

MANEJO CONTEMPORÂNEO DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA: NOVOS MARCADORES DE RISCO, ADESÃO ÀS MEDIDAS TERAPÊUTICAS E CUSTOS DO TRATAMENTO

CONTEMPORARY MANAGEMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE: NOVEL
RISK MARKERS, ADHERENCE TO THERAPEUTIC REGIMENS AND COSTS OF
MEDICAL CARE

Ricardo Stein, Rodrigo Antonini Ribeiro, Anderson Donelli da Silveira, Carísi Anne Polanczyk

RESUMO

O Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre está em atividade há cerca de 7 anos, consistindo de equipe de médicos, estudantes de graduação e pós-graduação e nutricionistas. Além de prestar assistência ao paciente institucional do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e desenvolver o ensino em diferentes cenários, o ambulatório é dirigido à investigação clínica, cujos principais resultados são apresentados nesta revisão. Observamos aumento significativo na prescrição de fármacos orientada pela melhor evidência e a conseqüente melhora no controle de fatores de risco para doença arterial coronariana. Na avaliação dos custos do tratamento identificou-se elevado gasto com o tratamento farmacológico, o qual respondeu por 45% do custo anual total. Estudos recentes têm mostrado associação entre os níveis de proteína C reativa, obtidos em uma aferição isolada, com eventos cardiovasculares. Estamos investigando a associação entre medidas seriadas de proteína C reativa e eventos, demonstrando haver correlação entre níveis aumentados desta e desfechos. Estudos provenientes da literatura internacional têm mostrado associação entre anemia e desfechos em síndrome coronariana aguda; porém, nenhum trabalho avaliou incidência de desfechos em pacientes com doença arterial coronariana crônica e anemia. Em nossa coorte, encontramos uma razão de risco de 4,6 para eventos em pacientes anêmicos, mesmo após ajuste para outros fatores de risco. Os resultados descritos demonstram ser factível e desejável que, no contexto da assistência e ensino, desenvolva-se pesquisa, objetivo de atuação de serviços universitários.

Unitermos: Cardiopatia isquêmica, custos de tratamento, marcadores inflamatórios, anemia.

ABSTRACT

The Outpatient Clinic for Ischemic Heart Disease at Hospital de Clínicas de Porto Alegre has been effective for 7 years, with a staff of physicians, undergraduate and graduate medical students and nutritionists. Besides providing medical care and training in different scenarios, the clinic is devoted to clinical investigation, whose main contributions are outlined in this review. We verified a significant increase in the prescriptions based on the best evidence, and consequently, an improvement in the control of coronary artery disease risk factors. With regard to the evaluation of costs of medical care, we identified considerable costs on medications, which accounted for 45% of total annual costs. Recent reports have shown association between one determination

Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Faculdade de Medicina e Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Ricardo Stein, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350/2060, 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8287. Fax: (51) 3333-6135. E-mail: kuqui2@terra.com.br.

of C reactive protein and cardiovascular events. We are evaluating serial C reactive protein measures and cardiovascular outcomes, showing the association of high C reactive protein levels and clinical outcomes. Studies found in the literature have demonstrated the association between anemia and acute coronary syndrome, but none has evaluated outcomes in patients with stable coronary artery disease and anemia. In our cohort, the hazard ratio for events in anemic patients was 4.6, which was still significant after adjustment for confounding. These results confirm that it is desirable and feasible to join clinical care, training of students and professionals and research in the clinical scenario, an aim typical of university-affiliated services.

Key words: Ischemic heart disease, costs of medical care, inflammatory markers, anemia.

INTRODUÇÃO

O Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi constituído em 1999, proveniente da fusão de dois grupos de pesquisa – o *Heart Care Network*, sob a coordenação do Dr. Ricardo Stein, e o Grupo de Dor Torácica, liderado pela Dra. Carísi Anne Polanczyk, ambos contando com a supervisão e apoio do Chefe do Serviço de Cardiologia na época, Dr. Jorge Pinto Ribeiro. Desde então, as atividades do ambulatório vêm sendo baseadas em assistência, ensino e pesquisa, princípios que norteiam as ações em saúde desenvolvidas no HCPA. Formado por uma equipe multidisciplinar, o grupo é constituído por acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), alunos de pós-graduação (mestrandos e doutorandos), médicos residentes e médicos contratados, além de uma equipe de nutricionistas. De 1999 até a presente data, mais de 60 indivíduos foram integrados ao grupo através de processo seletivo interno e vivenciaram a exposição ao atendimento dos pacientes cardiopatas isquêmicos, supervisionados por cardiologistas preceptores. Como parte do treinamento, eles recebem informações didáticas através de seminários, clubes de revista, discussão de casos e aulas específicas sobre a coronariopatia e todas as suas nuances.

