

PAULA CRISTINA CRUZ CORREIA

***SÍNDROME DE ANEMIA CARDIORRENAL NO
IDOSO – EFEITOS CITOPROTECTORES DA
ERITROPOIETINA***

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MARÇO – 2012

Índice

Lista de figuras	3
Lista de tabelas	3
Lista de abreviaturas.....	4
Resumo.....	5
Abstract.....	7
I. Introdução.....	9
II. Objectivos e métodos.....	11
III. A síndrome de anemia cardiorenal no idoso.....	12
1. O idoso/envelhecimento.....	12
2. Anemia no idoso.....	14
2.1. Causas.....	14
2.2. Consequências.....	18
3. Efeitos neurológicos da anemia no idoso.....	22
4. Anemia e insuficiência cardíaca.....	22
5. Anemia e doença renal crónica.....	24
6. Síndrome de anemia cardiorenal.....	26
IV. Efeitos citoprotectores na rhEPO.....	30
1. A EPO e a rhEPO.....	30
2. A utilização da rhEPO na síndrome de anemia cardiorenal.....	32
2.1. Na insuficiência cardíaca crónica.....	32
2.2. Na doença renal crónica.....	33
3. Outros efeitos citoprotectores.....	34
4. Neuroprotecção.....	36
V. Efeitos adversos da utilização da rhEPO.....	37
VI. Outros/Novos ESAs.....	38
VII. Conclusões.....	40
VIII. Referências bibliográficas.....	42

Lista de figuras

Figura 1. Relação normal entre os níveis séricos de eritropoietina e o hematócrito.

Figura 2. Risco de mortalidade em mulheres e homens em função da concentração de hemoglobina.

Figura 3. Declínios médios ajustados no desempenho em função da concentração de hemoglobina.

Figura 4. Como a anemia causa/agrava a insuficiência cardíaca.

Figura 5. Base fisiopatológica da síndrome cardiorenal severa.

Lista de tabelas

Tabela 1. Alterações funcionais e estruturais do rim no idoso.

Tabela 2. Causas de anemia na insuficiência cardíaca.

Tabela 3. Causas de anemia na doença renal crónica.

Tabela 4. Subtipos de síndrome cardiorenal.

Tabela 5. Efeitos celulares fisiológicos da activação do receptor da EPO.

Tabela 6. Novos ESAs em desenvolvimento.

Lista de abreviaturas

ADH – Hormona anti-diurética

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ARA – Antagonistas dos receptores da angiotensina II do tipo I

AVC – Acidente vascular cerebral

DRC – Doença renal crónica

EPO – Eritropoietina

ESAs – Agentes estimulantes da Eritropoiese

FDA – *Food and Drug Administration*

HIF-1 – Factor indutível por hipóxia 1

IC – Insuficiência cardíaca

IECA – Inibidores da conversão da angiotensina

IF- γ – Interferão gama

IL – Interleucina

NO – Monóxido de Azoto

OMS – Organização Mundial de Saúde

RAA – Renina-angiotensina-aldosterona

rhEPO – Eritropoietina recombinante humana

ROS – Espécies reactivas de oxigénio

TFG – Taxa de filtração glomerular

TNF- α – Factor de necrose tumoral alfa

VEGF – Factor de crescimento vascular derivado do endotélio

Resumo

Introdução: Nos países desenvolvidos, pela melhoria das condições higieno-sanitárias e dos cuidados de saúde, assiste-se a um gradual envelhecimento da população, com aumento da prevalência de doenças associadas à idade avançada/senilidade. O conceito de síndrome de anemia cardiorenal é recente e mostra como a anemia, a insuficiência cardíaca e a doença renal crónica se correlacionam, estabelecendo uma tríade em que o agravamento de cada uma das condições contribui para o agravamento das outras, formando um círculo vicioso.

Objectivos: Com este trabalho de revisão pretende-se uma melhor compreensão dos efeitos deletérios da anemia no idoso, bem como da sua relação com a insuficiência cardíaca e a doença renal crónica. A partir deste ponto, procura-se perceber como a terapêutica da anemia, recorrendo à eritropoietina recombinante humana, pode ser benéfica na interrupção do círculo vicioso característico da síndrome de anemia cardiorenal através dos seus conhecidos efeitos como estimulante da eritropoiese, bem como dos seus efeitos não eritropoiéticos benéficos, considerando as comorbilidades frequentemente encontradas nos idosos.

Desenvolvimento: A eritropoietina recombinante humana tem um efeito protector na função cardíaca e renal, com melhoria da fracção de ejeção ventricular esquerda e com atraso da progressão da doença renal, bem como com redução da sintomatologia. Também há evidência da redução dos sintomas provocados pela anemia em si, com consequente melhoria da qualidade de vida dos doentes. Há relatos da ocorrência de alguns efeitos adversos da terapêutica com eritropoietina recombinante humana, nomeadamente hipertensão arterial e eventos tromboembólicos, contudo evidências sugerem que a sua ocorrência está na dependência da dose de fármaco utilizada.

Conclusões: Pela observação dos dados disponíveis na literatura compreende-se que a utilização da eritropoietina na síndrome de anemia cardiorrenal é vantajosa, contribuindo não só para a melhoria da situação clínica dos doentes mas também para o atraso da progressão da patologia já instalada. É, contudo, necessária a realização de novos estudos que permitam concluir sobre a relação dos efeitos adversos com a dose utilizada, com a finalidade de otimizar a terapêutica, aumentando o nível de segurança. Para qualquer caso, deve ser contrabalançado o benefício-risco desta terapêutica. Existem, actualmente, novos agentes estimulantes da eritropoiese sob investigação, no sentido de melhorar, não apenas a comodidade da administração e reduzir o custo da terapêutica, mas também potenciar os efeitos citoprotectores.

Palavras-chave: anemia, doença renal crónica, insuficiência cardíaca, eritropoietina, síndrome de anemia cardiorrenal

Abstract

Introduction: In the developed countries, due to the improvement of the hygiene and sanitary conditions, as well as the health care, there's a progressive ageing of the populations, with a significant increase of the prevalence of age-associated diseases. The concept of cardiorenal anemia syndrome is recent and shows how anemia, heart failure and chronic kidney disease are interconnected, establishing a triad in which the worsening of one of the conditions contributes to the deterioration of the others, forming a vicious cycle.

Objectives: This revision intends to better understand the deleterious effects of anemia in the elderly, as well as its relationship with heart failure and chronic kidney disease. From this point, it seeks to understand how treatment of anemia with recombinant human erythropoietin is beneficial in the suspension of the typical vicious cycle of cardiorenal anemia syndrome through its effects in erythropoiesis, as well as the beneficial non-erythropoietic effects, considering the frequent comorbidities in the elderly.

Development: Several studies have shown the protective effect of recombinant human erythropoietin in cardiac and renal function, with improvement of left ventricular ejection fraction, delay on the progression of kidney disease, as well as with reduction of the symptoms. There's also evidence of the reduction of the symptoms caused by anemia itself, with improvement of quality of life of the patients. Reports show the occurrence of some adverse effects of the treatment with recombinant human erythropoietin, namely arterial hypertension and thromboembolic events. However, other studies suggest that those effects are related to the dose of the drug.

Conclusions: Considering the available data in the literature, it can be understood how the use of erythropoietin in the treatment of cardiorenal anemia syndrome is beneficial, contributing not only for the improvement of the clinical situation of patients, but also for the delay of the

already established pathology. Nevertheless, more studies are necessary, so the relationship between the adverse effects and the applied dose of medicine is better understood, in order to adjust the therapy, increasing safety. The risk-benefit should always be evaluated in every case. Currently, there are some new erythropoiesis stimulating agents under investigation, in an effort, not only to improve the convenience of the administration and reduce the cost of the treatment, but also to potentiate the beneficial non-erythropoietic effects.

Key words: anemia, chronic kidney disease, heart failure, erythropoietin, cardiorenal anemia syndrome

I. Introdução

A doença renal crónica e a insuficiência cardíaca têm alguns aspectos comuns, nomeadamente causas (ex. hipertensão), características (ex. malnutrição) e factores de risco (ex. idade). Assim, não é surpreendente observar a coexistência das duas doenças num leque substancial de doentes. De facto, investigações permitiram concluir que há uma relação directa entre ambos os sistemas, através dos conectores cardiorrenais, e que a lesão de um desses órgãos pode provocar ou intensificar uma lesão no outro. Desta interacção nasce o conceito de síndrome cardiorrenal, que é amplificado quando se compreende o importante papel da anemia neste quadro, condição que está frequentemente associada à doença renal crónica, mas também à insuficiência cardíaca, e que se sabe poder causar ou agravar qualquer das duas patologias, bem como ser sua consequência. Assim, estende-se o conceito para síndrome de anemia cardiorrenal, em que a anemia desempenha um papel fundamental, já que, de acordo com dados de vários estudos, a sua presença está associada a um aumento da mortalidade. A anemia está também ligada à diminuição da qualidade de vida dos doentes, nomeadamente devido à fadiga e dispneia de esforço que lhe estão associadas e que causam uma diminuição da capacidade para a realização das actividades de vida diária e, conseqüentemente, da sensação de bem-estar.

Pelo exposto, acredita-se que a correcção da anemia possa ser benéfica nestes doentes, por um lado pela diminuição da incapacidade funcional, melhorando a sua qualidade de vida e, por outro, bloqueando o círculo vicioso que se instala na síndrome de anemia cardiorrenal, atrasando assim a progressão da doença renal e cardíaca.

Neste contexto, a correcção da anemia com recurso à eritropoietina recombinante humana (rhEPO) mostra-se vantajosa pois, perante a doença renal crónica e consequente diminuição da síntese endógena de eritropoietina (EPO), a sua administração terá como efeito

estimular a eritropoiese e, assim, restabelecer os níveis sanguíneos de hemoglobina. Além desta acção, pela sua actuação em receptores celulares de outros tecidos, nomeadamente do rim, coração e sistema vascular, pensa-se que a eritropoietina, pela capacidade de prevenção da apoptose, possa diminuir a deterioração do tecido cerebral e miocárdico, especialmente em condições de hipóxia tecidual, nomeadamente no acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio, patologias frequentes em doentes idosos.

II. Objectivos e métodos de revisão

Este trabalho tem como objectivo principal fazer uma revisão bibliográfica dos conhecimentos actuais sobre a síndrome de anemia cardiorrenal no idoso, o papel relevante da anemia na progressão das lesões cardíacas e renais, frequentes nesta síndrome, e a importância do tratamento da anemia com recurso a rhEPO para atrasar a evolução fisiopatológica das referidas lesões. O trabalho visa ainda explorar os efeitos citoprotectores da eritropoietina, evidenciando o seu componente extra-hematológico e a sua influência na qualidade de vida dos doentes idosos, considerando as frequentes comorbilidade neles encontradas.

