006</b>
Follow-up	86/282 (30.5)	47/118 (39.8)	39/164 (23.8)	<b>0.002</b>
Death or transplantation	142/282 (50.4)	68/118 (57.6)	74/164 (45.1)	<b>0.017</b>
Combined endpoint	201/282 (71.3)	91/118 (77.1)	110/164 (67.1)	<b>0.031</b>

Na admissão, o grupo dos anémicos apresentou valores médios de pressão arterial sistólica ( $110,1 \pm 24,8\text{mmHg}$  versus  $115,2 \pm 22,0\text{mmHg}$ ;  $p=0,03$ ) e diastólica ( $63,5 \pm 15,8\text{mmHg}$  versus  $70,2 \pm 14,9\text{mmHg}$ ;  $p < 0,001$ ) mais baixos, mas PCR ( $1,90 \pm 3,8\text{gr/dL}$  versus  $1,19 \pm 2,6\text{gr/dL}$ ;  $p=0,004$ ) e creatinina ( $1,50 \pm 0,90\text{mg/dL}$  versus  $1,20 \pm 0,50\text{mg/dL}$ ;  $p < 0,001$ ) significativamente mais elevados (Tabela III).

A percentagem de doentes em classe funcional NYHA IV não diferiu entre os dois grupos. A avaliação da FEVE, por ecocardiograma (método de Simpson) e por ARN, também não demonstrou diferença significativa. Os parâmetros hemodinâmicos avaliados, nomeadamente o débito e o índice cardíacos, foram igualmente idênticos para anémicos e não anémicos (Tabela III).

A medicação da alta diferiu apenas pela menor prescrição de digoxina no grupo dos anémicos ( $71,1\%$  versus  $81,8\%$ ;  $p=0,03$ ) (Tabela IV).

### Prognóstico

A duração média de internamento para a população geral foi  $6 \pm 5$  dias. Os internamentos para o grupo dos anémicos foram significativamente mais prolongados ( $6 \pm 6$  versus  $5 \pm 5$  dias,  $p=0,002$ ) (Tabela V).

A mortalidade intra-hospitalar global foi de  $8,7\%$  (34 doentes). Em termos comparativos, embora sem significado estatístico, a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi cerca de duas vezes superior no grupo A ( $11,8\%$  versus  $6,3\%$ ,  $p=0,06$ ) (Tabela V).

A mortalidade aos três meses foi de  $9,6\%$  na população geral,  $13,6\%$  para o grupo A e  $6,7\%$  no grupo B ( $p=0,05$ ). (Tabela V, Figura 1) No final de um ano, a mortalidade global foi de  $16\%$ , mantendo-se significativamente mais elevada para o grupo dos anémicos ( $22,9\%$  versus  $11,0\%$ ;  $p=0,006$ ) (Tabela V, Figura 2).

Durante o follow-up, cerca de um terço da população veio a falecer (86 doentes;  $30,5\%$ ). Dentro do grupo dos anémicos, a taxa de mortalidade foi de  $39,8\%$  comparativamente a  $23,8\%$  dos não anémicos ( $p=0,002$ ) (Tabela V,

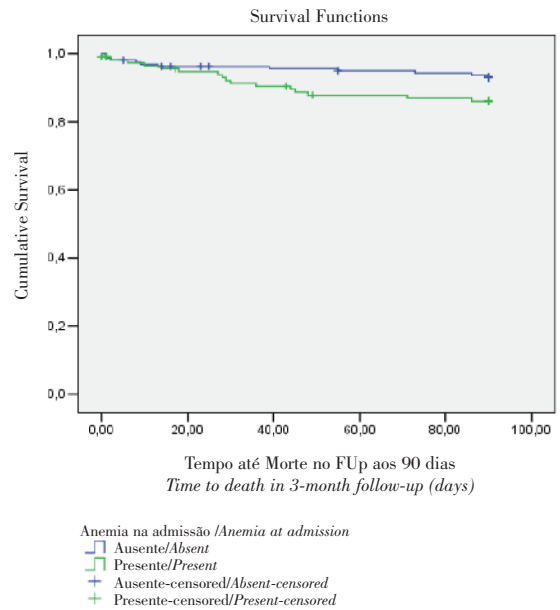


Figura 1. Mortalidade aos 3 meses nos doentes anémicos versus não anémicos

Figure 1. Mortality at 3 months in anemic vs. non-anemic patients

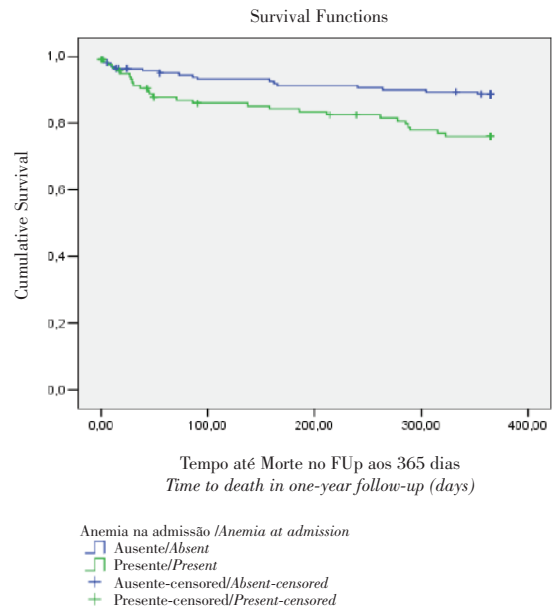


Figura 2. Mortalidade a um ano nos doentes anémicos versus não anémicos

Figure 2. Mortality at one year in anemic vs. non-anemic patients

during follow-up (86 patients;  $30,5\%$ ). In group A, mortality was  $39,8\%$ , compared to  $23,8\%$  in group B ( $p=0,002$ ) (Table V and Figure 3). The proportion of rehospitalizations