No tocante à pesquisa clínica, o grupo que atua no ambulatório vem desenvolvendo diferentes linhas de investigação relacionadas à coronariopatia crônica, tendo realizado estudos que geraram publicações recentes relevantes e de impacto no cenário cardiológico nacional. No contexto do manejo contemporâneo da cardiopatia isquêmica, as principais linhas de pesquisa relacionam-se à efetividade e à adesão às medidas terapêuticas baseadas em evidências, em novos preditores de risco e na avaliação dos custos do tratamento que cercam o paciente isquêmico.

Aqui se revisam alguns destes estudos, seus principais resultados, e apontam-se considerações

práticas que podem auxiliar no manejo dos pacientes com cardiopatia isquêmica no nosso meio e também oferecer perspectivas de investigações futuras.

EFETIVIDADE E GRAU DE UTILIZAÇÃO DA TERAPIA FARMACOLÓGICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Atualmente, a prática da medicina baseada em evidências vem tendo destaque na prática clínica contemporânea, especialmente na cardiologia. A quantidade de ensaios clínicos nesta área é muito grande, com surgimento sistemático de publicações apontando novos paradigmas de terapia farmacológica e de intervenção na cardiopatia isquêmica. Dentre os principais fatores estudados nestes trabalhos, o manejo de fatores de risco clássicos (especialmente diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica) tem sido foco de extensa investigação.

Ainda que muitos estudos mostrem benefícios inequívocos de algumas intervenções, a realidade fora do ambiente de avaliação de eficácia dos ensaios clínicos muitas vezes mostra subutilização de algumas destas terapias. Por exemplo, dados do registro GRACE em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), incluindo centros no Brasil, demonstram que a prescrição de aspirina, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) está aquém da considerada ideal para esta população. Na medida em que o manejo da cardiopatia isquêmica é uma extensão do cuidado dispensado na fase aguda e, talvez, com maiores dificuldades para assegurar adesão, buscamos realizar uma avaliação da evolução temporal da terapia farmacológica prescrita em pacientes coronariopatas crônicos, avaliando também o impacto desta terapia no controle glicêmico, lipídico e pressórico (1).

Neste trabalho, realizado no início do ano de 2003, foram incluídos todos os pacientes em acompanhamento

que tinham seus dados completos. Foram avaliadas as prescrições da primeira e última consulta de cada paciente, além de valores de glicemia, perfil lipídico e pressão arterial (PA). Após um seguimento médio de 21 meses, observou-se um aumento significativo na prescrição de inibidores da ECA (de 55 para 73%), de betabloqueadores (de 70 para 80%) e de estatinas (de 46 para 66%), além de um aumento não significativo na prescrição de ácido acetilsalicílico (AAS) (94 para 95%). Na avaliação de fatores de risco, houve uma redução não significativa de 10 mg/dl na glicemia de jejum, além de uma redução significativa de 16 mg/dl no valor de LDL, assim como a diminuição de 9 mmHg na PA sistólica.

Nesta mesma linha de pesquisa, o ambulatório realizou outro trabalho, de recente publicação nacional (2), investigando o grau de utilização da terapia baseada em evidência em cardiopatia isquêmica, comparando as taxas de ambulatório especializado nesta doença

(grupo I) com ambulatório geral de cardiologia (grupo II). Após análise de 95 pacientes, os quais tinham características clínicas e laboratoriais semelhantes, observou-se percentual semelhante de prescrições das seguintes classes de drogas (grupo I *versus* grupo II): betabloqueadores (58 *versus* 51%), inibidores da ECA (40 *versus* 39%), nitratos (52 *versus* 35%) e antagonistas do cálcio (50 *versus* 26%). O uso de AAS e estatinas, porém, esteve significativamente mais presente nas prescrições do ambulatório especializado: 98 *versus* 84% ($p = 0,02$) na comparação do uso de aspirina, e 60 *versus* 19% ($p < 0,01$) para estatinas. Esses dados sugerem uma maior adesão do ambulatório especializado às diretrizes de tratamento farmacológico baseado em evidência. Em revisão recente destes parâmetros (3) em 349 pacientes, após seguimento médio de 33 ± 19 meses, ocorreram 13,8% de eventos cardiovasculares maiores. O manejo alcançado ao longo deste período no grupo está apresentado na figura 1.