A revisão baseou-se numa pesquisa nas bases de dados Medline/Pubmed e Pubmed Central a partir das seguintes combinações de palavras:

1 - (cardiorenal[Title/Abstract]) AND (aging[Title/Abstract] OR ageing[Title/Abstract] OR elderly[Title/Abstract])

2 - (erythropoietin[Title/Abstract]) AND (aging[Title/Abstract] OR ageing[Title/Abstract] OR elderly[Title/Abstract])

Das referidas pesquisas foram recolhidos e analisados 29 (combinação 1) e 59 (combinação 2) artigos, aos quais se juntaram outros considerados de interesse e obtidos a partir da pesquisa original.

III. A síndrome de anemia cardiorenal no idoso

1. O idoso/ Envelhecimento

O envelhecimento das populações é um fenómeno global, que representa um grande desafio para a humanidade, fazendo com que a compreensão dos mecanismos biológicos que estão na sua base seja uma prioridade (Kirkwood, 2010).

As alterações fisiológicas que ocorrem com a passagem dos anos não aparecem numa altura definida no tempo, nem são iguais em todas as pessoas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define idoso como pessoas com mais de 60 anos de idade, contudo, a maioria das classificações americanas considera que a idade *borderline* entre maturidade e senilidade é de 65 anos (Nessler e Skrzypek, 2008).

O envelhecimento não resulta de uma programação genética directa, mas de uma acumulação gradual de danos. A longevidade dos indivíduos é influenciada por uma combinação de diversos factores: factores genéticos, que conferem o grau de manutenção e reparação dos sistemas celulares, factores ambientais, incluindo o estilo de vida e nutrição, que podem contribuir para a exposição a deterioração mas também para a capacidade de reparação dos sistemas, e do acaso, que determina o nível a que acções deletérias podem influenciar e afectar as células/órgãos (Kirkwood, 2010).

O rim do idoso não é excepção, também acumula defeitos próprios do envelhecimento, que acarretam alterações estruturais e funcionais (tabela 1).

Tabela 1. Alterações funcionais e estruturais do rim do idoso.

Alterações funcionais	Alterações estruturais
<ul style="list-style-type: none">• Diminuição do filtrado glomerular• Limitação da capacidade de retenção de sódio• Alteração na excreção do potássio• Defeito na concentração urinária• Diminuição da produção de EPO e renina• Diminuição da conversão de 25OH-vitamina D para 1,25OH-vitamina D• Diminuição da depuração de insulina	<ul style="list-style-type: none">• Diminuição do tamanho e peso renal• Maior afecção do córtex• Diminuição do número de glomérulos• Aumento da percentagem de glomérulos com esclerose global• Atrofia tubular e fibrose intersticial• Fibrose da íntima arterial

Adaptado de Heras *et al.* (2010)

O gradual envelhecimento populacional a que se assiste, pela melhoria das condições higieno-sanitárias e dos cuidados de saúde, acarreta um aumento da prevalência de patologias associadas à idade avançada, tal como a insuficiência cardíaca. As alterações cardiovasculares nos idosos (hipertrofia ventricular esquerda, rigidez miocárdica, fibrilhação auricular ou diminuição do consumo máximo de oxigénio em testes de exercícios cardiopulmonares) frequentemente resultam de alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento, embora possam ser causadas por um quadro de insuficiência cardíaca concomitante. No idoso, a insuficiência cardíaca é, frequentemente, acompanhada de condições que fazem com que o seu diagnóstico e tratamento sejam difíceis. Sintomas não específicos nos idosos, bem como aqueles associados à idade (fadiga e dispneia de esforço), tornam difícil a definição de um diagnóstico correcto (Nessler e Skrzypek, 2008).

2. Anemia no idoso

Segundo a OMS, anemia define-se como uma concentração plasmática de hemoglobina inferior a 13 g/dl no sexo masculino ou 12 g/dl no sexo feminino (Guralnik *et al.*, 2005).

Vários estudos epidemiológicos demonstraram uma associação forte entre a prevalência de anemia e a idade avançada, especialmente após os 60-65 anos, com um súbito aumento a partir dos 80 anos. Apesar de frequentemente se encontrarem níveis baixos de hemoglobina em pacientes idosos, a anemia não deve ser considerada como uma consequência normal da idade, já que, como evidenciado em alguns estudos (Kheir e Haddad, 2010), a anemia é rara em indivíduos idosos saudáveis. Neste ponto é de realçar que a idade poderá estar associada a um compromisso da reserva hematopoiética e, conseqüentemente, a uma susceptibilidade aumentada à anemia na presença de stress hematológico induzido por uma doença de base. Analisando as causas de anemia frequentes em idosos conclui-se que, na maioria dos casos, estas são identificáveis (Balducci *et al.*, 2006).

2.1 Causas

A etiologia da anemia no idoso, na maioria das situações, é de difícil determinação, mesmo após extensa investigação, especialmente pelo facto de os doentes idosos padecerem de diversas condições de comorbilidade ou estarem sujeitos a polimedicação (alguns dos medicamentos podem, por si, contribuir para o desenvolvimento de anemia) (Woodman *et al.*, 2005).

A anemia de doenças crónicas, também chamada anemia de inflamação crónica, é a forma mais comum de anemia nos idosos e está presente em cerca de 35% dos casos (Smith,

2000; Balducci *et al.*, 2006). Este tipo de anemia está associado a várias condições, tais como infecções agudas ou crónicas, doenças inflamatórias crónicas ou malignidade (Smith, 2000).

A severidade da anemia de doenças crónicas correlaciona-se com a severidade da doença de base, mas é geralmente moderada, com níveis de hemoglobina que, em regra, não são inferiores a 10 g/dl (Smith, 2000). Um possível mecanismo para a ocorrência de anemia é a inibição da eritropoiese. Estudos *in vitro* mostraram que a resposta dos progenitores eritróides à eritropoietina é inibida directamente por citocinas como o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) ou interferão gama (IF- γ), ou indirectamente pela interleucina 1 (IL-1) (Weiss e Goodnough, 2005). Pacientes com anemia de doenças crónicas têm frequentemente níveis elevados destas citocinas no sangue. Também se observa que a produção de eritropoietina é, geralmente, inadequada ao grau de anemia (Abramson e Abramson, 1999). Os níveis séricos de eritropoietina, apesar de mais elevados nesta patologia do que em doentes sem anemia, são mais baixos do que os que se encontram em doentes com anemia por défice de ferro (Balducci *et al.*, 2006). Recentemente foi observado em doentes com anemia de doenças crónicas o aumento das concentrações plasmáticas de hepcidina (Weiss e Goodnough, 2005), uma proteína cuja produção é estimulada pela interleucina 6 (IL-6) e que impede a absorção intestinal de ferro, bem como a sua mobilização do sistema retículo-endotelial. A hepcidina é provavelmente responsável pela diminuição da concentração sanguínea de ferro nestes doentes e a razão pela qual, muitas vezes, o suplemento com ferro é necessário para a eficácia da eritropoietina.

Além do défice relativo de eritropoietina associada à anemia de doenças crónicas, vários fármacos podem também enfraquecer a resposta da eritropoietina à anemia (Cotroneo *et al.*, 2000), nomeadamente os IECAs, que inibem a secreção de eritropoietina, comumente utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca crónica (Volpe *et al.*, 1994). A

polimedicação é um problema no idoso, podendo causar ou agravar a anemia. A Figura 1 pretende exemplificar a condição de deficiente produção de EPO em resposta à anemia.

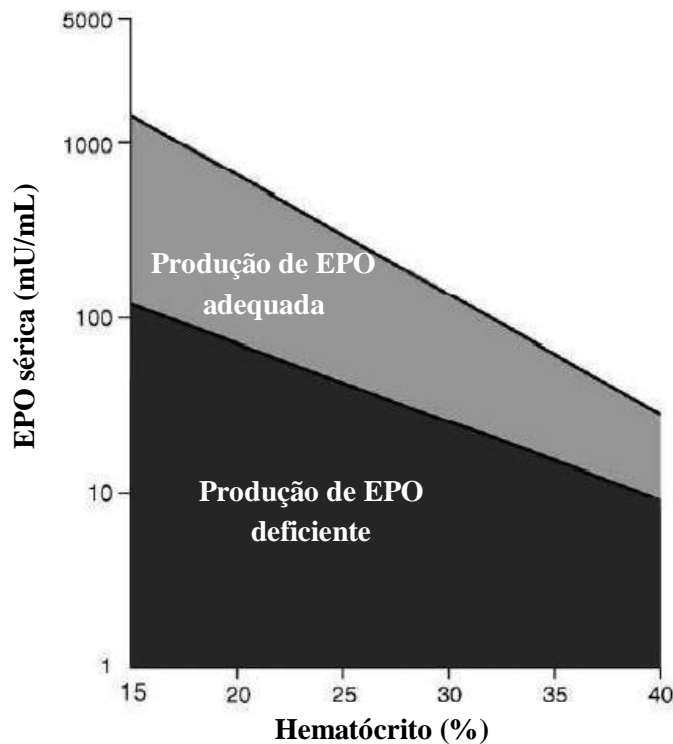


Figura 1. Relação normal entre os níveis séricos de EPO e o hematócrito. Adaptado de Balducci *et al.* (2006)

A falta absoluta de EPO é também uma causa frequente de anemia nos idosos, muitas vezes relacionada com insuficiência renal (Balducci, 2010).

Na anemia por déficit nutricional destacam-se o déficit de ferro e de vitamina B12 ou folato como parâmetros mais reveladores de patologia. O déficit de ferro representa a segunda causa mais comum de anemia nos idosos, em regra ocorre secundariamente a hemorragia gastrointestinal crônica (Carmel, 2001; Suzuki *et al.*, 2006). A hemorragia gastrointestinal é

frequentemente oculta, não podendo ser excluída se houver negatividade na procura de sangue oculto nas fezes. Em 40-60% dos doentes, a hemorragia ocorre no tracto gastrintestinal superior (Carmel, 2001) em 15 a 30% tem origem no cólon; nos restantes 10 a 40% dos casos não se consegue localizar a fonte da hemorragia gastrintestinal crónica. Felizmente, estes doentes respondem bem à terapêutica com ferro, não necessitando de repetir a investigação (Gordon *et al.*, 1996). A hemorragia crónica associada ao tracto génito-urinário ou hemoptises também pode resultar em défice de ferro; contudo, são causas muito menos comuns (Carmel, 2001). A existência de distúrbios hemorrágicos e a toma de anticoagulantes orais podem também favorecer o défice de ferro em idosos (Andres *et al.*, 2008).

A anemia por défice de ferro decorrente do défice alimentar é rara em países industrializados (Milman *et al.*, 2004). Sem hemorragia associada, este tipo de anemia levaria vários anos a desenvolver-se. Tanto os défices de folato como de Vitamina B12 são comuns em idosos, cada um ocorrendo em cerca de 5% dos doentes (Carmel, 2001). O défice de folato ocorre geralmente como resultado de défice alimentar (Carmel, 2001). A reserva de folato no organismo resiste por 4 a 6 meses, após os quais se desenvolverá anemia. Os doentes apresentam, em regra, história de perda de peso e fraqueza. A incidência e prevalência de défice de Vitamina B12 aumenta com a idade, a causa mais comum é a mal-absorção de Vitamina B12, que ocorre pela incapacidade para digerir a vitamina B12 alimentar, consequência da diminuição da secreção gástrica de ácido clorídrico e pepsina. O défice alimentar é uma causa rara de anemia por défice de Vitamina B12 (Andres *et al.*, 2004).