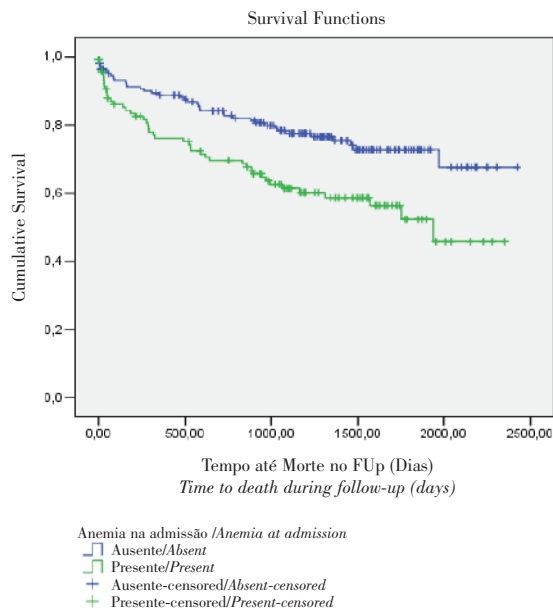


Figura 3. Mortalidade durante o seguimento global nos doentes anémicos versus não anémicos

Figure 3. Mortality during follow-up in anemic vs. non-anemic patients

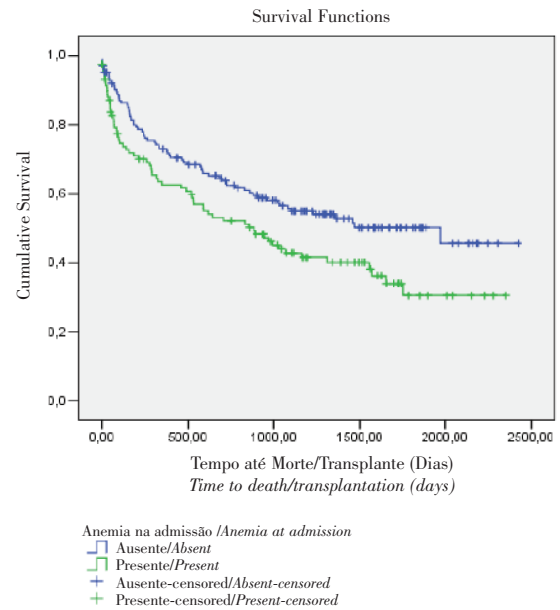


Figura 4. Mortalidade e transplante globais nos doentes anémicos versus não anémicos

Figure 4. Combined mortality and transplantation in anemic vs. non-anemic patients

Figura 3). O número de reinternamentos, no mesmo período, foi de 34,5% e embora tenha sido superior para o grupo A (35,5% versus 33,8%), não se registou diferença significativa (Tabela V). A taxa de mortalidade associada à de transplantação cardíaca foi claramente superior para o grupo dos anémicos (57,6% versus 45,1%;  $p=0,017$ ), bem como o *endpoint* combinado de morte, transplante e reinternamentos (77,1% versus 67,1%;  $p=0,031$ ) (Tabela V, Figuras 4 e 5).

Se tivermos em conta a gravidade da anemia, verificou-se uma relação linear inversa entre os níveis de hemoglobina e a mortalidade aos três meses, no final de um ano e no seguimento global (Tabela VI, Figuras 6 e 7).

A aplicação do modelo de regressão logística identificou três preditores independentes de mortalidade a um ano. A presença de anemia na admissão, a IC direita enquanto forma de apresentação principal da IC e a toma de clopidogrel no momento da alta foram os únicos preditores independentes identificados e todos eles associados a um aumento do risco de morte no final de um ano (Tabela VII). Neste âmbito, a ocorrência de morte foi 2,48 vezes superior nos anémicos versus não anémicos.

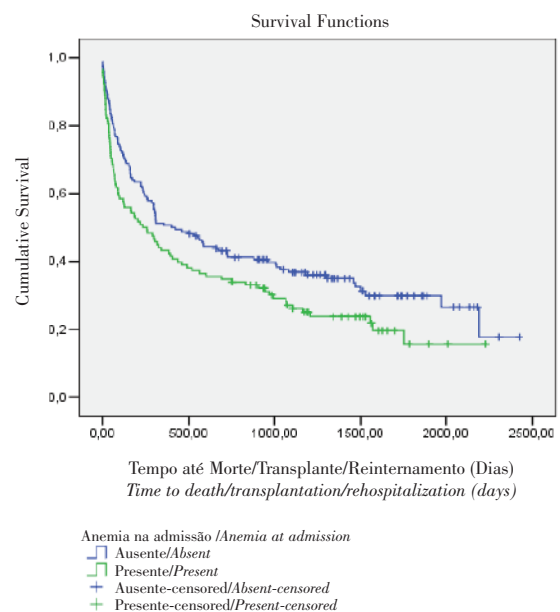


Figura 5. Mortalidade, Transplante e Reinternamentos globais nos doentes anémicos versus não anémicos

Figure 5. Combined mortality, transplantation and rehospitalization in anemic vs. non-anemic patients

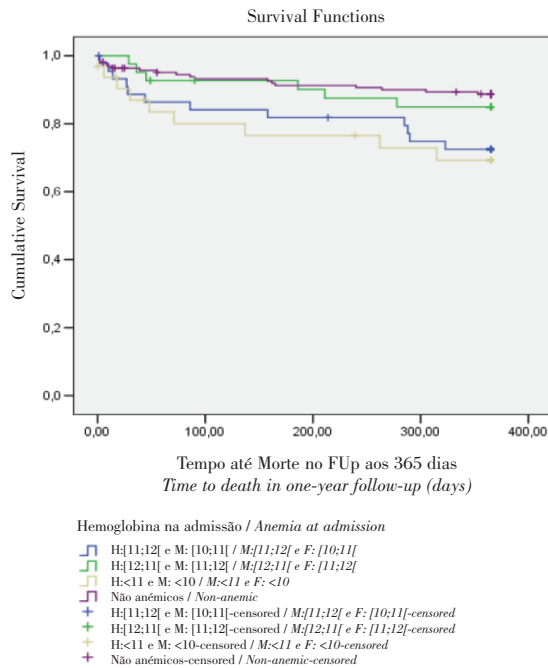


Figura 6. Mortalidade anual e gravidade da anemia

Figure 6. One-year mortality and severity of anemia

Tabela VI. Mortalidade e gravidade da anemia

Morte 3M				Morte 12M	
Grupo	Hemoglobina	Mortalidade	%	Grupo	Mortalidade
Grupo 1	11/164	6,7		Grupo 1	18/164 (11,0)
Grupo 2	3/41	7,3		Grupo 2	6/41 (14,6)
Grupo 3	7/45	15,6		Grupo 3	12/45 (26,7)
Grupo 4	6/32	18,8		Grupo 4	9/32 (28,1)
Morte follow-up					
Grupo 1	39/164	23,8			
Grupo 2	10/41	24,4			
Grupo 3	20/45	44,4			
Grupo 4	17/32	53,1			