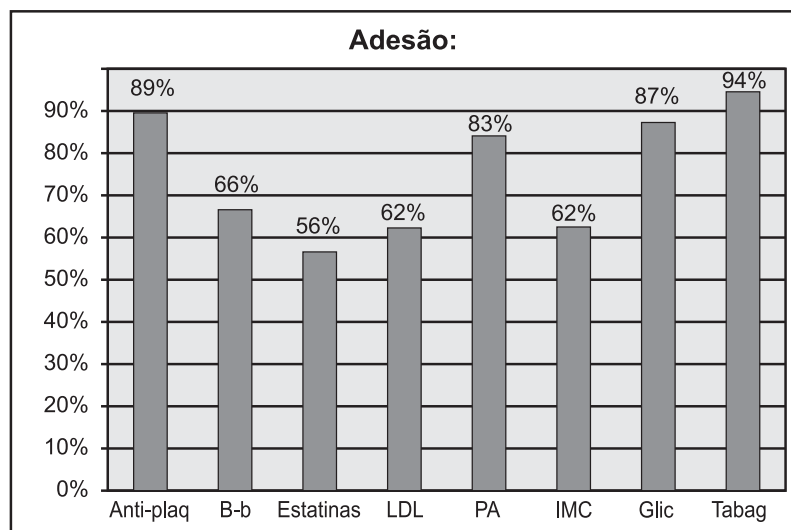


Figura 1. Efetividade de terapia não-farmacológica e farmacológica no manejo da cardiopatia isquêmica em ambulatório especializado.

Anti-plaq = antiagregante plaquetário; B-b = betabloqueador; LDL = LDL colesterol-alvo < 100 mg/dl; PA = PA média $< 140/90$ mmHg; IMC = índice de massa corporal; Glic = hemoglobina glicada $< 7\%$; Tab = ausência de tabagismo no último ano.

CUSTOS DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM CARDIOPATIA ISQUÊMICA ESTÁVEL

Em vista da quantidade crescente de opções terapêuticas disponíveis para diversas doenças, em cenários de sistemas de saúde com recursos finitos, a preocupação com os gastos públicos e privados em saúde

se torna cada vez mais importante. Sendo a cardiopatia isquêmica a doença que responde pelo maior número de óbitos e internações no país, atrás apenas do acidente vascular cerebral, o conhecimento do impacto econômico desta doença é algo fundamental.

Alguns trabalhos internacionais, em sua maior parte realizados em países desenvolvidos, já determinaram os custos da cardiopatia isquêmica

estável e instável (4,5). No Brasil, a maioria das informações sobre o impacto econômico da cardiopatia isquêmica é proveniente de banco de dados administrativos do DATASUS. Embora possuam um número expressivo de registros e cobertura nacional, os dados refletem os gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) com esta doença e não consideram, necessariamente, todos os recursos utilizados. Além disso, apresentam a principal limitação de registros administrativos: baixa confiabilidade das informações. Neste contexto, o Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica desenvolveu uma avaliação com coleta prospectiva de dados sobre o custo do manejo desta doença, avaliando a perspectiva do sistema público de saúde e a do sistema suplementar (6).