2.2 Consequências

É difícil separar as consequências directas da anemia na saúde daquelas que resultam das comorbilidades frequentemente encontradas nos idosos. Contudo, evidências sugerem que a anemia é um factor de risco independente para uma variedade de complicações clínicas e também de morte (Balducci *et al.*, 2006). A anemia tem sido associada ao aumento da mortalidade, ao aumento da incidência e a maior severidade de doença cardiovascular, bem como a dano cognitivo, a deterioração da capacidade física e a elevado risco de quedas e fracturas (Lipschitz, 2003; Woodman *et al.*, 2005). Estes efeitos têm sido observados não apenas em idosos com reduções severas de hemoglobina como também naqueles com anemia moderada ou reduções ligeiras dos níveis de hemoglobina (Chaves *et al.*, 2004).

A anemia está relacionada com o aumento da mortalidade em idosos, o que foi observado num estudo que incluiu 1016 indivíduos com idade ≥ 85 anos (Figura 2). Comparativamente àqueles com hemoglobina normal, o risco de mortalidade foi de 1.60 em mulheres e 2.29 em homens com anemia. O risco de mortalidade foi maior para menores níveis de hemoglobina (Eisenstaedt *et al.*, 2006).

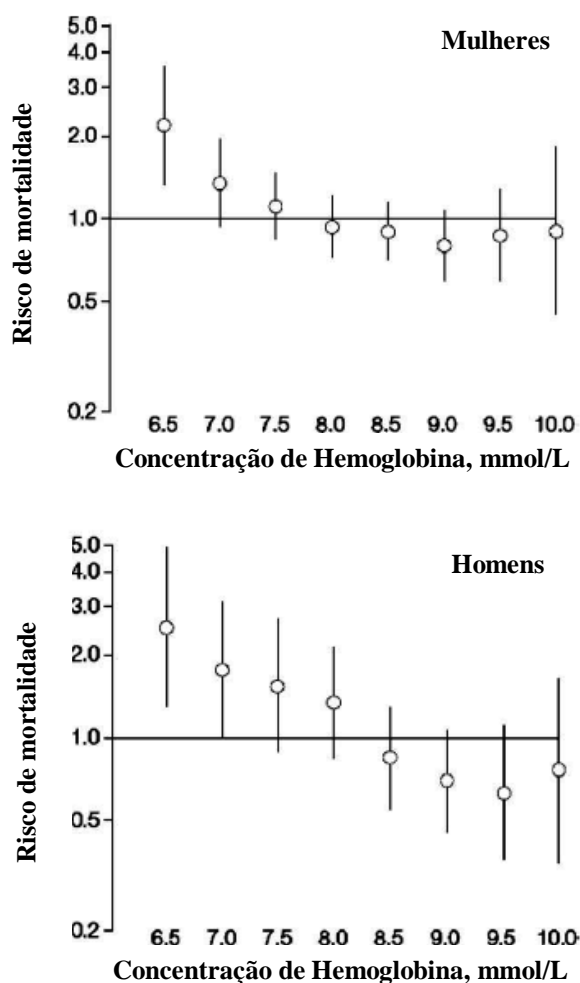


Figura 2. Risco de mortalidade em mulheres e homens em função da concentração de hemoglobina. Adaptado de Eisenstaedt *et al.* (2006).

Na presença de doença coronária, há relatos de que a anemia piora a angina e contribui para o aumento da incidência de outras complicações cardiovasculares. Estas podem ocorrer como resultado de mecanismos hemodinâmicos de compensação despoletados pela anemia, que aumentam o débito cardíaco. Este resulta num aumento do volume de sangue arterial e tensão da parede ventricular esquerda, levando a hipertrofia ventricular esquerda adaptativa (Metivier *et al.*, 2000). Este tipo de complicações associadas à anemia tem sido relatado em doentes portadores de insuficiência renal crónica, nos quais níveis baixos de hemoglobina têm

sido associados a um aumento proporcional da hipertrofia ventricular esquerda (Levin *et al.*, 1996).

Como consequência da redução da capacidade física, as quedas tornam-se frequentes e representam uma fonte significativa de morbidade e mortalidade nos idosos. A anemia tem sido relatada como um importante e independente factor de risco para quedas em idosos, incluindo quedas que resultam em fracturas (Eisenstaedt *et al.*, 2006). É também apontada como causa de fraqueza e tonturas, que podem aumentar a susceptibilidade para quedas (Balducci *et al.*, 2006).

Anemia à data de admissão é um factor importante de prognóstico em doentes idosos que são hospitalizados devido a fractura da anca. Pacientes idosos anémicos submetidos a cirurgia por fractura do colo do fémur ou fractura intertrocanteriana foram sujeitos a maior tempo de hospitalização e sofreram maior taxa de mortalidade aos 6 e 12 meses do que os não anémicos (Gruson *et al.*, 2002).

Os doentes com anemia leve sofrem frequentemente algum declínio funcional, com fadiga, dispneia ou dificuldade em realizar as actividades de vida diária, o que conduz a diminuição da qualidade de vida (Cella, 1997), com diminuição da sensação de bem-estar, declínio da capacidade de trabalho e de realização de actividades sociais e de lazer (Yellen *et al.*, 1997).

Entre os vários sintomas de anemia, a fadiga é um dos mais proeminentes, mostrando ter um grande impacto na qualidade de vida, bem como na necessidade de apoio social dispendioso, por condicionar os doentes idosos a uma maior necessidade de apoio por parte dos seus prestadores de cuidados, considerando a sua maior susceptibilidade a desenvolver dependência funcional (Curt *et al.*, 2000).

Uma coorte de 1146 indivíduos acima dos 71 anos de idade, num estudo prospectivo, mostrou que a existência de anemia estava associada com um maior declínio médio no desempenho físico, comparativamente aos indivíduos com níveis normais de hemoglobina (figura 3). Esta diferença foi ajustada para uma linha de base de desempenho, idade, educação, hábitos tabágicos, tensão arterial, índice de massa corporal, doença coronária, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus, cancro, doença pulmonar, doença infecciosa e doença renal (Eisenstaedt *et al.*, 2006).

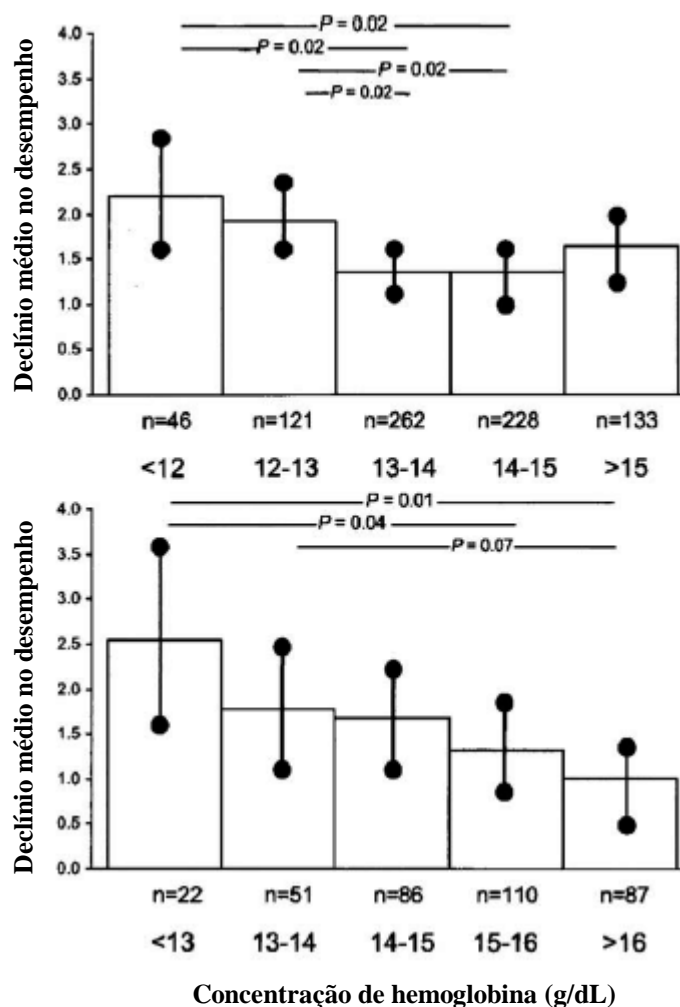


Figura 3. Declínio das médias ajustadas no desempenho em função da concentração de hemoglobina, para mulheres (em cima) e homens (em baixo). Adaptado de Eisenstaedt *et al.*

(2006)

3. Efeitos neurológicos da anemia no idoso

Embora o mecanismo ainda não tenha sido totalmente compreendido, algumas evidências sugerem que a anemia aumenta o risco de desenvolvimento de doença de Alzheimer (Beard *et al.*, 1997). Também tem sido encontrada uma relação entre a anemia e outros sintomas neurológicos, como cefaleias, diminuição da concentração e depressão (Katz *et al.*, 1993).

Estudos em pacientes anémicos em diálise mostraram que a anemia contribui para o enfraquecimento da função cognitiva, levando a confusão, dificuldade de concentração, diminuição do estado de alerta mental e memória (Nissenson *et al.*, 1991; Pickett *et al.*, 1999).

A anemia poderá diminuir directamente a função cerebral, pela privação de oxigénio ao cérebro, dificultando processos metabólicos importantes, ou indirectamente, por cursar com o aumento de fluxo cerebral, condicionando um aumento de toxinas urémicas ao cérebro (Marsh *et al.*, 1991).

4. Anemia e insuficiência cardíaca

Segundo a maioria dos estudos a prevalência de anemia na população com insuficiência cardíaca (IC) é superior a 20%, embora muitos considerem uma prevalência superior a 50%. Esta aumenta com a severidade da doença e embora seja muito acentuada em doentes com IC avançada, alguns com IC ligeira a moderada ou recente são anémicos. Grande parte dos estudos indica que a presença de anemia está relacionada com o aumento do risco para o desenvolvimento de efeitos adversos nos doentes com IC (Tang e Katz, 2008).

Têm sido propostas diversas etiologias para o desenvolvimento de anemia na IC (tabela 2), entre as quais se incluem a hemorragia gastrointestinal, favorecida pelo uso de

aspirina, a hemodiluição, a inibição da síntese de EPO (quando se instituiu terapêutica com IECAs ou ARAs) e défices nutricionais que podem decorrer de anorexia (Mitchell, 2007; Anand, 2008; Palazzuoli *et al.*, 2008).

Tabela 2. Causas de anemia na insuficiência cardíaca.