M meses

Tabela VII. Preditores independentes de mortalidade a 1 ano

	OR	IC	p
Anemia na admissão	2,476	1,068 - 5,742	<b>0,035</b>
IC direita	6,251	1,797 - 21,737	<b>0,004</b>
Clopidogrel na alta	5,136	1,692 - 15,592	<b>0,004</b>
<b>c statistic (95%) = 0,803</b>			

IC insuficiência cardíaca

Tabela VIII. Preditores independentes de mortalidade no follow-up

	OR	IC	p
Anemia na admissão	2,217	1,172 - 4,192	<b>0,014</b>
Idade	1,055	1,027 - 1,085	<b>&lt;0,001</b>
PCR ≥1,28	2,606	1,122 - 6,054	<b>0,026</b>
BNP na admissão	1,0003	1,0001 - 1,0005	<b>&lt;0,001</b>
<b>c statistic = 0,881</b>			

BNP brain natriuretic peptide; PCR proteína C reactiva

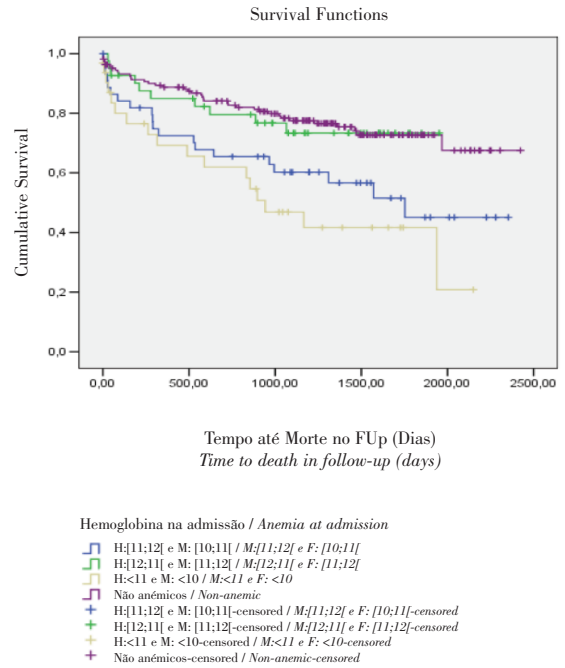


Figura 7. Mortalidade no follow-up e gravidade da anemia

Figure 7. Mortality in follow-up and severity of anemia

Table VI. Mortality and severity of anemia

3-month mortality		12-month mortality	
Level	Hemoglobina	Mortalidade	%
Level 1	11/164	6,7	
Level 2	3/41	7,3	
Level 3	7/45	15,6	
Level 4	6/32	18,8	
Mortality in follow-up			
Level 1	39/164	23,8	
Level 2	10/41	24,4	
Level 3	20/45	44,4	
Level 4	17/32	53,1	

Table VII. Independent predictors of mortality at one year

	OR	CI	p
Anemia at admission	2,476	1,068 - 5,742	<b>0,035</b>
Right heart failure	6,251	1,797 - 21,737	<b>0,004</b>
Clopidogrel at discharge	5,136	1,692 - 15,592	<b>0,004</b>
<b>C statistic (95%) = 0,803</b>			

CI: 95% confidence interval; OR: odds ratio

Table VIII. Independent predictors of mortality during follow-up

	OR	CI	p
Anemia at admission	2,217	1,172 - 4,192	<b>0,014</b>
Age	1,055	1,027 - 1,085	<b>&lt;0,001</b>
CRP ≥1.28 mg/dl	2,606	1,122 - 6,054	<b>0,026</b>
BNP at admission	1,0003	1,0001 - 1,0005	<b>&lt;0,001</b>
<b>C statistic = 0,881</b>			

BNP: brain natriuretic peptide; CI: 95% confidence interval; CRP: C-reactive protein; OR: odds ratio

No *follow-up* global, a anemia foi também preditor independente de mortalidade, conjuntamente com a idade, PCR e BNP na admissão (*Tabela VIII*). A ocorrência de morte, neste período, foi 2,17 vezes superior nos anêmicos *versus* não anêmicos e 2,61 vezes superior nos doentes com  $\text{PCR} \geq 1,28 \text{ mg/dL}$  *versus*  $\text{PCR} < 1,28 \text{ mg/dL}$ . O incremento de apenas um ano na idade e de 1pg/mL no valor do BNP associou-se a um aumento do risco de morte em 5,5% e 0,03%, respectivamente.

## DISCUSSÃO

Ao contrário da maioria dos ensaios clínicos, que obedecem a inúmeros critérios de selecção e tendem a excluir os doentes idosos e com co-morbilidades, a nossa população é composta por todos os doentes internados por IC avançada durante três anos, o que a torna altamente representativa do mundo real.

A análise comparativa com outros estudos revelou uma distribuição idêntica da população para a idade e género, mas uma prevalência de IC de etiologia isquémica inferior<sup>(6)</sup>. Na verdade, a percentagem de insuficientes cardíacos com doença coronária pode ter sido subestimada, pois nem todos dispunham de angiografia. Em comparação com um estudo canadiano<sup>(7)</sup>, a nossa população apresentou menos fumadores, mais doentes com dislipidémia e número idêntico de diabéticos. Relativamente à medicação no momento da alta, a percentagem de doentes que receberam diuréticos de ansa e IECA's foi idêntica à apontada pela maioria dos estudos publicados nesta área. Pelo contrário, a prescrição de BB e espirolactona, fármacos com reconhecido benefício na redução da mortalidade associada à IC, foi claramente superior na nossa população<sup>(8)</sup>.

