

RELATO DE CASO

Eritropoetina Recombinante Humana na Anemia Hemolítica em Paciente com Valva Mecânica

Recombinant Human Erythropoietin in Hemolytic Anemia in a Patient With Mechanical Heart Valve

Caio de Almeida Monteiro, Luís Otávio Cardoso Mocarzel, Pedro Gemal Lanzieri, Henrique Camargo de Carvalho, Karina Agrizzi Verediano, Washington Luiz Batista da Costa

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ – Brasil

Introdução

A história da cirurgia de troca valvar teve início há mais de um século, quando Doyen, em 1913, realizou o primeiro reparo cirúrgico em uma valva pulmonar estenosada. Apesar de toda tecnologia e esforços implantados nos últimos anos, ainda não há um substituto valvar ideal.¹ A incidência de complicações graves em pacientes com próteses valvares cardíacas é de cerca de 3% ao ano.² As principais complicações incluem embolia, sangramento, trombose da valva mecânica, crescimento de tecido fibroso, regurgitação paravalvar, deterioração estrutural, endocardite infecciosa, incompatibilidade prótese-paciente e anemia hemolítica. Especificamente sobre as complicações hematológicas, a ocorrência de hemólise após troca valvar varia entre 5 a 15% dos pacientes³ e pode levar à reoperação em até 19% dos casos.⁴

O principal mecanismo da hemólise após a troca valvar é mecânico, não imune, e a terapia padrão, nestes casos, é o suporte por meio do uso de ferro oral, ácido fólico e hemotransfusão. Em alguns pacientes, a hemólise recorrente e refratária ao tratamento de suporte pode ser uma indicação para troca valvar.³ No entanto, com o envelhecimento populacional, tem crescido o número de pacientes com alto risco para cirurgia de troca valvar. Deste modo, faz-se importante o desenvolvimento de novas terapias paliativas para estes indivíduos.⁵

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca, Próteses Valvulares Cardíacas, Valva Aórtica, Valva Mitral, Anemia Hemolítica, Eritropoetina.

A Eritropoetina (EPO) é um hormônio produzido pelos rins que estimula a produção de hemácias na medula óssea. É classicamente indicada no tratamento da anemia secundária à doença renal crônica. Há, na literatura, alguns relatos do uso de EPO para o tratamento da hemólise causada por prótese cardíaca valvar, sendo especialmente útil em pacientes nos quais a cirurgia para troca valvar seria contraindicada, ou para aqueles que demandam múltiplas transfusões.⁵

Neste artigo, relata-se um caso de uso de EPO para o tratamento de anemia hemolítica secundária à presença de próteses mecânicas em posição aórtica e mitral, com regurgitação paravalvar mitral, cuja cirurgia cardíaca foi contraindicada devido à insuficiência cardíaca avançada.

Relato do caso

Paciente masculino de 64 anos, portador de prótese valvar aórtica e mitral devido à febre reumática prévia, foi admitido na emergência do Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói (RJ), devido à Insuficiência Cardíaca (IC) descompensada. O paciente apresentava como comorbidades hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito tipo 2, doença renal crônica estágio 2, hipertensão arterial pulmonar e fibrilação atrial. Já havia realizado três trocas valvares, sempre com próteses mecânicas, sendo a primeira na década de 1970 e a última há 10 anos. Estava em uso regular de losartana, carvedilol, digoxina, espironolactona, sinvastatina, furosemida, metformina e varfarina.

No exame físico, observavam-se mucosas hipocoradas, ritmo cardíaco irregular, bulhas normofonéticas, “clique”

Correspondência: Caio de Almeida Monteiro

Secretaria da Clínica Médica
Avenida Marques do Paraná, 303, 7º andar. CEP: 24030-215, Centro, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: caiomeduff111@gmail.com