Causas de anemia na insuficiência cardíaca
<ul style="list-style-type: none">• Défice relativo de EPO• Resistência à acção da EPO• Deficiências nutricionais (ex: ferro, folato e vitamina B12)• Malabsorção secundária a edema da mucosa gastrointestinal• Diminuição do ferro disponível para a eritropoiese• Níveis elevados de citocinas inflamatórias• Hemodiluição• Fármacos (Ex: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, Antagonistas do receptor da angiotensina-II e Aspirina)

Adaptado de Kazory e Ross (2009)

Pelo exposto, compreende-se a relação causal entre IC e anemia. Contudo, pode estabelecer-se também uma perspectiva inversa, isto é, a anemia, quando suficientemente severa, pode ser a causa da IC, mesmo em doentes sem outras comorbilidades. Os mecanismos que podem levar à IC incluem o aumento da retenção hídrica, da actividade simpática e da actividade do sistema RAA, a hipóxia cardíaca directa e o aumento do stresse oxidativo, como pode ser observado na Figura 4 (Silverberg *et al.*, 2006).

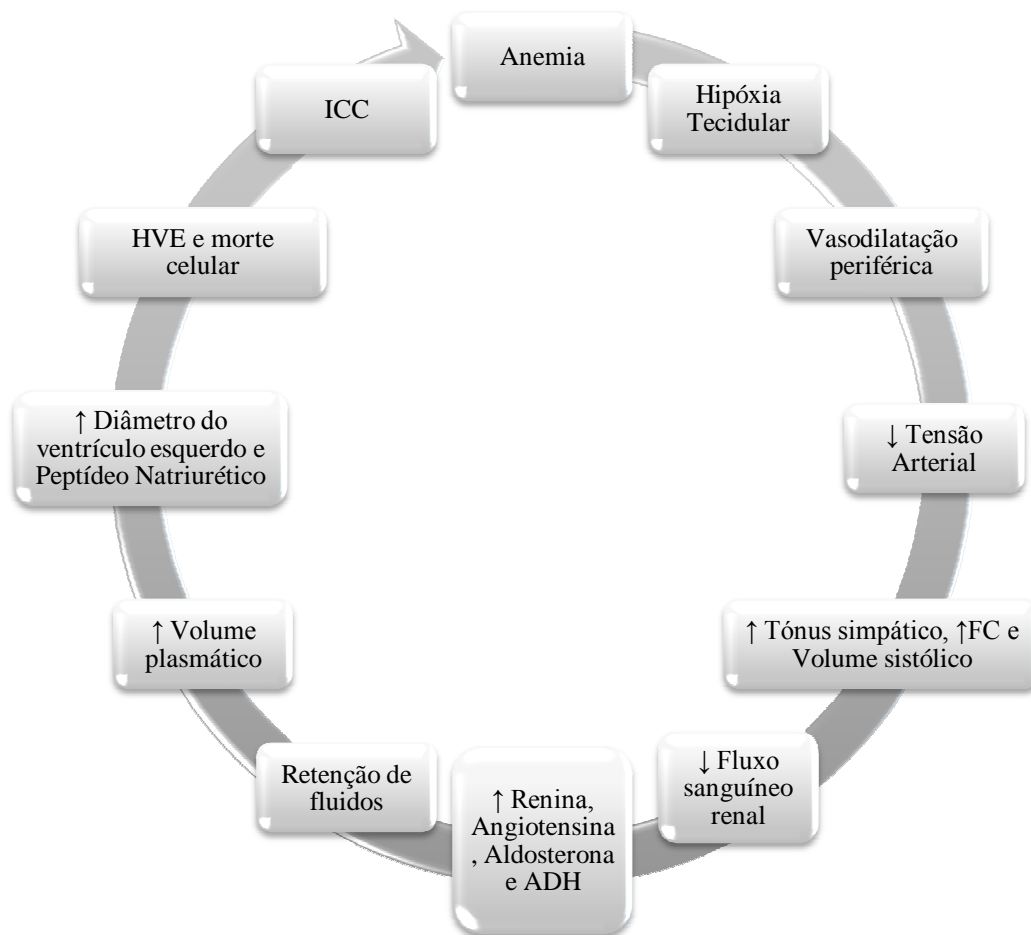


Figura 4. Mecanismos pelos quais a anemia causa/agrava a insuficiência cardíaca. Adaptado de Silverberg *et al.* (2006)

5. Anemia e doença renal crónica

A anemia tem sido reconhecida e estudada como uma complicação frequente da doença renal crónica (DRC). Ela ocorre precocemente no decurso da doença e agrava à medida que a função renal se deteriora.

Num estudo multicêntrico com 5222 doentes com DRC verificou-se que a anemia ocorria em 47,7% da população do estudo. A sua prevalência estaria fortemente associada ao declínio da taxa de filtração glomerular (TFG), verificando-se que a percentagem de doentes

com níveis de hemoglobina iguais ou inferiores a 12 g/dl aumentou de 26,7% para 75,5% quando a TFG diminuiu de ≥ 60 para < 15 ml/min/1.73m² (McClellan *et al.*, 2004).

O principal factor responsável pelo desenvolvimento de anemia na DRC é a diminuição da produção de EPO, contudo, outros factores podem contribuir para tal: diminuição do tempo de vida dos eritrócitos devido à presença de toxinas urémicas, hemorragia crónica devido à disfunção plaquetar, deficiências nutricionais, nomeadamente de folato, deficiência de ferro e elevação dos níveis de citocinas inflamatórias, que levam à supressão da medula óssea (Basile, 2007).

Tabela 3. Causas de anemia na doença renal crónica.

Causas de anemia na doença renal crónica
<ul style="list-style-type: none">• Défice relativo de EPO• Resistência à acção da EPO• Diminuição da expressão dos receptores da EPO• Perturbação da transdução de sinal da EPO• Diminuição do ferro disponível para a eritropoiese• Deficiências nutricionais (ex: ferro, folato e vitamina B12)• Níveis elevados de citocinas inflamatórias• Disfunção plaquetar com perda de sangue (ex: hemorragia gastrointestinal oculta)• Retenção de sangue em circuitos extracorpóreos em doentes com doença renal terminal• Fármacos (ex: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, Antagonistas dos receptores da angiotensina-II e aspirina)

Adaptado de Kazory e Ross (2009)

Por outro lado, a anemia é reconhecida como um factor de risco independente na progressão da doença renal em pacientes com DRC (Bahlmann *et al.*, 2007), e a hipóxia tecidual é um dos mecanismos propostos para essa relação. Num estudo com 6541 pacientes com DRC, a anemia foi considerada como um factor preditivo independente na evolução para DRC terminal e necessidade de transplantação renal (Johnson *et al.*, 2007).

6. Síndrome de anemia cardiorenal

O trabalho levado a cabo por um grupo de investigadores ao cargo do *National Heart, Lung and Blood Institute*, no sentido de explorar os dados existentes relativos às interacções entre o sistema cardiovascular e os rins e de desenvolver recomendações para estudos futuros, conduziu à definição de síndrome cardiorenal como um “estado em que a terapêutica para melhorar os sintomas de IC está limitada pelo seu impacto na deterioração da função renal” (Kazory e Ross, 2009). Desde então, a definição de síndrome cardiorenal foi expandida com o objectivo de realçar a natureza bidireccional da relação entre o rim e o coração: “uma condição fisiopatológica em que a disfunção aguda ou crónica de um órgão pode induzir disfunção aguda ou crónica no outro” (Ronco *et al.*, 2008). As mudanças no sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), o balanço entre monóxido de azoto (NO) e espécies reactivas de oxigénio (ROS), o sistema nervoso simpático e a inflamação são os principais mediadores para desenvolvimento de síndrome cardiorenal. Estes mediadores, também chamados conectores cardiorenais, exibem interacções mútuas e induzem circuitos de *feedback* positivo em diversos pontos (Napoli *et al.*, 2011). O conceito de síndrome cardiorenal torna-se clinicamente relevante pelo facto da disfunção orgânica, seja ela renal ou cardíaca, amplificar progressiva e mutuamente a falência de ambos os sistemas, sendo que a DRC pode causar ou piorar a IC, da mesma forma que a IC pode também causar ou piorar a DRC (Chan e Dellspenger, 2011).

A anemia, uma componente comum à IC e DRC, parece ser uma outra peça deste puzzle. Ela pode causar ou piorar a DRC e a IC, como pode também ser consequência de ambas as condições. Isto tem impellido alguns autores a expandir este conceito com uma ênfase especial no papel da anemia neste ciclo vicioso: o termo “síndrome de anemia cardiorenal” tem emergido recentemente e é cada vez mais utilizado para descrever esta associação (Reinglas *et al.*, 2010; Mentz e Lewis, 2011).

Pela complexidade desta síndrome, defende-se actualmente a sua classificação em 5 subtipos diferentes (tabela 4), considerando a natureza aguda ou crónica do primeiro órgão afectado, ou se ambos são afectados simultaneamente por uma doença sistémica (Goh *et al.*, 2011).

Tabela 4. Subtipos de síndrome cardiorenal.

Tipo I: Síndrome cardiorenal aguda
<ul style="list-style-type: none">• Agravamento súbito da função cardíaca que conduz a lesão renal aguda (ex. choque cardiogénico agudo, insuficiência cardíaca aguda descompensada)
Tipo II: Síndrome cardiorenal crónica
<ul style="list-style-type: none">• Alterações crónicas na função cardíaca que condicionam doença renal crónica progressiva (ex. insuficiência cardíaca crónica)
Tipo III: Síndrome renocardíaca aguda
<ul style="list-style-type: none">• Agravamento súbito da função renal que causa distúrbios cardíacos agudos (ex. lesão renal aguda ou glomerulonefrite que causa insuficiência cardíaca, arritmias ou isquémia)
Tipo IV: Síndrome renocardíaca crónica
<ul style="list-style-type: none">• Doença renal crónica que contribui para a deterioração da função cardíaca, <i>remodeling</i> cardíaco, disfunção diastólica, risco aumentado de eventos cardiovasculares (ex. doença crónica glomerular ou intersticial que promova o desenvolvimento de anemia)
Tipo V: Síndrome cardiorenal secundária
<ul style="list-style-type: none">• Alterações sistémicas que causam lesão orgânica, quer cardíaca ou renal (ex. diabetes mellitus ou sépsis)

Adaptado de Reinglas *et al.*(2010)

No que respeita à IC, a redução da pressão de perfusão como consequência da diminuição do débito cardíaco e a hipovolémia arterial levam a que a conservação do volume sanguíneo e pressão ocorra pela activação dos barorreceptores arteriais e intra-renais. Este reflexo resulta na libertação de ADH e na activação do sistema RAA (Schrier, 2006). Embora estes mecanismos reflexos sejam responsáveis por manter o volume sistólico e a pressão de

perfusão, promovendo retenção hidrossalina pelo rim enquanto aumentam a vasoconstrição periférica e renal, também criam a base para a ocorrência de disfunção renal. A elevada resistência arteriolar vai resultar numa redução do fluxo sanguíneo renal e da TFG. Em última análise, a hipóxia renal, a inflamação e a libertação de citocinas irão causar lesão estrutural e funcional do rim (Jessup e Costanzo, 2009). Como consequência, o fluxo sanguíneo renal e a TFG decrescem, promovendo as acções e efeitos deletérios que os mecanismos reflexos acima mencionados têm a nível renal. Dada a existência de um coração já debilitado, o aumento do volume sanguíneo e a sobre-estimulação simpática decorrentes deste mecanismo compensatório tornam-se indesejáveis, acabando, em si mesmos, por promover uma maior disfunção cardíaca. Testemunha-se, assim, um ciclo vicioso que se auto-perpetua, onde o coração promove disfunção renal, e os rins promovem disfunção cardíaca (Dickhout *et al.*, 2011).