A análise da caracterização da população geral permitiu-nos ainda concluir que esta correspondia a um grupo de doentes com compromisso severo da FEVE, valores de débito e índice cardíacos extremamente baixos e com múltiplas co-morbilidades. Dentro destas, destacava-se a anemia, por se encontrar presente em aproximadamente metade da população

during follow-up was 34.5%, higher in group A (35.5% vs. 33.8%), but without statistical significance (*Table V*). Combined mortality or heart transplantation was clearly higher in anemic patients (57.6% vs. 45.1%,  $p=0.017$ ), as was the combined endpoint of death, transplantation and rehospitalization (77.1% vs. 67.1%,  $p=0.031$ ) (*Table V, Figures 4 and 5*).

In terms of severity of anemia, there was an inverse linear relation between hemoglobin levels and mortality at 3 months, one year and during follow-up (*Table VI, Figures 6 and 7*).

Logistic regression analysis identified three independent predictors of mortality at one year: anemia at admission, right HF as the main form of presentation, and medication with clopidogrel at discharge (*Table VII*). Mortality was 2.48 times higher in anemic than in non-anemic patients.

Anemia was also an independent predictor of mortality in follow-up, together with age, CRP and BNP at admission (*Table VIII*). Mortality during this period was 2.17 times higher in patients with anemia than in those without and 2.61 times higher in patients with  $\text{CRP} \geq 1.28 \text{ mg/dl}$  than in those with  $\text{CRP} < 1.28 \text{ mg/dl}$ . Furthermore, increases of one year in age and 1 pg/ml in BNP level were associated with increased risk of death of 5.5% and 0.03%, respectively.

## DISCUSSION

Unlike most clinical trials, which usually have numerous selection criteria and tend to exclude elderly patients and those with comorbidities, our study population was composed of all patients admitted for advanced heart failure over a period of three years, which makes it highly representative of real-world situations.

Comparison with other studies shows that our population had a similar distribution of age and gender but a lower prevalence of HF of ischemic etiology<sup>(6)</sup>. However, the proportion of patients with HF due to coronary disease may have been underestimated, since not all underwent angiography. In comparison

(43,2%). Apesar da maioria das séries situar a prevalência da anemia na IC entre os 18% e 20%<sup>(9)</sup>, os resultados são muito variáveis, sendo descritas prevalências desde 5% a 56%<sup>(10)</sup>. No estudo SOLVD<sup>(11)</sup>, por exemplo, a anemia (definida como hematócrito <35%) foi identificada em apenas 4% da população, no *Losartan Heart Failure Survival Study*<sup>(12)</sup> (anemia - Hb <12,5gr/dL) em 16,9% e no estudo OPTIMIZE-HF<sup>(13)</sup> em 51,2% (anemia - Hb <12,1gr/dL). A falta de uniformidade nos critérios de definição de anemia e a heterogeneidade das populações estudadas são as principais razões apontadas para a disparidade dos resultados obtidos. A elevada prevalência de anemia na nossa população pode ser compreendida se tivermos em conta o tipo de definição adoptada, a qual já demonstrou ser mais abrangente que outras, e o facto da maioria dos nossos doentes se encontrar em classe funcional NYHA IV. Na verdade, existe uma relação linear directa entre gravidade da IC e prevalência de anemia<sup>(14)</sup>. *Silverberg* e colaboradores<sup>(15)</sup>, ao estudarem uma população de insuficientes cardíacos crónicos, verificaram que apenas 9% dos doentes em classe I NYHA eram anémicos comparativamente a 79% dos doentes em classe IV. Portanto, não admira que a anemia seja considerada na actualidade um marcador de IC avançada. Neste âmbito importa ainda referir que a Hb média da nossa população (12,97gr/dL) foi inferior à descrita em outros estudos na área da IC (COMET - Hb média de 14,2gr/dL; CHARM - 13,6gr/dL; *EuroHeart Survey* - 13gr/dL)<sup>(16)</sup>.

O grupo dos anémicos, à semelhança dos resultados publicados, incluiu mais idosos<sup>(17)</sup>. Relativamente ao género, embora *Nieminen* e colaboradores<sup>(18)</sup>, baseados nos dados do *EuroHeart Survey*, tenham verificado uma maior prevalência de anemia em doentes de sexo feminino, no nosso estudo não se registaram diferenças significativas. A prevalência superior de anemia na nossa população comparativamente ao estudo acima referido (43,2% versus 14,7%)<sup>(18)</sup> pode ser uma das causas para essa diferença.

O maior número de casos de miocardiopatia isquémica e SCA dentro do grupo dos anémicos demonstra, mais uma vez, que o com-

with a Canadian study<sup>(7)</sup>, our population included fewer smokers, more patients with dyslipidemia and a similar number with diabetes. In terms of medication at discharge, the percentage of patients receiving loop diuretics and ACE inhibitors was similar to that in most studies in this area, but prescription of beta-blockers and spironolactone, both known to reduce mortality in HF, was clearly higher in our population<sup>(8)</sup>.