Para a realização do estudo, foi composta uma coorte que contou com a participação de todos os pacientes em acompanhamento no ambulatório entre os anos de 2000 e 2004, com pelo menos 1 ano de seguimento. Para a avaliação dos custos, foram coletadas informações sobre todos os exames, procedimentos e internações, além de tratamento farmacológico, e tal material foi compilado no banco de dados do ambulatório. A opção por incluir apenas pacientes com entrada após 2000 foi feita para aumentar a confiabilidade do estudo, visto que todos os dados de exames presentes no banco de dados do ambulatório foram conferidos no sistema de Aplicativos para Gestão Hospitalar (AGH) do HCPA, o qual disponibiliza, através do prontuário *on-line*, informações a partir desta data. Para os custos do sistema público, foram utilizados valores em vigência da tabela do SUS, e para o sistema suplementar, a tabela AMB 96. Após a avaliação dos 147 pacientes arrolados, obteve-se a média do custo total do tratamento anual da cardiopatia isquêmica crônica de R\$ 2.733,00 (mediana R\$ 1.771,00) para o SUS e de R\$ 6.788,00 (mediana R\$ 2.670,00) para os convênios. As grandes diferenças entre média e mediana refletem a natureza assimétrica dos dados, que, por sua vez, decorre do grande incremento nos custos quando há presença de evento cardíaco (que, neste trabalho, foi definido como procedimento de revascularização percutânea ou cirúrgico e internação por causa cardiovascular). O maior determinante dos custos do sistema público foi o tratamento farmacológico (quase 50% do total), enquanto que, no sistema suplementar, cerca de 70% dos gastos foram compostos por revascularização e internações.

Os resultados deste trabalho foram comparados com avaliações semelhantes em países desenvolvidos. Para tanto, utilizou-se a técnica de conversão para dólares internacionais, a qual, além da conversão pelo câmbio, ajusta os valores pelo poder de compra do dinheiro em diferentes países. Os resultados mostraram

que, comparativamente aos Estados Unidos e ao Reino Unido, os custos no Brasil foram proporcionalmente maiores, especialmente quanto ao acompanhamento ambulatorial, desconsiderando eventos e intervenções.

MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Nas últimas décadas, importantes estudos básicos, experimentais, epidemiológicos e clínicos demonstraram o papel da inflamação e seus mecanismos celulares e moleculares na fisiopatogenia da aterogênese. O maior reconhecimento do componente inflamatório da aterosclerose permite o uso potencial de alguns marcadores como indicadores da aterogênese e preditores de complicações ateroscleróticas. Muitos trabalhos evidenciam o aumento de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), mieloperoxidase (MPO), interleucina 6, 10 e 18, fibrinogênio, entre outros (7-10), no sangue de pacientes com angina instável. Esses estudos demonstraram inclusive que o incremento sérico dos marcadores apresentava correlação com o prognóstico (11). Por outro lado, não foi observado um aumento dos valores em pacientes com angina estável (12,13), nem correlação com o nível de estenose da coronária (13).

Embora muitos avanços tenham sido feitos na avaliação e manejo dos casos de instabilização de doença aterosclerótica coronariana, os mecanismos fisiopatogênicos das instabilizações agudas não estão completamente elucidados. Elevações dos marcadores inflamatórios observados nestas condições podem ser atribuídas à necrose miocárdica, dano por isquemia-reperfusão ou doença aterosclerótica mais grave; entretanto, evidências sugerem uma ativação de processo inflamatório sistêmico, provavelmente precedendo estes quadros. Os marcadores inflamatórios parecem ter um papel importante na gênese da instabilização de placas ateroscleróticas, porém, uma relação temporal causal ainda não foi descrita em indivíduos com quadros estáveis. Também não é conhecido o comportamento destes marcadores ao longo de um período de tempo e sua associação com sintomas ou piora da classe funcional. O entendimento do início de um processo de instabilização poderia trazer informações muito relevantes para o estudo da prevenção de casos de angina instável e infarto agudo do miocárdio.

Neste contexto, estamos desenvolvendo uma linha de pesquisa com o objetivo de identificar o valor de marcadores inflamatórios coletados sistematicamente em pacientes com cardiopatia isquêmica estável na predição de eventos coronarianos agudos. Em uma análise preliminar deste estudo, avaliou-se o valor

prognóstico independente da MPO e da PCR para eventos cardiovasculares em pacientes com cardiopatia isquêmica estável (14). Após um seguimento médio de 12 ± 5 meses, os níveis da PCR foram maiores nos pacientes que apresentaram evento agudo ($5,7$ versus $3,7$, $p = 0,008$). Entretanto, os níveis da MPO não diferiram entre os grupos com e sem evento (21 ± 27 versus 18 ± 22 , $p = 0,6$). Em outro estudo, com delineamento transversal, não se encontrou relação entre os níveis de PCR e MPO ($r = 0,07$, $p = 0,3$) (15). Nesse mesmo estudo, os níveis de PCR apresentaram associação com fatores agravantes da doença coronariana, como obesidade, elevação do LDL-colesterol e idade, dentre outros. Por outro lado, os níveis de MPO estiveram associados com preditores de dano vascular endotelial, como fração de ejeção e depuração da creatinina endógena calculada. Estes dados sugerem que estes marcadores sinalizem etapas diferentes do processo fisiopatológico da doença aterosclerótica.