Por outro lado, uma lesão aguda ou crónica do rim pode provocar lesão cardíaca e iniciar igualmente o ciclo vicioso. Glomerulonefrite, necrose tubular aguda, doença glomerular crónica e outras causas de IR podem afectar o coração através de vários mecanismos (Ronco *et al.*, 2008). Por exemplo, a IR pode causar hipervolemia, cursando com edema pulmonar e, subsequentemente, IC. A ocorrência de hipercaliémia, que pode conduzir a arritmias e paragem cardíaca, é um traço comum tanto da doença renal aguda como crónica (De Castro *et al.*, 2010). Considerando que os rins são responsáveis pela produção de bicarbonato e contribuem para a excreção de ácidos, a acidémia é também um traço comumente observado em pacientes com doença renal e que pode promover IC direita por vasoconstrição das arteríolas pulmonares (McCullough e Sandberg, 2004; De Castro *et al.*, 2010). A isquémia renal, secundária a micro ou macroangiopatia, pode também promover inflamação e apoptose a nível cardíaco, bem como sobre-estimulação do sistema RAA. A activação deste reflexo, pelo aumento da retenção de fluidos e da resistência vascular

periférica, irá elevar a pré e pós carga cardíacas, respectivamente (Berl e Henrich, 2006). Finalmente, a anemia pode também ser despoletada por doença renal e pode provocar o desenvolvimento de IC ou exacerbar uma IC já existente (Virani *et al.*, 2008).

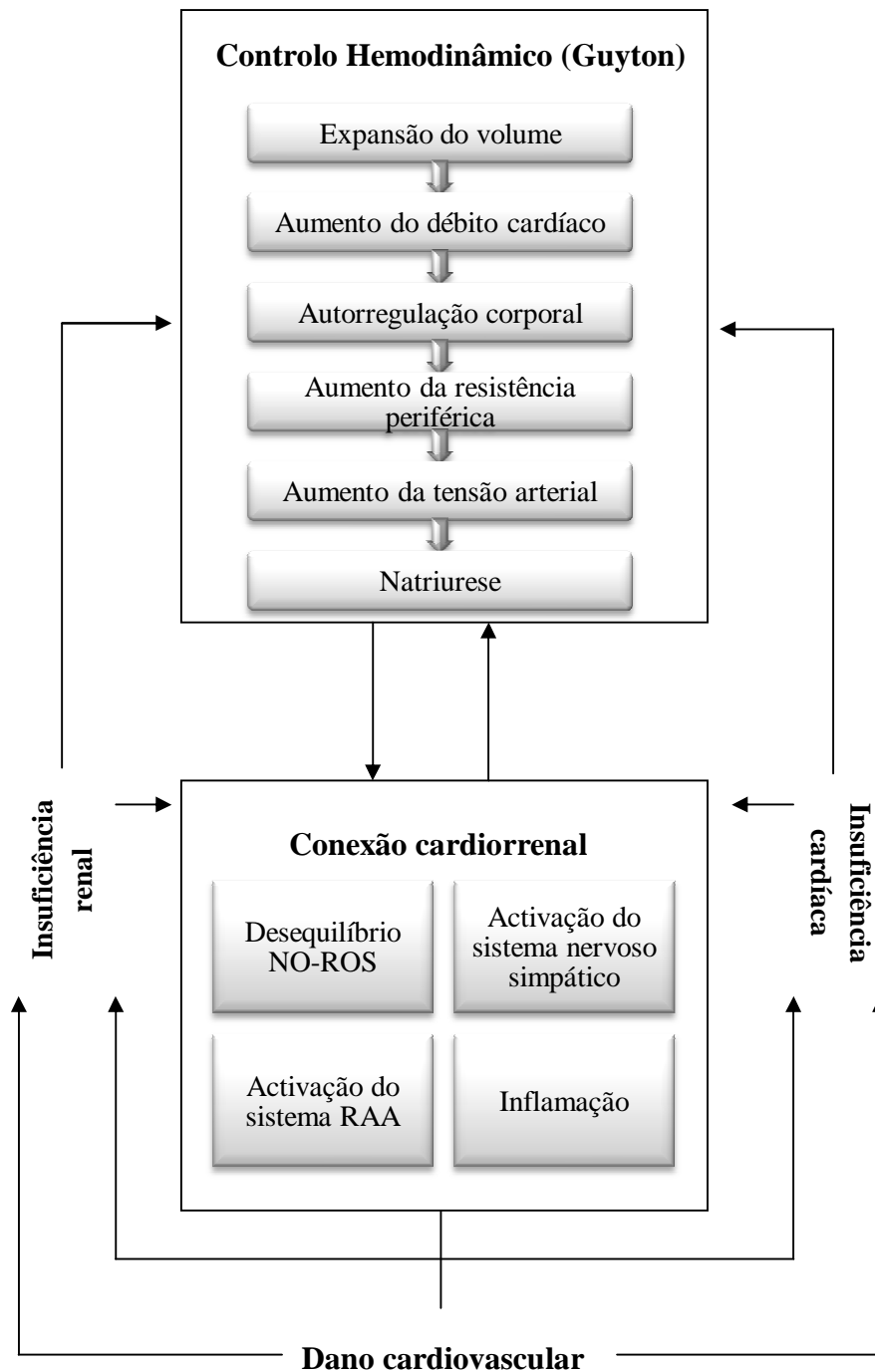


Figura 5. Base fisiopatológica da síndrome cardiorenal severa. Adaptado de Bongartz *et al.*

(2005)

O modelo de Guyton explica a interacção coração-rim no que toca ao volume de fluido extracelular, débito cardíaco e tensão arterial média. Quando um destes órgãos falha, desenvolve-se um ciclo vicioso em que o sistema RAA, o balanço NO – ROS, o sistema nervoso simpático e a inflamação interagem e os seus efeitos actuam em sinergismo, sendo este mecanismo englobado no conceito de conexão cardiorrenal (Figura 5).

IV. Efeitos citoprotectores da rhEPO

1. A EPO e a rhEPO

A EPO é uma hormona de natureza glicoproteica, com importante homologia com os mediadores de crescimento e inflamação (Erbayraktar *et al.*, 2003). Evidências sugerem que o principal local de produção regulada de EPO são as células intersticiais peritubulares; contudo, também é possível que exista uma origem tubular (Jie *et al.*, 2006). O estímulo principal para a produção de EPO é a hipóxia tecidual, que activa o factor indutível por hipóxia 1 (HIF-1), responsável pela activação da transcrição do gene da EPO.

A EPO circula no plasma em concentrações que variam entre 3 e 15 U/L (Scalera *et al.*, 2005). O efeito mais bem conhecido da EPO é a activação de receptores expressos nas células progenitoras da linhagem eritrocitária, promovendo a viabilidade, proliferação e diferenciação terminal dos precursores eritróides e acelerando a libertação dos reticulócitos da medula óssea, com consequente aumento da massa de eritrocitária (Jelkmann, 1992).

A rhEPO foi aprovada pela FDA para uso clínico em 1993. Hoje em dia, existem 3 tipos principais: Epoetina alfa, Epoetina beta e Darbopoetina alfa. Estas são produzidas com recurso a tecnologia de ADN recombinante, em linhas celulares de ovários de hamsters chineses, o que leva a uma estrutura glicosilada, diferente da EPO humana endógena

(Agarwal e Prchal, 2008). A eritropoietina endógena tem uma semi-vida plasmática de 8,5 horas. Depois de administradas por via subcutânea, as semi-vidas plasmáticas das rhEPOs são: 20,5 horas para a epoietina alfa, 24 horas para a epoietina beta e 49 horas para a darbopoietina. Esta maior semi-vida permite um maior intervalo entre doses, com segurança, contribuindo para uma administração mais conveniente (Egrie *et al.*, 2003).

A terapêutica com rhEPO permite estimular directamente a eritropoiese, aumentando os níveis de hemoglobina (Debska-Slizien *et al.*, 2004). O efeito da EPO no crescimento dos precursores eritróides aumenta sob acção de outras hormonas, tais como androgénios, hormonas tiroideias, somatomedina e catecolaminas (Jie *et al.*, 2006).

No embrião, os receptores da EPO existem em quase todos os tecidos, e esta actua como um regulador *major* da formação vascular e crescimento de órgãos (Juul *et al.*, 1998). No adulto têm sido encontrados locais de ligação para a EPO em outros tecidos e órgãos, como o rim, o coração e o sistema vascular. Os efeitos da EPO estendem-se além da eritropoiese (tabela 5).

Tabela 5. Efeitos celulares fisiológicos da activação do receptor da EPO.

Órgão	Receptor da EPO	Efeito do receptor activado
Coração	Cardiomiócito	Proliferação, antiapoptose
	Cardiomioblasto	Proliferação, antiapoptose
	Cardiofibroblasto	
Rim	Célula tubular	Proliferação, antiapoptose
	Célula mesangial	
	Célula glomerular	
Sistema Vascular	Célula endotelial	Migração, proliferação, antiapoptose, angiogénese
	Célula progenitora endotelial	Mobilização da medula óssea, proliferação, diferenciação
	Célula do músculo liso vascular	Antiapoptose

Adaptado de Jie *et al.* (2006)

Os mecanismos de regulação da expressão do receptor da EPO ainda não estão bem conhecidos (Acs *et al.*, 2002). Foi demonstrado que a expressão do receptor da EPO pode ser aumentada em vários tipos celulares não hematopoiéticos na presença de hipóxia. No cérebro do rato, um aumento da expressão de EPO e do seu receptor foram demonstrados após indução de isquémia (Bernaudin *et al.*, 1999).

2. A utilização da rhEPO na síndrome de anemia cardiorenal

2.1. Na insuficiência cardíaca

Vários estudos realizados até à data sugerem que a terapêutica da anemia recorrendo a rhEPO e ferro é benéfica e capaz de diminuir a morbilidade em doentes com IC.