Analysis of the general characteristics of the population showed them to have severely impaired LVEF, extremely low cardiac output and cardiac index, and multiple comorbidities, particularly anemia, which was present in nearly half the patients (43.2%). In most series of HF patients the prevalence of anemia is between 18% and 20%<sup>(9)</sup>, but the figures vary considerably, ranging from 5% to 56%<sup>(10)</sup>. For example, anemia (defined as hematocrit <35%) was identified in only 4% of the population in the SOLVD study<sup>(11)</sup>; in 16.9% in the *Losartan Heart Failure Survival Study*<sup>(12)</sup> (Hb <12.5 g/dl); and in 51.2% in the *OPTIMIZE-HF study*<sup>(13)</sup> (Hb <12.1 g/dl). Lack of uniformity in the criteria for defining anemia, and the heterogeneity of the populations studied, are the main reasons suggested for such disparities. The high prevalence of anemia in our population may be explained by the definition used, which is broader than others, and the fact that most of our patients were in NYHA class IV, since there is a linear relationship between HF severity and anemia<sup>(14)</sup>. In a study of patients with chronic HF, *Silverberg et al.*<sup>(15)</sup> found that only 9% of those in NYHA class I were anemic, compared to 79% of those in class IV. Such findings are the reason for the current thinking that anemia is a marker of advanced HF. It should be noted that mean Hb in our population (12.97 g/dl) was less than reported in other studies on HF (COMET - 14.2 g/dl; CHARM - 13.6 g/dl; *EuroHeart Survey* - 13 g/dl)<sup>(16)</sup>.

The anemic group were older, as seen in other studies<sup>(17)</sup>. With regard to gender, although *Nieminen et al.*<sup>(18)</sup>, using data from the *EuroHeart Survey*, found a higher prevalence of anemia in women, no significant dif-

promisso do transporte de oxigénio tecidual, por défice de hemoglobina, é um factor precipitante importante de isquémia.

Embora sem diferença significativa, os anémicos incluíram também maior número de diabéticos, confirmando a associação entre diabetes e anemia, demonstrada em vários estudos no âmbito da IC<sup>(6, 19, 20)</sup>. Relativamente à medicação prévia, não se registaram diferenças significativas entre os grupos, nomeadamente em relação à prescrição de IECA's e ARA's, reconhecidos inibidores da proliferação hematopoiética. Portanto, no nosso estudo, a toma destes fármacos não parece ser uma causa provável para o desenvolvimento de anemia.

Tal como seria esperado, os anémicos apresentaram valores médios de pressão arterial sistólica e diastólica mais baixos e PCR mais elevada. A redução das resistências vasculares periféricas, resultado da menor viscosidade sanguínea em doentes anémicos, pode justificar os menores valores tensionais. Por outro lado, a maior elevação da PCR no grupo A denuncia a relação próxima entre anemia, inflamação e IC. Efectivamente, a elevação de citocinas inflamatórias, nomeadamente a IL-6 e TNF $\alpha$ , é frequente em doentes com IC e foi associada a um agravamento da classe funcional e a um aumento da mortalidade<sup>(9)</sup>. Por outro lado, estas citocinas são capazes de induzir anemia, pois promovem uma resistência periférica à acção da eritropoietina (Epo), inibem a proliferação de células eritróides na medula óssea e comprometem a absorção intestinal de ferro e a sua libertação dos locais de reserva. Assim sendo, não admira que a anemia das doenças crónicas, mediada por citocinas inflamatórias, seja actualmente considerada a principal causa de anemia na IC<sup>(21)</sup>.

À semelhança de outras séries publicadas<sup>(6, 19, 20)</sup>, os anémicos apresentaram valores de creatinina mais elevados na admissão. Aliás, cerca de metade da população global apresentava algum grau de compromisso da função renal. A elevada prevalência de disfunção renal em doentes com IC poderia ser a causa para o desenvolvimento de anemia nesta população. No entanto, estudos sugerem que a doença renal estrutural observada em doentes com IC, na maioria dos casos, não é suficientemente grave

ference was found in our population. The higher prevalence of anemia in our study compared to that of Nieminen et al. (43.2% vs. 14.7%) may be one of the reasons for this.

The greater number of cases of ischemic cardiomyopathy and ACS in the anemic group shows that impaired tissue oxygen transport due to hemoglobin deficiency is an important precipitating factor for ischemia.

Although the difference was not statistically significant, the anemic group included more diabetic patients, confirming the association between diabetes and anemia demonstrated in various studies on HF<sup>(6, 19, 20)</sup>. There were no significant differences between the groups in terms of previous medication, including ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers, which are known to inhibit hematopoietic cell proliferation. It therefore seems unlikely that these drugs could have been the cause of anemia.

As expected, anemic patients had lower mean systolic and diastolic blood pressure and higher CRP. Reduced peripheral vascular resistance resulting from lower blood viscosity may explain the lower blood pressure in group A, while higher CRP reflects the close relationship between anemia, inflammation and HF. Elevation of inflammatory cytokines, especially IL-6 and TNF- $\alpha$ , is common in HF patients and has been associated with worsening functional class and increased mortality<sup>(9)</sup>. At the same time, these cytokines can induce anemia by promoting peripheral resistance to the action of erythropoietin (EPO), inhibiting proliferation of bone marrow erythroid progenitor cells and compromising intestinal absorption of iron and its release from body stores. Anemia of chronic disease, mediated by inflammatory cytokines, is accordingly considered the main cause of anemia in HF<sup>(21)</sup>.

As in other series<sup>(6, 19, 20)</sup>, anemic patients presented higher creatinine at admission, and nearly half of the overall population had some degree of renal dysfunction. The high prevalence of renal dysfunction in HF patients may contribute to the development of anemia in this population, although studies suggest that the structural renal disease seen in HF is



para impedir a produção de Epo<sup>(22)</sup>, principal causa de anemia na insuficiência renal crónica. Além disso, ao contrário dos insuficientes renais crónicos, os insuficientes cardíacos tendem a apresentar concentrações séricas aumentadas de Epo<sup>(23, 24)</sup>. Portanto, a anemia associada à IC não pode ser apenas explicada pela presença deste denominador comum - a insuficiência renal.

Neste estudo, não se observou diferença significativa entre os grupos no que se refere à FEVE. A relação entre FEVE e anemia não é clara na literatura<sup>(20)</sup>. Em algumas séries não foi encontrada relação significativa<sup>(20, 25)</sup>, um outro estudo<sup>(26)</sup> mostrou uma relação directa entre as duas variáveis e por fim o CHARM<sup>(27)</sup> demonstrou uma relação inversa entre os valores de Hb e a FEVE.

Relativamente ao prognóstico, a nossa população apresentou uma duração média de internamento e taxas de mortalidade idênticas às descritas nas séries previamente publicadas<sup>(7, 17, 28)</sup>. Mais uma vez foram demonstradas a elevada morbidade e mortalidade associadas à IC e a consequente necessidade em melhorar o prognóstico destes doentes.