Em um futuro próximo, após o término das coletas das amostras de sangue, também serão realizadas dosagens de peptídeo natriurético tipo-B e das interleucinas 10 e 18, com o intuito de avaliar o comportamento desses marcadores nos pacientes isquêmicos estáveis.

ANEMIA E CARDIOPATIA ISQUÊMICA

A anemia tem sido amplamente estudada como fator de risco para desfechos desfavoráveis em pacientes com disfunção ventricular e insuficiência cardíaca (16-18). Em estados anêmicos mais graves e crônicos, como ocorre nos pacientes com insuficiência renal, há um aumento do trabalho cardíaco e do fluxo sanguíneo como mecanismo compensatório. Estas mudanças levam a um aumento da tensão nas paredes do ventrículo esquerdo e das artérias, podendo ocasionar processos de hipertrofia e remodelamento ventricular e de arteriosclerose (19). Sarnak et al. (20), em um estudo de coorte prospectivo, investigaram anemia basal como um preditor de risco em pacientes sem doença cardiovascular prévia. Após um seguimento médio de 6 anos, foi encontrado um risco 1,4 vezes maior para eventos cardiovasculares.

Alguns estudos também demonstram associação de anemia com pior evolução em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea (21,22). Em um estudo recente (23) – uma análise *post hoc* de 16 ensaios clínicos randomizados da série TIMI –, foi pesquisada a associação de níveis de hemoglobina com desfechos clínicos em pacientes com SCA. Pacientes com SCA com supradesnível do segmento ST tiveram seu risco

para morte cardiovascular aumentado em 21% para cada 1 g/dl de hemoglobina abaixo de 14 g/dl. Já os pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST, quando avaliado um desfecho combinado composto por morte, infarto agudo do miocárdio e isquemia recorrente, apresentaram um risco de 1,4 vezes para cada 1 g/dl abaixo de 11 g/dl.

Em modelo teórico aplicável à isquemia miocárdica, propõe-se que essa seja resultante de um desequilíbrio entre fatores que regulam a oferta e a demanda de oxigênio (O_2) para a célula miocárdica. A anemia, com o seu conseqüente aporte diminuído de O_2 , poderia estar associada a uma pior evolução em pacientes isquêmicos. Frente a essa indagação, e também à escassez de estudos investigando a relação entre anemia e cardiopatia isquêmica estável, realizamos estudo com o objetivo de avaliar a prevalência de anemia em coorte de pacientes com cardiopatia isquêmica crônica e estimar o seu impacto nos eventos cardiovasculares, sintomas e necessidade de revascularização (24). Após análise multivariada, a anemia conferiu uma razão de risco (RR) de 4,6 (IC 95% 2,3-8,9) para eventos cardiovasculares maiores. A análise de sobrevida, evidenciada através do modelo de regressão de Cox, demonstrou que a presença de anemia é um fator de pior prognóstico e de menor sobrevida livre de eventos (figura 2). A anemia também esteve associada a uma maior necessidade de revascularização, maior presença de dor anginosa e de uso crônico de nitratos.

Frente a esses resultados, estudos prospectivos estão sendo realizados no nosso ambulatório, visando identificar a relação entre a etiologia da anemia e eventos cardiovasculares e, além disso, identificar se a presença de anemia é um fator de risco independente ou um marcador de doença mais grave subjacente. Para o futuro, também podemos traçar um panorama contemplando estudos experimentais, com o intuito de quantificar o efeito da correção das etiologias de anemia e de algumas terapias empíricas, como a eritropoietina, nos sintomas e eventos cardiovasculares.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica do HCPA se transformou em uma coorte local robusta, a qual contempla a educação de futuros médicos, pós-graduandos, médicos residentes e outros agentes de saúde, promove a assistência cardiológica especializada para mais de 450 pacientes e desenvolve pesquisa no sentido de buscar avaliar a efetividade de terapias comprovadas em ensaios clínicos realizados em outros locais.