No ano de 2000 foi desenvolvido o primeiro estudo que utilizou o conceito de correcção da anemia em doentes com insuficiência cardíaca crónica (Silverberg *et al.*, 2000). Desde então outros se seguiram, apresentando sempre resultados semelhantes, em que, globalmente, houve um aumento dos níveis plasmáticos de hemoglobina, melhoria na fracção de ejeção ventricular esquerda, redução da sintomatologia associada à IC, diminuição da taxa média de internamento, diminuição da necessidade diária de terapêutica com diuréticos e atraso na deterioração da taxa de filtração glomerular. Também foram observadas alterações nos parâmetros de exercício físico, incluindo um aumento do pico de consumo de oxigénio e da duração do exercício (Akram e Pearlman, 2007).

Também foram realizados estudos com darbepoetina, demonstrando a sua eficácia e segurança em doentes com IC (Cleland *et al.*, 2005). Houve melhoria da qualidade de vida (medida através de questionários aplicados aos doentes), embora não se tenha verificado uma

melhoria no desempenho perante o exercício físico, nem em termos de duração do exercício nem de volume máximo de oxigénio consumido.

São vários os estudos que mostram como a epoetina beta e a darbepoetina podem diminuir a morbidade em doentes com insuficiência cardíaca crónica, mas a maior limitação de todos incide na pequena amostra e no desenho do estudo sub-óptimo. Por este prisma, seriam necessários novos estudos controlados, com amostra maior, randomizados e duplamente cegos para confirmar os resultados obtidos e determinar os níveis óptimos de hemoglobina a atingir nestes doentes (Silverberg *et al.*, 2009).

2.2. Na doença renal crónica

Um estudo retrospectivo demonstrou que o tratamento com rhEPO em doentes com anemia e IRC em pré-diálise levou a taxas mais baixas de hospitalização, menores custos de tratamento no início da diálise, mas também um menor risco relativo de doença cardíaca e morte, comparativamente a doentes que não receberam tratamento ou que receberam tratamento intermitente com rhEPO (Collins, 2003). Também foram observadas a regressão da hipertrofia ventricular esquerda (La Ferla *et al.*, 2002) e o atraso da progressão da doença renal (Kuriyama *et al.*, 1997) em doentes anémicos com DRC tratados com rhEPO.

Num estudo com 179 doentes com IC moderada a severa e DRC de ligeira a moderada, verificou-se que a correcção da anemia pela administração de rhEPO e ferro levou a uma melhoria da função ventricular esquerda sistólica e ao bloqueio da progressão da DRC (Silverberg *et al.*, 2003). Outros estudos apontam para resultados semelhantes, tanto de estabilização como de melhoria da função renal após a correcção da anemia. Contudo muitos dos estudos são feitos com uma pequena amostra de doentes e usam diferentes objectivos de concentração de hemoglobina (Kazory e Ross, 2009).

Quando os doentes com DRC são tratados com rhEPO, é desejável que se faça a correcção do hematócrito até 36%, nível a que se assiste a uma melhoria da função cardíaca e renal, enquanto a normalização para 42% pode aumentar os eventos cardiovasculares (George *et al.*, 2005).

Estão documentados a melhoria da qualidade de vida e o alívio sintomático da anemia com o uso de ESAs, bem como uma menor necessidade em recorrer a transfusões sanguíneas, diminuindo o risco de sensibilização imunológica, infecção e sobrecarga de ferro (Wish e Coyne, 2007).

3. Outros efeitos citoprotectores

Além dos efeitos na eritropoiese, a EPO tem propriedades não-hematológicas que podem trazer efeitos benéficos. Pela prevenção da apoptose, a EPO pode diminuir a deterioração do tecido cerebral e miocárdico (Parsa *et al.*, 2003). Sabe-se que existem receptores para a EPO na retina (Grimm *et al.*, 2002), cardiomiócitos (Van der Meer *et al.*, 2003), tecido cerebral (Siren *et al.*, 2001) e nas células endoteliais (Anagnostou *et al.*, 1994).

Estudos em modelos animais demonstraram que o uso de EPO na IC após um enfarte agudo do miocárdio ou após lesão cardíaca por outras causas, com ou sem normalização dos níveis de hemoglobina, melhorou a disfunção endotelial, aumentou a neovascularização, reduziu a apoptose dos cardiomiócitos, reduziu o stress oxidativo e a inflamação, reduziu a fibrose, reduziu o dano pela hipóxia e diminuiu a deterioração funcional do coração (Arcasoy, 2008). Parte destes efeitos ocorreu por aumento no número e actividade das células progenitoras endoteliais da medula óssea (George *et al.*, 2005; Arcasoy, 2008).

Em condições de isquémia, a EPO pode recrutar células progenitoras endoteliais em circulação e, conseqüentemente, levar a neovascularização (Heeschen *et al.*, 2003). Num trabalho *in-vitro* verificou-se que a EPO e o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) eram igualmente potentes na estimulação da angiogénese (Jaquet *et al.*, 2002). Estudos clínicos também evidenciaram este efeito, que se verificou não só quando a EPO foi administrada na altura da isquémia mas também três semanas após enfarte agudo do miocárdio. A maior indução de neovascularização ocorreu quando a EPO foi administrada imediatamente após o evento isquémico e continuou por mais três semanas. Nos doentes que receberam EPO três semanas após o evento isquémico também houve um aumento da densidade capilar, comparativamente ao grupo controlo que não recebeu EPO. Uma melhoria nos parâmetros cardíacos também foi evidente no grupo com EPO (van der Meer *et al.*, 2005).

A EPO também pode exercer cardio-protecção pelas suas propriedades anti-inflamatórias. Vários marcadores de inflamação reduziram após administração de EPO num modelo animal de isquémia-reperfusão miocárdica (Liu *et al.*, 2006).

A existência de receptores para a EPO no tecido renal, vascular e não vascular e, especificamente, nas células tubulares renais tem sido demonstrada (Westenfelder *et al.*, 1999). A administração de rhEPO é protectora em muitos modelos experimentais de insuficiência renal aguda, em lesão isquémica-reperfusão ou na lesão renal pela cisplatina. A EPO melhora a disfunção renal por reduzir a morte celular por apoptose se for administrada antes da indução da insuficiência renal aguda (Fliser e Haller, 2007). Estudos em modelos animais com insuficiência renal aguda mostraram que uma dose baixa semanal de darbepoietina-alfa levou a uma melhoria da função renal e redução da evidência histológica de lesão renal, maior aumento ponderal do que o grupo controlo e melhoria da sobrevivência, sem que houvesse alteração da tensão arterial ou aumento do volume globular médio (Bahlmann *et al.*, 2004).

4. Neuroprotecção

O papel da EPO na protecção e reparação do sistema nervoso representa uma área em investigação activa. Os receptores da EPO são expressos no sistema nervoso e a neuroprotecção mediada pela EPO tem sido demonstrada em culturas celulares e modelos animais (Genc *et al.*, 2004).

Um estudo realizado em ratos com hemorragia intracraniana mostrou que a administração de rhEPO melhorou a lesão cerebral, através de dois mecanismos, pela redução da morte celular por apoptose e pelo aumento da expressão de NO e outros factores que promovem a regeneração e sobrevivência dos tecidos neuronais (Lee *et al.*, 2006).

Um estudo realizado em doentes com AVC permitiu verificar que a administração intra-venosa de rhEPO estava associada a uma significativa melhoria clínica, a mais rápida normalização dos marcadores séricos de lesão, e a um resultado mais favorável nos estudos por ressonância magnética nuclear (Ehrenreich *et al.*, 2002).

Num outro estudo mais pequeno, doentes com acidente vascular cerebral (AVC) isquémico foram divididos em dois grupos, um que os doentes receberam diariamente EPO nos 3 primeiros dias pós-enfarte, e outro em que os doentes receberam placebo. Verificou-se que no grupo que recebeu EPO houve uma redução da zona de enfarte e melhores resultados neurológicos em relação ao grupo controlo, não se tendo observado a ocorrência de reacções adversas (Ehrenreich *et al.*, 2002). Contudo, seriam necessários estudos mais abrangentes e com uma amostra mais alargada para confirmar estes resultados.

A EPO é um factor de sobrevivência para os fotorreceptores da retina e actua como neuroprotector na neuropatia diabética (Bianchi *et al.*, 2004). Contudo, tem também potencial para agravar a retinopatia diabética por potenciar a angiogénese da retina independentemente do VEGF (Watanabe *et al.*, 2005).

V. Efeitos secundários da utilização da EPO

A hipertensão associada ao uso dos agentes estimulantes da eritropoiese (ESAs) é considerada como um efeito adverso importante, resultando de vários mecanismos, incluindo a expansão do volume sanguíneo, o aumento da viscosidade sanguínea e a reversão da vasodilatação induzida pela hipóxia. Também foi proposto um efeito vasoconstrictor directo (Miyashita *et al.*, 2004). Em alguns estudos clínicos, o aparecimento da hipertensão associada à terapêutica com ESAs surgiu nos primeiros 90 dias de tratamento. Foi mais comum nos doentes sujeitos a hemodiálise e estava associado a um aumento mais rápido do hematócrito (Wish e Coyne, 2007).

O aumento do risco de complicações trombóticas representa também um efeito adverso importante. O aumento do hematócrito pode estar associado a um risco trombótico aumentado por levar a uma síndrome de hiperviscosidade, especialmente em doentes com policitémia vera ou pseudo-policitémia. O local mais frequente de trombose é o SNC, sendo a trombose arterial mais frequente que a venosa. Contudo, ainda está por esclarecer se o aumento do hematócrito estabelece uma relação causal directa com a ocorrência de trombose (Kwaan e Wang, 2003; Lippi *et al.*, 2010).

Há evidências de que a ocorrência dos efeitos adversos atrás mencionados está relacionada com a dose de ESAs utilizada, sendo maior para doses mais altas (Singh, 2010).

O estudo NHCT (*Normal Hematocrit*) contemplou doentes crónicos em hemodiálise de alto risco. Recorrendo a dois grupos, comparou a administração de doses mais elevadas de Epoetina- α para atingir maiores concentrações de hemoglobina com a administração de doses mais baixas, para menores níveis de hemoglobina. Nos doentes do primeiro grupo verificou-se uma taxa mais alta de morte e enfarte do miocárdio, bem como de trombose vascular, comparativamente aos doentes do segundo grupo. (Besarab *et al.*, 1998)

Outros estudos permitiram elaborar conclusões semelhantes. O estudo CREATE (*Cardiovascular Risk reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin-beta*) avaliou o efeito da correcção total vs parcial da anemia e também tratamento “precoce vs tardio” na mortalidade e na redução do risco de doença cardiovascular em 603 doentes com DRC. Aos pacientes foi atribuída uma concentração alvo de Hb de 13-15g/dl vs 10.5-11.5g/dl. No primeiro braço foi usada uma dose média de 5000U/semana, enquanto no segundo 2000U/semana de epoetina-beta. Num follow-up de 4 anos, foi encontrada uma taxa mais alta para um primeiro evento cardiovascular no primeiro grupo (Drueke *et al.*, 2006). O estudo CHOIR (*Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insuficiency*) englobou 1432 doentes com DRC e anemia com o objectivo de comparar o efeito de uma elevação da concentração de hemoglobina para 13.5g/dl vs 11.3g/dl. Os doentes do braço da concentração mais alta de hemoglobina receberam uma dose de epoetina alfa média de 10952U/semana comparativamente ao outro grupo que recebeu 5506U/semana. No grupo designado a concentração de hemoglobina mais alta foi observado um maior número de eventos (morte, enfarte agudo do miocárdio, hospitalização por insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral) comparativamente ao outro grupo (Singh *et al.*, 2006).