A anemia foi desde há muito associada a um impacto negativo na evolução da IC. Já no *Framingham Heart Study*, um hematócrito baixo foi considerado um factor de risco significativo para o desenvolvimento de IC sintomática<sup>(29)</sup>. No ano 2000, *Silverberg* e colaboradores<sup>(15)</sup> publicaram o primeiro estudo onde demonstravam uma associação entre a queda de hemoglobina e o aumento da gravidade da IC crónica. Desde então, vários estudos têm sugerido um aumento da mortalidade em insuficientes cardíacos anémicos<sup>(30, 31)</sup>. No PRAISE<sup>(32)</sup>, uma redução de 1% no hematócrito foi associada a um aumento do risco ajustado de morte de 3%. *Felker* e colaboradores<sup>(33)</sup>, em análise retrospectiva dos dados do estudo OPTIME-CHF, descreveram um aumento de 12% no risco de morte ou re-hospitalização, ao fim de 60 dias, por cada 1gr/dL de queda no valor da Hb. No estudo SOLVD<sup>(11)</sup>, a anemia demonstrou ser preditor independente de mortalidade em doentes com disfunção ventricular esquerda assintomática e IC ligeira a moderada. Em doentes com IC classe NYHA III e IV, como os da nossa população, o papel da anemia na

insufficiently severe in most cases to hinder production of EPO<sup>(22)</sup>, which is the main cause of anemia in chronic renal failure. Furthermore, unlike in chronic renal failure, HF patients tend to present elevated serum EPO levels<sup>(23, 24)</sup>, and so anemia in HF cannot be explained solely by the common denominator of renal dysfunction.

There was no significant difference between the groups in our study in terms of LVEF. The relation between LVEF and anemia is not well understood<sup>(20)</sup>; in some series no significant link was found<sup>(20, 25)</sup>, another<sup>(26)</sup> showed a direct association, and in the CHARM trial<sup>(27)</sup> there was an inverse relation between Hb and LVEF.

With regard to prognosis, mean hospital stay and mortality in our population were similar to those in other series<sup>(7, 17, 28)</sup>, confirming the high morbidity and mortality associated with HF and the need to improve the prognosis of these patients.

Anemia has long been known to have a negative impact on the evolution of HF. In the Framingham Heart Study, low hematocrit was considered a significant risk factor for the development of symptomatic HF<sup>(14)</sup>. In 2000, *Silverberg* et al.<sup>(15)</sup> published the first study showing an association between a drop in hemoglobin and worsening of chronic HF, and since then several studies have suggested that mortality increases in anemic HF patients<sup>(30, 31)</sup>. In the PRAISE study<sup>(32)</sup>, each 1% decrease in hematocrit was associated with a 3% increase in adjusted risk of death. In a retrospective analysis of data from the OPTIME-CHF study, *Felker* et al.<sup>(33)</sup> reported a 12% increase in risk of death or rehospitalization at 60 days for each 1 g/dl fall in Hb. In the SOLVD trial<sup>(11)</sup>, anemia was an independent predictor of mortality in patients with asymptomatic left ventricular (LV) dysfunction and mild to moderate HF.

In patients in NYHA class III and IV, such as ours, the impact of anemia on prognosis is not clear. Our study thus helps to clarify this relation, since on multivariate analysis anemia was a strong independent predictor of mortality in patients with advanced HF. The

definição do prognóstico não se encontra completamente definido. Este estudo contribuiu assim para uma maior clarificação dessa relação, pois demonstrou, em análise multivariada, que a anemia constitui um factor independente e determinante da mortalidade em doentes com IC avançada. A presença de anemia foi, inclusivamente, associada a uma duplicação da ocorrência de morte no final de um ano e durante o seguimento global. Os mecanismos fisiopatológicos que levam a que a anemia produza um agravamento do prognóstico em doentes com IC não se encontram totalmente esclarecidos. Neste âmbito, sabemos que a redução das resistências vasculares periféricas, determinada pela menor viscosidade sanguínea associada à anemia, desencadeia não só uma diminuição da pressão arterial, mas também a estimulação dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona. Este último, uma vez activado, promove a retenção de água e sódio e conseqüentemente um aumento dos volumes extra-celular e plasmático. A expansão do volume plasmático e a vasodilatação periférica determinam um aumento do débito cardíaco, conseguido à custa de um maior trabalho cardíaco. A repercussão morfológica desse maior trabalho é encontrada em modelos animais<sup>(34, 35)</sup>, com anemia grave, que apresentam dilatação e hipertrofia marcadas do ventrículo esquerdo. Em humanos, no âmbito do estudo RENAISSANCE, Anand e colaboradores<sup>(36)</sup> demonstraram que um aumento de 1gr/dL no valor de Hb determinava uma redução na massa ventricular esquerda de 4,1gr/m<sup>2</sup>, no final de 24 semanas. Além das suas repercussões hemodinâmicas, sabemos também que a anemia surge frequentemente associada a outras comorbidades, nomeadamente, à insuficiência renal crónica, caquexia e malnutrição, que aumentam por si só a mortalidade na IC<sup>(6)</sup>. Um estudo recente, publicado em 2005, do *National Heart Care Project*<sup>(37)</sup>, defendia inclusivamente que a relação entre anemia e mortalidade na IC era consequência exclusiva da associação da primeira a essas co-morbidades. No entanto, no nosso estudo e em outras análises posteriores, foi demonstrado que a anemia é um preditor de mortalidade independente dos valores de creatinina, albumina e do índice de massa corporal<sup>(9,21)</sup>.