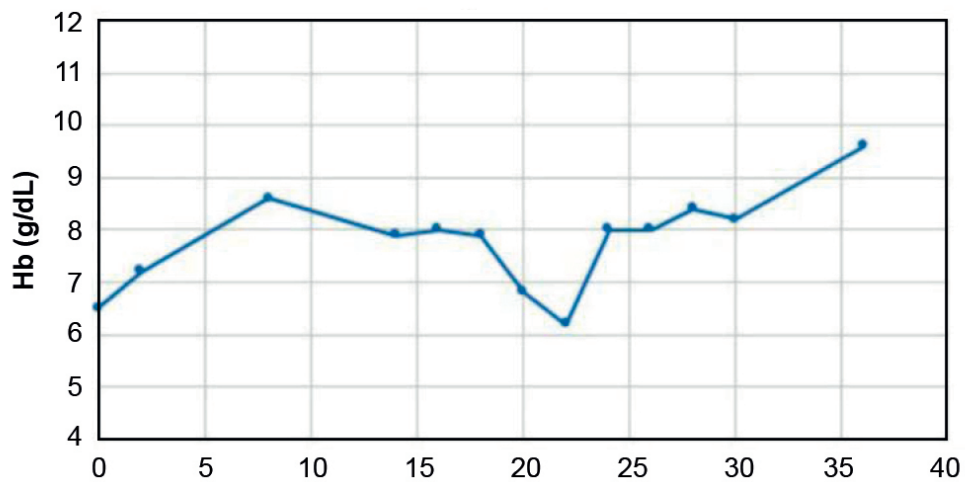
metálico em focos mitral e aórtico, sopro mesossistólico em foco mitral de moderada intensidade, turgência jugular patológica a 90° e refluxo hepatojugular. Os exames laboratoriais estão descritos na Tabela 1 e na Figura 1 e evidenciavam anemia normocítica e hipocrômica, com reticulocitose e hematoscopia com esquizócitos, além do aumento da enzima Lactato Desidrogenase (LDH). Foram coletadas hemoculturas, com resultado negativo. Radiografia de tórax com sinais de congestão, cardiomegalia e derrame pleural

predominante à direita. Eletrocardiograma com ritmo de fibrilação atrial e extrassístoles ventriculares com alterações inespecíficas de repolarização ventricular. Ecocardiograma transtorácico demonstrou disfunção contrátil biventricular; hipertensão pulmonar (pressão sistólica de artéria pulmonar estimada em 62 mmHg); regurgitação tricúspide grave, por dilatação do anel; prótese aórtica normofuncionante; prótese mitral sem restrição de abertura, com regurgitação leve e presença de refluxo paravalvar (Figura 2); e ausência de vegetações.

Tabela 1
Resultados dos exames laboratoriais durante a internação

Exames	Valores de referência	Admissão	Início de eritropoetina e folato			
		1	Semanas			
			3	4	6	
Hematimetria, 10 ⁶ /mm ³	4,60-5,4	3,0	3,0	3,0	3,4	
Hematócrito, %	42-54	24,1	25,6	26,5	30,5	
Hemoglobina, g/dL	14-18	7,2	8,0	8,4	9,6	
VCM, μm ³	84-99	80,3	85,9	88,6	90,8	
HCM, pg	26-32	24	26,8	28,1	28,6	
CHCM, g/dL	31,0-36,0	29,9	31,2	31,7	31,5	
RDW, %	11-16	22,1	23,6	26,8	29,2	
RDW corrigido, %	11-16	11,8	13,4	15,8	19,8	
Plaquetas, /mm ³	150.000-400.000	163.000	143.000	228.000	122.000	
Ferro sérico, μg/dL	50-170	27	43	18	187	
Ferritina, ng/dL	26,0-388	34	66	89	86	
Índice de saturação da transferrina, %	20-50	8,7	18,2	6,9	62,1	
TIBC, μg/dL	250-450	312	236	262	301	
Bilirrubina total, mg/dL	Até 1,0	1,59	1,39	1,21	2,03	
Bilirrubina direta, mg/dL	Até 0,3	0,88	0,78	0,72	0,93	
Bilirrubina indireta, mg/dL	Até 0,7	0,71	0,61	0,49	1,10	
LDH, U/L	85-227	1204	1222	1314	1596	
Ácido fólico, ng/mL	3-17	15,6	20,7	>24		
Vitamina B12, pg/mL	193-982	405	742	591		
Creatinina, mg/dL	0,7-1,3	1,34	1,21	1,64	1,35	
TFGe, mL/min/1,73 m ²	90-120	66,2	77,6	54,7	68,4	

VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: red cell distribution width; TIBC: capacidade total de ligação ao ferro; LDH: lactato desidrogenase humana; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada (estimada pelo MDRD: modification of diet in renal disease).



Dias de internação hospitalar

—●— Variação da Hemoglobina durante a internação hospitalar. Observe que no D0 e D5 de internação o paciente recebeu concentrados de hemácias. A partir do D20 teve início a reposição de eritropoetina e no D21 a reposição de ácido fólico

Figura 1

Variação da hemoglobina durante a internação hospitalar.

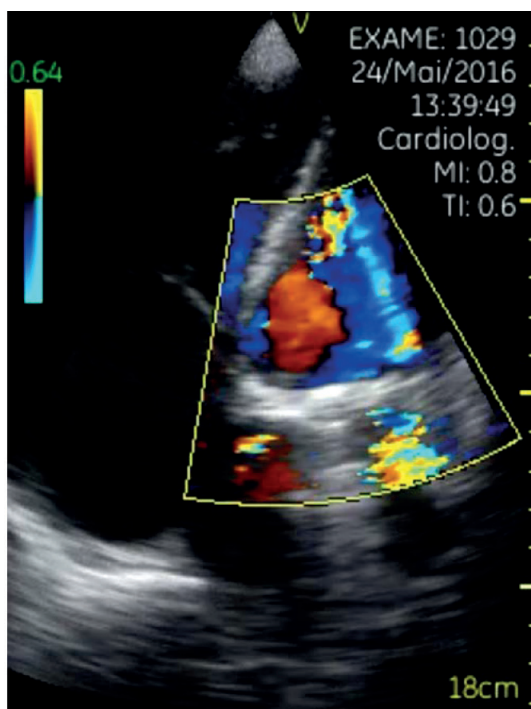


Figura 2

Ecocardiografia transtorácica demonstrando a regurgitação paravalvar.