VI. Outros/ Novos ESAs

A rhEPO está disponível para o tratamento da anemia nos doentes com DRC desde há 20 anos. Mais recentemente, têm surgido outras moléculas de mais longa duração de acção, oferecendo a vantagem de menor frequência de administração. Contudo, a terapêutica com estes compostos é dispendiosa, considerando a complexidade do seu processo de síntese. Novos ESAs são ou seriam ainda mais caros, devido aos elevados custos associados à investigação farmacológica, que ainda não foi “coberta” por anos de venda. A síntese de

moléculas mais simples não relacionadas com a estrutura dos ESAs pode levar à criação de fármacos mais baratos que iriam revolucionar o mercado. Neste sentido, o peginesatide parece ser o mais promissor no futuro. O CNTO 530 e o CNTO 528, dois agonistas dos receptores da EPO estão também em desenvolvimento clínico. Atendendo à sua maior semi-vida, tenderão a ser administrados com menor frequência que o peginesatide. (Del Vecchio e Locatelli, 2011). Na tabela 6 apresentam-se alguns dos principais ESAs em desenvolvimento e as suas principais características.

Tabela 6. Novos ESAs em desenvolvimento.

Fármaco	Mecanismo de acção	Via de administração	Fase de estudo
Peginesatide	Activação do receptor da EPO	Subcutânea e endovenosa	III
ACE-011	Bloqueio da via SMAD	Subcutânea e endovenosa	IIa
FG-2216	Transcrição do gene da EPO	Oral	II
FG-4592	Transcrição do gene da EPO	Oral	II
GSK 1279963	Transcrição do gene da EPO	Oral	I
CNTO 530	Activação do receptor da EPO	Subcutânea e endovenosa	I
CNTO 528	Activação do receptor da EPO	Subcutânea e endovenosa	I

Adaptado de Del Vecchio e Locatelli (2011)

VII. Conclusões

O envelhecimento populacional a que actualmente se assiste nos países desenvolvidos está na base do aumento da prevalência de doenças associadas à idade avançada. O envelhecimento resulta de um processo gradual de acumulação de danos, influenciado por factores genéticos, ambientais e até pelo próprio acaso, e que determina alterações orgânicas, estruturais e funcionais, afectando todo o organismo. Em grande parte dos casos, o doente idoso é portador de polipatologia, com debilidade aumentada e maior susceptibilidade ao desenvolvimento de complicações, seja da doença em si ou da terapêutica instituída.

A anemia é uma condição que ocorre frequentemente em doentes idosos. Pode ter diversas etiologias, sendo a mais comum a anemia de doenças crónicas, a que se segue a anemia por défice de ferro. Na presença de anemia, a sua causa deve ser explorada, para se proceder a terapêutica adequada, já que a anemia leva a consequências nefastas, especialmente no idoso, pois está associada a aumento da mortalidade e morbilidade, nomeadamente ao aumento da incidência e maior severidade de doença cardiovascular, a dano cognitivo, a deterioração da capacidade física e a elevado risco de quedas e fracturas, com prejuízo da qualidade de vida.

Além de se apresentar como um factor importante na saúde do doente idoso quando existe isoladamente, a anemia enquadrada na síndrome de anemia cardiorrenal tem um papel muito relevante. Nesta síndrome, o coração e o rim estabelecem uma relação de natureza bidireccional em que a disfunção aguda ou crónica de um órgão pode induzir disfunção aguda ou crónica no outro, interacção que é mediada pelos conectores cardiorrenais. A anemia pode surgir como causa ou consequência da doença renal ou cardíaca, como parte integrante deste círculo vicioso.

Os agentes eritropoiéticos têm potencial para desempenhar um papel terapêutico nesta população de doentes. Pela sua acção como estimulantes da eritropoiese, aumentando os níveis de hemoglobina, levam à redução dos sintomas provocados pela anemia. Por outro lado, diminuem a morbidade em doentes com insuficiência cardíaca e em doentes com insuficiência renal, diminuindo as complicações cardiovasculares neste último grupo de doentes.

Outro ponto importante na terapêutica com agentes eritropoiéticos diz respeito aos seus efeitos não-hematológicos. Em doentes idosos, com polipatologia, destaca-se o benefício da obtenção destes efeitos, nomeadamente pela diminuição da deterioração do tecido cerebral e miocárdico, pela prevenção da apoptose e pela estimulação da angiogénese em situações de isquémia.

Apesar do uso de agentes eritropoiéticos apresentar alguns riscos (como o aumento da tensão arterial e tromboembolismo) estes devem ser pesados comparativamente ao potencial benefício de melhorar a anemia, a qualidade de vida, a função neurocognitiva e também a diminuição do impacto da isquémia no tecido cerebral, cardíaco e em outros tecidos/órgãos.

Há evidências de que a ocorrência dos referidos efeitos adversos está relacionada com a dose de agentes eritropoiéticos utilizada, sendo maior para doses mais altas. Novas moléculas estão em estudo actualmente, com o objectivo de melhorar a comodidade da administração e reduzir o custo da terapêutica, mantendo os efeitos terapêuticos e citoprotectores benéficos.

É necessária a realização de novos estudos que permitam concluir sobre a ocorrência dos efeitos adversos e a dose de agentes eritropoiéticos utilizada, com o objectivo de otimizar a terapêutica, aumentando o nível de segurança dos fármacos, assegurando a sua eficácia.

VIII. Referências bibliográficas

- Abramson, S. D. and N. Abramson (1999). "'Common' uncommon anemias." Am Fam Physician **59**(4): 851-858.
- Acs, G., P. J. Zhang, et al. (2002). "Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in breast carcinoma." Cancer **95**(5): 969-981.
- Agarwal, N. and J. T. Prchal (2008). "Erythropoietic agents and the elderly." Semin Hematol **45**(4): 267-275.
- Akram, K. and B. L. Pearlman (2007). "Congestive heart failure-related anemia and a role for erythropoietin." Int J Cardiol **117**(3): 296-305.
- Anagnostou, A., Z. Liu, et al. (1994). "Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells." Proc Natl Acad Sci U S A **91**(9): 3974-3978.
- Anand, I. S. (2008). "Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology." Heart Fail Rev **13**(4): 379-386.
- Andres, E., L. Federici, et al. (2008). "Update of nutrient-deficiency anemia in elderly patients." Eur J Intern Med **19**(7): 488-493.
- Andres, E., N. H. Loukili, et al. (2004). "Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients." CMAJ **171**(3): 251-259.
- Arcasoy, M. O. (2008). "The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin." Br J Haematol **141**(1): 14-31.
- Bahlmann, F. H., J. T. Kielstein, et al. (2007). "Erythropoietin and progression of CKD." Kidney Int Suppl(107): S21-25.
- Bahlmann, F. H., R. Song, et al. (2004). "Low-dose therapy with the long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alpha persistently activates endothelial Akt and attenuates progressive organ failure." Circulation **110**(8): 1006-1012.
- Balducci, L. (2010). "Anemia, fatigue and aging." Transfus Clin Biol **17**(5-6): 375-381.

- Balducci, L., W. B. Ershler, et al. (2006). "Anemia in the elderly-clinical findings and impact on health." Crit Rev Oncol Hematol **58**(2): 156-165.
- Basile, J. N. (2007). "Clinical considerations and practical recommendations for the primary care practitioner in the management of anemia of chronic kidney disease." South Med J **100**(12): 1200-1207.
- Beard, C. M., E. Kokmen, et al. (1997). "Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County, Minnesota." Ann Epidemiol **7**(3): 219-224.
- Berl, T. and W. Henrich (2006). "Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment." Clin J Am Soc Nephrol **1**(1): 8-18.
- Bernaudin, M., H. H. Marti, et al. (1999). "A potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice." J Cereb Blood Flow Metab **19**(6): 643-651.
- Besarab, A., W. K. Bolton, et al. (1998). "The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin." N Engl J Med **339**(9): 584-590.
- Bianchi, R., B. Buyukakilli, et al. (2004). "Erythropoietin both protects from and reverses experimental diabetic neuropathy." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(3): 823-828.
- Bongartz, L. G., M. J. Cramer, et al. (2005). "The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'." Eur Heart J **26**(1): 11-17.
- Carmel, R. (2001). "Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues." Blood Rev **15**(1): 9-18.
- Cella, D. (1997). "The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue." Semin Hematol **34**(3 Suppl 2): 13-19.

- Chan, E. J. and K. C. Dellspenger (2011). "Update on cardiorenal Syndrome: a clinical conundrum." Adv Perit Dial **27**: 82-86.
- Chaves, P. H., Q. L. Xue, et al. (2004). "What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women?" J Am Geriatr Soc **52**(11): 1811-1816.
- Cleland, J. G., J. T. Sullivan, et al. (2005). "Once-monthly administration of darbepoetin alfa for the treatment of patients with chronic heart failure and anemia: a pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation." J Cardiovasc Pharmacol **46**(2): 155-161.
- Collins, A. J. (2003). "Anaemia management prior to dialysis: cardiovascular and cost-benefit observations." Nephrol Dial Transplant **18 Suppl 2**: ii2-6.
- Cotroneo, P., B. Maria Ricerca, et al. (2000). "Blunted erythropoietin response to anemia in patients with Type 1 diabetes." Diabetes Metab Res Rev **16**(3): 172-176.
- Curt, G. A., W. Breitbart, et al. (2000). "Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition." Oncologist **5**(5): 353-360.
- De Castro, F. D., P. C. Chaves, et al. (2010). "[Cardiorenal syndrome and its pathophysiological implications]." Rev Port Cardiol **29**(10): 1535-1554.
- Debska-Slizien, A., A. Owczarzak, et al. (2004). "Erythrocyte metabolism during renal anemia treatment with recombinant human erythropoietin." Int J Artif Organs **27**(11): 935-942.
- Del Vecchio, L. and F. Locatelli (2011). "New Treatment Approaches in Chronic Kidney Disease-Associated Anaemia." European Oncology & Hematology **7**(2): 132-135.
- Dickhout, J. G., R. E. Carlisle, et al. (2011). "Interrelationship between cardiac hypertrophy, heart failure, and chronic kidney disease: endoplasmic reticulum stress as a mediator of pathogenesis." Circ Res **108**(5): 629-642.
- Drueke, T. B., F. Locatelli, et al. (2006). "Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia." N Engl J Med **355**(20): 2071-2084.