presence of anemia was associated with a twofold increase in mortality at one year and during follow-up. The pathophysiological mechanisms underlying the worsening of prognosis in HF patients with anemia are not fully understood. Diminished peripheral vascular resistance due to the lower blood viscosity associated with anemia not only reduces blood pressure but also stimulates the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system. Once activated, the latter promotes retention of water and sodium and hence leads to increased extracellular and plasma volume. Expansion of plasma volume and peripheral vasodilation lead to an increase in cardiac output, which necessitates greater cardiac work, the morphological effects of which have been demonstrated in animal models of severe anemia<sup>(34, 35)</sup>, with marked LV dilatation and hypertrophy. In a subgroup study of the RENAISSANCE trial, Anand et al.<sup>(36)</sup> showed that, in humans, a 1.0-g/dl increase in Hb is associated with a 4.1-g/m<sup>2</sup> reduction in LV mass index after 24 weeks. Besides its hemodynamic effects, anemia is also frequently found in association with other comorbidities, particularly chronic renal failure, cachexia and malnutrition, which in themselves increase mortality in HF<sup>(37)</sup>. In a 2005 study from the National Heart Care Project<sup>(38)</sup>, it was argued that the relationship between anemia and mortality in HF was due exclusively to its association with other comorbidities. However, subsequent studies demonstrated that anemia predicts mortality independently of creatinine, as in ours, albumin and body mass index<sup>(9, 21)</sup>.

The present study showed an association between severity of anemia and mortality. A meta-analysis, published in 2008, of 34 studies<sup>(39)</sup> also revealed an inverse linear relation between baseline Hb and annual mortality.

In view of the evidence that anemic HF patients have lower survival rates compared to those without anemia, it is logical to assume that correction of anemia would improve prognosis. Although blood transfusion is not currently considered a viable option, given the associated risks and costs, there has been

Este estudo demonstrou ainda a existência de uma associação entre gravidade de anemia e mortalidade. Resultados publicados em 2008, relativos a uma metanálise de 34 estudos<sup>(38)</sup>, evidenciaram igualmente a presença de uma relação linear inversa entre valores baixos de Hb e mortalidade anual.

Após demonstrarmos que os insuficientes cardíacos anémicos têm uma sobrevida reduzida comparativamente aos não anémicos, seria lógico pensarmos que a correcção da anemia condicionaria uma melhoria do prognóstico. Neste âmbito, as transfusões sanguíneas, pelos riscos e custos que acarretam, não são consideradas, na actualidade, uma terapêutica viável. Pelo contrário, a administração de Epo e ferro tem sido alvo de inúmeras investigações. Os primeiros resultados obtidos, baseados em estudos pequenos<sup>(39, 40)</sup>, unicêntricos, sem braço placebo e com *follow-up* curto, demonstraram um benefício claro associado à administração de análogos da Epo e de ferro endovenoso, em termos de qualidade de vida, consumo máximo de oxigénio, performance no teste de marcha, FEVE e número de hospitalizações. Estudos posteriores multicêntricos, randomizados, duplamente cegos, como o STAMINA-HeFT<sup>(41)</sup>, demonstraram resultados menos positivos. Actualmente, aguardam-se os resultados do estudo RED-HF. Na interpretação destes resultados devemos ter em conta que a ausência do benefício esperado pode ser consequência dos efeitos nefastos associados a elevadas doses de Epo (aumento da pressão arterial e do risco cardioembólico) e de ferro, e não propriamente à correcção da anemia. Neste âmbito, questões essenciais, como a concentração de hemoglobina a partir de qual o tratamento deve ser iniciado e valor alvo pretendido, permanecem por resolver.

Ao contrário da maioria dos outros estudos, o compromisso da FEVE, a creatinina na admissão e a toma de IECA's e BB no momento da alta não constituíram preditores independentes de mortalidade na IC avançada. A idade mais uma vez demonstrou ter um impacto negativo significativo no prognóstico da IC.

considerable interest in administration of EPO and iron. Initial results from small single-center trials<sup>(40, 41)</sup>, without a placebo arm and with short follow-up, showed clear benefits in quality of life, peak oxygen uptake, walk test, LVEF and number of hospitalizations following the administration of EPO analogues and intravenous iron. However, later multicenter randomized double-blind trials such as STAMINA-HeFT<sup>(42)</sup> have had less positive results. The results of the RED-HF trial are currently awaited. In interpreting these results, it should be borne in mind that the absence of the expected benefits may be due to the harmful effects of high doses of EPO (increased blood pressure and cardioembolic risk) and iron, rather than to correction of anemia. There are still important questions to be answered in this area, such as the hemoglobin level below which treatment should be initiated and the target value.

Unlike in most other studies, impaired LVEF, admission creatinine and medication with ACE inhibitors and beta-blockers at discharge were not independent predictors of mortality in advanced HF. Age, once again, had a negative impact on prognosis.

## STUDY LIMITATIONS

– The population sample was relatively small and the data were all collected from a single advanced HF care unit.

– The etiology of anemia was not established; iron deficiency, malnutrition and dilutional anemia cannot be ruled out, since iron reserves, serum albumin concentration, plasma volume and red blood cell mass were not evaluated.

– Only baseline Hb levels were considered, but studies have indicated that longitudinal assessment of Hb levels has greater prognostic value than baseline measurement.

– The possibility that unmeasurable variables influenced the results cannot be excluded.

– Treatment of anemia by transfusion or other measures was not recorded, although it was not performed routinely.

## LIMITAÇÕES

- A dimensão limitada da amostra e a colheita de dados relativos a uma única unidade de tratamento de IC avançada

- A etiologia da anemia no nosso estudo permanece por esclarecer; causas, como o défice de ferro, a malnutrição ou uma anemia dilucional, não podem ser excluídas, dado que a avaliação das reservas de ferro, da concentração de albumina e do volume plasmático ou da massa de glóbulos vermelhos não foram realizadas.

- Apenas os valores basais de Hb foram tidos em conta. Estudos têm demonstrado que a avaliação longitudinal dos valores de Hb tem maior significado prognóstico que a avaliação basal.

- Não podemos excluir a possibilidade de variáveis não mensuráveis influenciarem os resultados

- Tratamento da anemia com suporte transfusional ou outro tipo de medicações não foi documentado, embora não fosse realizado por rotina.