Devido à cardiopatia descompensada e a hemoglobina sérica < 7 g/dL, foi administrado concentrado de hemácias e foi realizada endoscopia digestiva alta, que não evidenciou sinais de sangramento ativo. Para o manejo da congestão, foi utilizado diurético intravenoso. Após 2 semanas de tratamento, houve boa resposta clínica.

A despeito da melhora da IC, a hemoglobina continuou a ter reduções recorrentes dos níveis séricos. Por isso, foram pesquisadas outras causas para anemia. O achado de esquizócitos no sangue periférico, associado ao aumento sérico de LDH, sugeriu a hipótese de hemólise, sendo iniciado ácido fólico 5 mg uma vez ao dia e EPO 4.000 UI três vezes por semana. O paciente apresentou elevação progressiva da hemoglobina e reticulocitose, demonstrando boa resposta ao estímulo à medula óssea (Figura 1). Novas transfusões não foram mais necessárias. O paciente recebeu alta após 6 semanas de internação e está em acompanhamento ambulatorial.

Discussão

O caso relatado mostrou o uso de EPO como adjuvante à reposição de ferro e ácido fólico no tratamento de anemia hemolítica secundária à prótese cardíaca valvar mecânica. A hemólise em pacientes com prótese valvar foi descrita pela primeira vez em 1954, por Rose et al., em um paciente submetido à cirurgia de troca valvar por prótese do tipo *Prototype* e persiste como um desafio clínico até os dias de hoje.⁶ A hemólise está presente na maioria dos pacientes submetidos à troca valvar por prótese mecânica, embora apenas cerca de 5 a 15% desenvolvam anemia hemolítica clinicamente relevante.^{4,5} Vários mecanismos de anemia hemolítica após troca de valva mitral foram propostos: “movimento de chicote” de suturas interrompidas; deiscência do anel de valvuloplastia; “saliência” do fio de sutura paravalvar, fornecendo um local de impacto contra glóbulos vermelhos circulantes; não endotelização da suturas ou dos anéis prostáticos; e o impacto da regurgitação contra a parede do átrio esquerdo.⁷

As condições que favorecem a hemólise em um paciente com prótese valvar são tipo da prótese, sendo pior nas mecânicas; número de trocas valvares; impacto do fluxo regurgitante no átrio esquerdo (no caso das próteses mitrais); e, principalmente, a presença de regurgitação paravalvar. Sugere-se que, nos modelos de prótese atuais, o principal mecanismo de hemólise seja a regurgitação paravalvar, e a principal causa deste refluxo seria a deiscência da sutura protética.

A deiscência é comumente observada em doentes com calcificação intensa da prótese ou acometidas por infecção (endocardite). O grau do refluxo paravalvar não estaria associado à gravidade da hemólise, mas sim à irregularidade da superfície do espaço paravalvar e à formação de “ângulos de colisão” da prótese ao fluxo sanguíneo regurgitante.⁷ Neste trabalho, acreditamos que a regurgitação paravalvar foi determinante na hemólise.

Na anemia hemolítica não imune crônica, o esgotamento dos estoques de ferro é uma causa importante da queda na concentração de hemoglobina. No caso relatado, a cinética de ferro demonstrou uma concentração de ferritina no limite inferior do normal. Iniciou-se sulfato ferroso, mas não houve resposta clínica. O LDH elevado e os esquizócitos no sangue periférico, no contexto de um paciente com prótese valvar, levaram à suspeição do componente hemolítico intravascular. A hemólise intravascular, conseqüente à fragmentação das hemácias, resulta em liberação de hemoglobina livre no plasma, consumo de haptoglobina e formação de esquizócitos. Diferentemente das anemias hemolíticas extravasculares, nas intravasculares ocorre ferropenia, devido à hemoglobinúria e à hemossiderinúria, que depletam os estoques de ferro e transformam uma anemia inicialmente normocítica em microcítica. A redução dos estoques de ácido fólico também é um mecanismo comum na anemia hemolítica, mas, no caso relatado, os níveis séricos estavam normais na admissão. A despeito da indisponibilidade de dosagem da haptoglobina, os demais marcadores laboratoriais de hemólise, no contexto de um paciente com IC descompensada pela anemia grave, foram considerados por nós suficientes para embasar a decisão clínica de administração da EPO e do ácido fólico. A hipótese de nova troca valvar, por uma prótese biológica, foi descartada, pois o paciente apresentava insuficiência cardíaca avançada, com hipertensão pulmonar, e três trocas valvares prévias.