- Egrie, J. C., E. Dwyer, et al. (2003). "Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin." Exp Hematol **31**(4): 290-299.
- Ehrenreich, H., M. Hasselblatt, et al. (2002). "Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial." Mol Med **8**: 495-505.
- Ehrenreich, H., M. Hasselblatt, et al. (2002). "Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial." Mol Med **8**(8): 495-505.
- Eisenstaedt, R., B. W. Penninx, et al. (2006). "Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts." Blood Rev **20**(4): 213-226.
- Erbayraktar, S., O. Yilmaz, et al. (2003). "Erythropoietin is a multifunctional tissue-protective cytokine." Curr Hematol Rep **2**(6): 465-470.
- Fliser, D. and H. Haller (2007). "Erythropoietin and treatment of non-anemic conditions--cardiovascular protection." Semin Hematol **44**(3): 212-217.
- Genc, S., T. F. Koroglu, et al. (2004). "Erythropoietin and the nervous system." Brain Res **1000**(1-2): 19-31.
- George, J., E. Goldstein, et al. (2005). "Erythropoietin promotes endothelial progenitor cell proliferative and adhesive properties in a PI 3-kinase-dependent manner." Cardiovasc Res **68**(2): 299-306.
- George, J., S. Patal, et al. (2005). "Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers." Arch Intern Med **165**(11): 1304-1309.
- Goh, C. Y., G. Vizzi, et al. (2011). "Cardiorenal syndrome: a complex series of combined heart/kidney disorders." Contrib Nephrol **174**: 33-45.
- Gordon, S., S. Bensen, et al. (1996). "Long-term follow-up of older patients with iron deficiency anemia after a negative GI evaluation." Am J Gastroenterol **91**(5): 885-889.

- Grimm, C., A. Wenzel, et al. (2002). "HIF-1-induced erythropoietin in the hypoxic retina protects against light-induced retinal degeneration." Nat Med **8**(7): 718-724.
- Gruson, K. I., G. B. Aharonoff, et al. (2002). "The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture." J Orthop Trauma **16**(1): 39-44.
- Guralnik, J. M., W. B. Ershler, et al. (2005). "Anemia in the elderly: a public health crisis in hematology." Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 528-532.
- Heeschen, C., A. Aicher, et al. (2003). "Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization." Blood **102**(4): 1340-1346.
- Heras, M., M. J. Fernandez-Reyes, et al. (2010). "[Outcome implications of chronic kidney disease in the elderly]." Nefrologia **30**(2): 151-157.
- Jaquet, K., K. Krause, et al. (2002). "Erythropoietin and VEGF exhibit equal angiogenic potential." Microvasc Res **64**(2): 326-333.
- Jelkmann, W. (1992). "Erythropoietin: structure, control of production, and function." Physiol Rev **72**(2): 449-489.
- Jessup, M. and M. R. Costanzo (2009). "The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics?" J Am Coll Cardiol **53**(7): 597-599.
- Jie, K. E., M. C. Verhaar, et al. (2006). "Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors." Am J Physiol Renal Physiol **291**(5): F932-944.
- Johnson, E. S., M. L. Thorp, et al. (2007). "Predicting renal replacement therapy and mortality in CKD." Am J Kidney Dis **50**(4): 559-565.
- Juul, S. E., A. T. Yachnis, et al. (1998). "Tissue distribution of erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human fetus." Early Hum Dev **52**(3): 235-249.

- Katz, I. R., P. Beaston-Wimmer, et al. (1993). "Failure to thrive in the elderly: exploration of the concept and delineation of psychiatric components." J Geriatr Psychiatry Neurol **6**(3): 161-169.
- Kazory, A. and E. A. Ross (2009). "Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure?" J Am Coll Cardiol **53**(8): 639-647.
- Kheir, F. and R. Haddad (2010). "Anemia in the elderly." Dis Mon **56**(8): 456-467.
- Kirkwood, T. B. (2010). "Global aging and the brain." Nutr Rev **68 Suppl 2**: S65-69.
- Kuriyama, S., H. Tomonari, et al. (1997). "Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients." Nephron **77**(2): 176-185.
- Kwaan, H. C. and J. Wang (2003). "Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities." Semin Thromb Hemost **29**(5): 451-458.
- La Ferla, K., C. Reimann, et al. (2002). "Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription factors GATA-2 and NF-kappaB." FASEB J **16**(13): 1811-1813.
- Lee, S. T., K. Chu, et al. (2006). "Erythropoietin reduces perihematoma inflammation and cell death with eNOS and STAT3 activations in experimental intracerebral hemorrhage." J Neurochem **96**(6): 1728-1739.
- Levin, A., J. Singer, et al. (1996). "Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention." Am J Kidney Dis **27**(3): 347-354.
- Lippi, G., M. Franchini, et al. (2010). "Thrombotic complications of erythropoiesis-stimulating agents." Semin Thromb Hemost **36**(5): 537-549.
- Lipschitz, D. (2003). "Medical and functional consequences of anemia in the elderly." J Am Geriatr Soc **51**(3 Suppl): S10-13.

- Liu, X., W. Xie, et al. (2006). "Mechanism of the cardioprotection of rhEPO pretreatment on suppressing the inflammatory response in ischemia-reperfusion." Life Sci **78**(19): 2255-2264.
- Marsh, J. T., W. S. Brown, et al. (1991). "rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients." Kidney Int **39**(1): 155-163.
- McClellan, W., S. L. Aronoff, et al. (2004). "The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease." Curr Med Res Opin **20**(9): 1501-1510.
- McCullough, P. A. and K. R. Sandberg (2004). "Chronic kidney disease and sudden death: strategies for prevention." Blood Purif **22**(1): 136-142.
- Mentz, R. J. and E. F. Lewis (2011). "Epidemiology of cardiorenal syndrome." Cardiol Clin **29**(2): 301-314.
- Metivier, F., S. J. Marchais, et al. (2000). "Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels." Nephrol Dial Transplant **15 Suppl 3**: 14-18.
- Milman, N., A. N. Pedersen, et al. (2004). "Iron status in 358 apparently healthy 80-year-old Danish men and women: relation to food composition and dietary and supplemental iron intake." Ann Hematol **83**(7): 423-429.
- Mitchell, J. E. (2007). "Emerging role of anemia in heart failure." Am J Cardiol **99**(6B): 15D-20D.
- Miyashita, K., A. Tojo, et al. (2004). "Blood pressure response to erythropoietin injection in hemodialysis and predialysis patients." Hypertens Res **27**(2): 79-84.
- Napoli, C., A. Casamassimi, et al. (2011). "Kidney and heart interactions during cardiorenal syndrome: a molecular and clinical pathogenic framework." Future Cardiol **7**(4): 485-497.
- Nessler, J. and A. Skrzypek (2008). "Chronic heart failure in the elderly: a current medical problem." Pol Arch Med Wewn **118**(10): 572-580.

- Nissenson, A. R., S. D. Nimer, et al. (1991). "Recombinant human erythropoietin and renal anemia: molecular biology, clinical efficacy, and nervous system effects." Ann Intern Med **114**(5): 402-416.
- Palazzuoli, A., M. Gallotta, et al. (2008). "Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome." Int J Clin Pract **62**(2): 281-286.
- Parsa, C. J., A. Matsumoto, et al. (2003). "A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart." J Clin Invest **112**(7): 999-1007.
- Pickett, J. L., D. C. Theberge, et al. (1999). "Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function." Am J Kidney Dis **33**(6): 1122-1130.
- Reinglas, J., H. Haddad, et al. (2010). "Cardiorenal syndrome and heart failure." Curr Opin Cardiol **25**(2): 141-147.
- Ronco, C., M. Haapio, et al. (2008). "Cardiorenal syndrome." J Am Coll Cardiol **52**(19): 1527-1539.
- Ronco, C., A. A. House, et al. (2008). "Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong." Intensive Care Med **34**(5): 957-962.
- Scalera, F., J. T. Kielstein, et al. (2005). "Erythropoietin increases asymmetric dimethylarginine in endothelial cells: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase." J Am Soc Nephrol **16**(4): 892-898.
- Schrier, R. W. (2006). "Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor?" J Am Coll Cardiol **47**(1): 1-8.
- Silverberg, D. S., D. Wexler, et al. (2000). "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 **35**(7): 1737-1744.

- Silverberg, D. S., D. Wexler, et al. (2003). "The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron." Nephrol Dial Transplant **18**(1): 141-146.
- Silverberg, D. S., D. Wexler, et al. (2006). "The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia." Semin Nephrol **26**(4): 296-306.
- Silverberg, D. S., D. Wexler, et al. (2009). "The correction of anemia in patients with the combination of chronic kidney disease and congestive heart failure may prevent progression of both conditions." Clin Exp Nephrol **13**(2): 101-106.
- Singh, A. K. (2010). "What is causing the mortality in treating the anemia of chronic kidney disease: erythropoietin dose or hemoglobin level?" Curr Opin Nephrol Hypertens **19**(5): 420-424.
- Singh, A. K., L. Szczech, et al. (2006). "Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease." N Engl J Med **355**(20): 2085-2098.
- Siren, A. L., M. Fratelli, et al. (2001). "Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(7): 4044-4049.
- Smith, D. L. (2000). "Anemia in the elderly." Am Fam Physician **62**(7): 1565-1572.
- Suzuki, H., B. J. Marshall, et al. (2006). "Overview: Helicobacter pylori and extragastric disease." Int J Hematol **84**(4): 291-300.
- Tang, Y. D. and S. D. Katz (2008). "The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes." Heart Fail Rev **13**(4): 387-392.
- Van der Meer, P., E. Lipsic, et al. (2003). "A functional erythropoietin receptor in a rat heart is linked to anti-apoptotic effects." J Am Coll Cardiol **41**: 330.

- van der Meer, P., E. Lipsic, et al. (2005). "Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction." J Am Coll Cardiol **46**(1): 125-133.
- Virani, S. A., A. Khosla, et al. (2008). "Chronic kidney disease, heart failure and anemia." Can J Cardiol **24 Suppl B**: 22B-24B.
- Volpe, M., C. Tritto, et al. (1994). "Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles." Am J Cardiol **74**(5): 468-473.
- Watanabe, D., K. Suzuma, et al. (2005). "Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy." N Engl J Med **353**(8): 782-792.
- Weiss, G. and L. T. Goodnough (2005). "Anemia of chronic disease." N Engl J Med **352**(10): 1011-1023.
- Westenfelder, C., D. L. Biddle, et al. (1999). "Human, rat, and mouse kidney cells express functional erythropoietin receptors." Kidney Int **55**(3): 808-820.
- Wish, J. B. and D. W. Coyne (2007). "Use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with anemia of chronic kidney disease: overcoming the pharmacological and pharmacoeconomic limitations of existing therapies." Mayo Clin Proc **82**(11): 1371-1380.
- Woodman, R., L. Ferrucci, et al. (2005). "Anemia in older adults." Curr Opin Hematol **12**(2): 123-128.
- Yellen, S. B., D. F. Cella, et al. (1997). "Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system." J Pain Symptom Manage **13**(2): 63-74.