## CONCLUSÕES

A anemia é uma co-morbilidade muito frequente em doentes com IC avançada, cuja causa e fisiopatologia permanecem mal definidas. A sua presença associou-se a um agravamento da morbilidade, traduzido na maior duração dos internamentos e no maior número de readmissões em insuficientes cardíacos anémicos. Em termos de mortalidade, a anemia demonstrou ser um preditor independente, condicionando uma duplicação do risco de morte a um ano e no *follow-up*. Até que ponto o tratamento desta co-morbilidade se associa a uma melhoria no prognóstico é uma questão que permanece ainda por esclarecer.

As prioridades futuras no estudo da anemia, no âmbito da IC, deverão ser maior uniformização da definição, maior discernimento acerca da sua fisiopatologia e testar novas terapêuticas.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à Dr.<sup>a</sup> Adriana Belo e à Sociedade Portuguesa de Cardiologia/CNCDC (Centro Nacional de Coleção de Dados em Cardiologia) pela realização da análise estatística e por todas as sugestões propostas.

## CONCLUSIONS

Anemia is a very common comorbidity in patients with advanced HF, the causes and pathophysiology of which are poorly understood. Its presence is associated with increased morbidity, reflected in longer hospital stay and more readmissions for HF patients with anemia. Anemia was shown to be an independent predictor of mortality, leading to a twofold increase in mortality at one year and during follow-up. It has yet to be established to what extent treatment of this comorbidity leads to improved prognosis.

Future priorities for the study of anemia in the context of HF should be greater uniformity in its definition, better understanding of its pathophysiology, and testing of new therapies.

## Acknowledgements

The authors thank Dr. Adriana Belo and the Portuguese Society of Cardiology/CNCDC (National Center for Data Collection in Cardiology) for the statistical analysis and for all their suggestions.

Pedido de separatas:

Address for reprints:

Fátima Saraiva

Hospitais da Universidade de Coimbra

Serviço de Cardiologia, 3º piso

Praceta Dr. Mota Pinto

3004 - 561 Coimbra

Tel: 239 400 400 / Tlm: 962 910 433

Email: saraiva.fatima@gmail.com

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Mann D. Management of Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. Chapter 25. In: Braunwald E, Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D. Braunwald's Heart Disease. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008;.
2. McMurray J, et al. Heart Failure. Chapter 23. In: Camm A, Lüscher T, Serruys P. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. New York: Oxford University Press, 2009:835-40.
3. Lev D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1397-402.
4. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A-13A.
5. Krumholz H, Parent E, Tu N, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99-104.
6. Horwich T, Fonarow G, Hamilton M, et al. 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(11):1780-6.
7. Richter C, Kalenga J, Rowe B, et al. Practice patterns and outcomes in patients presenting to the emergency department with acute heart failure. *Can J Cardiol* 2009;25:e173-178.
8. Bajraktari G, Emini M, Shabani X, et al. Predictors of mortality in medically treated patients with congestive heart failure of nonrheumatic etiology and reduced systolic function. *Eur J Int Med* 2009;20:362-365.
9. Tang Y, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006;113: 2454-61.
10. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail* 2005;11:91-8.
11. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, 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.
12. Anker SD, Sharma R, Francis D, et al. Anemia and survival in 3044 patients with chronic heart failure in the ELITE II study [abstract]. *Circulation* 2002;106(Suppl):2335A.
13. Young JB, Abraham WT, Albert NM, et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am Heart J* 2008;101:223-30.
14. Androne AS, Katz S, Lund L. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-9.
15. Silverberg D, Wexler D, Sheps D, 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.
16. Abassade P, Rabenirina F, Garçon P, et al. L'anémie dans l'insuffisance cardiaque. *Ann Cardiol Ang* 2009;58: 289-292.
17. Haehling S, Schefold J, Hodoscek L. Anaemia is an independent predictor of death in patients hospitalized for acute heart failure. *Clin Res Cardiol* 2010;99:107-13.
18. Nieminen MS, Harjola VP, Hochadel M, et al. Gender related differences in patients presenting with acute heart failure – results from EuroHeart Failure Survey II. *Eur J Heart Fail* 2008;10:140-8.
19. Peterson P, Magid D, Lyons E, et al. Association of longitudinal measures of hemoglobin and outcomes after hospitalization for heart failure. *Am Heart J* 2010;159:81-9.
20. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, 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; 45:391-9.
21. 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* 2008;107:223-5.
22. Anand IS. Anemia and chronic heart failure. Implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:501-11.
23. George J, Patal S, Wexler D, et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neuro-hormonal and inflammatory markers. *Arch Int Med* 2005;165:1304-9.
24. Meer P, Voors AA, Lipsic E, et al. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:63-7.
25. Sharma R, Francis DP, Pitt B, et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the Elite II trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1021-8.
26. Tang WH, Tong W, Francis GS, et al. Evaluation and long term prognosis of new onset transient and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:569-76.
27. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, 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; 113:986-94.
28. Teng TH, Finn J, Hung J. Mild anemia is associated with increased all-cause mortality in heart failure. *Heart, Lung and Circulation* 2009;xxx:1-7.
29. Kannel WB. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur Heart J* 1987; 8F:23-9.
30. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, et al. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003;114:112-9.
31. Terrovitis J, Anastasiou-Nana M, Alexopoulos G, et al. Prevalence and prognostic significance of anemia in patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:333-8.
32. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure. The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1933-9.
33. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and re-hospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92:625-8.
34. Datta BN, Silver MD. Cardiomegaly in chronic anemia in rats and man experimental study including ultrastructural, histometric, and stereologic observations. *Lab Invest* 1975; 32:503-14.
35. Olivetti G, Quaini F, Lagrasta C, et al. Myocyte cellular hypertrophy and hyperplasia contribute to ventricular wall remodeling in anemia-induced cardiac hypertrophy in rats. *Am J Pathol* 1992; 141:227-39.
36. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149-54.
37. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med* 2005;165:2237-44.
38. Groeneweld H, Januzzi J, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818-27.
39. 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.
40. Palazzuoli A, Siverberg D, Iovine F, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J* 2006;152:1096e9-15.
41. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008;117:526-35.