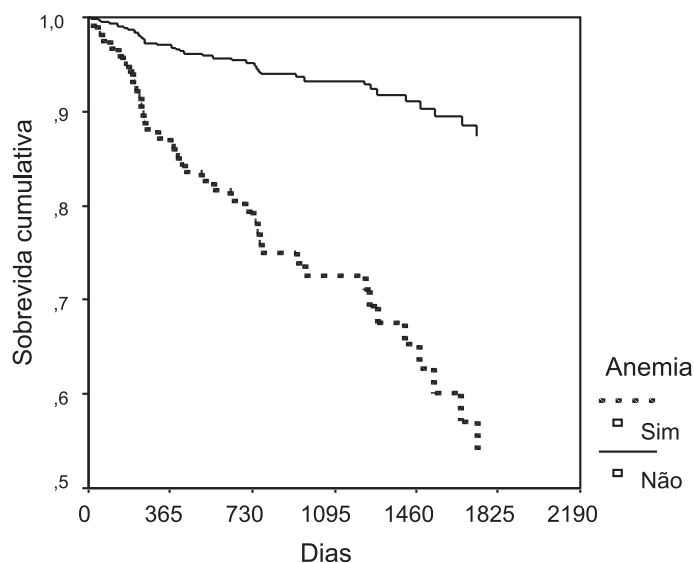


Figura 2. Sobrevida livre de eventos estratificada para presença ou ausência de anemia.

Dentro deste escopo, o Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica busca poder se tornar um programa de extensão junto à UFRGS, servindo como meio para o aperfeiçoamento científico do atendimento de pacientes portadores de cardiopatia aterosclerótica estabelecida.

REFERÊNCIAS

1. Bandeira de Mello RG, Ferrugem EL, Ribeiro RA, et al. Efetividade da terapia farmacológica baseada em evidência na prevenção secundária de cardiopatia isquêmica. *Arq Bras Cardiol* 2003;81(Supl III):115.
2. Stein R, Alboim C, Campos C, Mello RB, Rosito GA, Polanczyk CA. Variabilidade entre cardiologistas na abordagem aos pacientes em prevenção secundária da cardiopatia isquêmica. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:223-6.
3. Ritta H, Melchior R, Alberton D, et al. Efetividade do manejo da cardiopatia isquêmica crônica a longo prazo. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Supl IV):95.
4. Russell MW, Huse DM, Drowns S, Hamel EC, Hartz SC. Direct medical costs of coronary artery disease in the United States. *Am J Cardiol* 1998;81:1110-5.
5. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. The current cost of angina pectoris to the National Health Service in the UK. *Heart* 2003;89(8):848-53.
6. Ribeiro RA, Mello RG, Melchior R, et al. Custo anual do manejo da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil. Perspectiva pública e privada. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(1):3-8.
7. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, et al. C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;137:346-51.
8. Lindmark E, Wallentin L, Siegbahn A. Blood cell activation, coagulation, and inflammation in men and women with coronary artery disease. *Thromb Res* 2001;103:249-59.
9. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, et al. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:145-9.
10. Mazzone A, De Servi S, Mazzucchelli I, et al. Increased concentrations of inflammatory mediators in unstable angina: correlation with serum troponin T. *Heart* 2001;85:571-5.
11. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, et al. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;144:449-55.
12. Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, et al. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1917-23.

13. Li JJ, Jiang H, Huang CX, et al. Elevated level of plasma C-reactive protein in patients with unstable angina: its relations with coronary stenosis and lipid profile. *Angiology* 2002;53:265-72.
14. Melchior R, Camargo PS, Polanczyk CA, et al. Implicação prognóstica da mieloperoxidase e proteína C reativa em pacientes com cardiopatia isquêmica estável. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Supl IV):16.
15. Camargo PS, Melchior R, Silveira AD, et al. Marcadores inflamatórios na doença coronariana estável: proteína C reativa de alta sensibilidade e mieloperoxidase. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Supl IV):50.
16. 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.
17. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, 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;39:1780-6.
18. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. *Circulation* 2003;107:223-5.
19. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):14-8.
20. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:27-33.
21. Reinecke H, Trey T, Wellmann J, et al. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003;24:2142-50.
22. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, et al. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:541-6.
23. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042-9.
24. Silveira AD, Stein R, Polanczyk CA, et al. Anemia é um fator independente de morbimortalidade em pacientes com cardiopatia isquêmica estável. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Supl IV):12.