A EPO é uma opção terapêutica para os casos de hemólise grave e com alto risco pré-operatório. Estudos prévio descreveram casos de pacientes com hemólise após troca valvar, com necessidade de múltiplas hemotransfusões até o momento em que foi iniciada EPO.^{5,8,9} Houve relatos de casos de pacientes com hemólise por prótese valvar mecânica, nos quais foi prescrita EPO, cessando a necessidade de hemotransfusões.⁵ Kornowski et al.¹⁰ foram os primeiros autores a descreverem o uso com sucesso de EPO em um paciente de 46 anos com prótese mecânica mitral e hemossiderose após múltiplas transfusões. Posteriormente, outros

autores, em relatos de casos esporádicos, também descreveram a eficácia da EPO em melhorar a anemia e reduzir a necessidade de transfusões, a despeito da ausência de doença renal crônica avançada.^{5,9} No entanto, não há ensaios clínicos randomizados avaliando a EPO neste contexto.

A anemia hemolítica é uma complicação comum em pacientes com prótese cardíaca mecânica. Com o aumento da sobrevida da população, casos em pacientes idosos, com múltiplas trocas e insuficiência cardíaca avançada serão cada vez mais frequentes. Como a cirurgia de troca valvar tem alto risco nestes cenários, é preciso desenvolver novas técnicas de tratamento da hemólise. A administração de EPO, associada à reposição de ferro e ácido fólico, tem mostrado resultados promissores. Seria importante a realização de um ensaio clínico randomizado para avaliar sua eficácia em uma amostra maior.

Agradecimentos

Agradecemos imensamente ao Prof. dr. Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi, pela paciência, pela partilha do seu conhecimento inesgotável e pelos ensinamentos que levaremos por toda vida.

Referências

1. Bazan O, Ortiz JP. Design conception and experimental setup for in vitro evaluation of mitral prosthetic valves. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(2):197-204.
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(4):S1-44.
3. Gungunes A, Akpınar I, Dogan M, Baser K, Yildirim IS, Haznedaroglu IC. Do all hemolytic anemias that occur after mitral valve repair require surgical treatment? *Clin Cardiol*. 2010;33(12):E76-8.
4. Choi JH, Park YH, Yun KW, Lee SH, Kim JS, Kim J, et al. Intractable hemolytic anemia after mitral valve repair: a report of three cases. *Echocardiography*. 2013;30(9):E281-4.
5. Hirawat S, Lichtman SM, Allen SL. Recombinant human erythropoietin use in hemolytic anemia due to prosthetic heart valves: a promising treatment. *Am J Hematol*. 2001;66(3):224-6.
6. Rose JC, Hufnagel CA, Freis ED, Harvey WP, Parteno EA. The hemodynamic alterations produced by a plastic valvular prosthesis for severe aortic insufficiency in man. *J Clin Invest*. 1954;33(6):891-900.
7. Shapira Y, Vaturi M, Sagie A. Hemolysis associated with prosthetic heart valves: a review. *Cardiol Rev*. 2009;17(3):121-4.
8. Golbasi I, Turkay C, Timuragaoglu A, Ozdem SS, Belgi A, Akbas H, et al. The effect of pentoxifylline on haemolysis in patients with double cardiac prosthetic valves. *Acta Cardiol*. 2013;58(5):379-83.
9. Shapira Y, Bairey O, Vantury M, Magen-Nativ H, Prokocimer M, Sagie A. Erythropoietin can obviate the need for repeated heart valve replacement in high-risk patients with severe mechanical hemolytic anemia: case reports and literature review. *J Heart Valve Dis*. 2001;10(4):431-5.
10. Kornowski R, Schwartz D, Jaffe A, Pines A, Aderka D, Levo Y. Erythropoietin therapy obviates the need for recurrent transfusions in a patient with severe hemolysis due to prosthetic valves. *Chest*.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Monteiro CA, Mocarzel LOC, Lanzieri PG, Carvalho HC, Verediano KA. Obtenção de dados: Monteiro CA, Carvalho HC, Verediano KA, Costa WLB. Análise e interpretação dos dados: Monteiro CA, Mocarzel LOC, Lanzieri PG, Carvalho HC, Verediano KA. Redação do manuscrito: Monteiro CA, Mocarzel LOC, Lanzieri PG, Carvalho HC, Verediano KA. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mocarzel LOC, Lanzieri PG. Realizou as ecocardiografias do manuscrito: Costa WLB.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.