

ARTIGO ORIGINAL

Critérios para deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca



Gabriele Masini, MD,^{a,*} Fraser J. Graham, MD,^{b,*} Pierpaolo Pellicori, MD,^b John G.F. Cleland, MD,^b Joseph J. Cuthbert, MD,^c Syed Kazmi, MSC,^c Riccardo M. Inciardi, MD,^a Andrew L. Clark, MA, MD^c

RESUMO

CONTEXTO Diretrizes sobre insuficiência cardíaca (IC) definem a deficiência de ferro (DF) como ferritina sérica <100 ng/mL ou, se entre 100-299 ng/mL, índice de saturação de transferrina (IST) <20%. A presença de inflamação (comum na IC) pode dificultar a interpretação da ferritina sérica.

OBJETIVOS Este estudo buscou investigar como diferentes definições de DF afetam sua prevalência e sua relação com o prognóstico em pacientes ambulatoriais com IC crônica.

MÉTODOS A prevalência, a relação com as características dos pacientes e os desfechos das várias definições de DF foram avaliados entre os pacientes com IC encaminhados para uma clínica regional (Hull LifeLab) de 2001 a 2019.

RESULTADOS Dos 4.422 pacientes com IC (mediana de idade 75 anos [intervalo: 68-82 anos], 60% homens, 32% com fração de ejeção reduzida), 46% apresentavam IST <20%, 48% apresentavam ferro sérico ≤13 μmol/L, 57% apresentavam ferritina sérica <100 ng/mL e 68% preenchiam os critérios para DF das diretrizes, dos quais 35% apresentavam IST >20%. Independentemente da definição, a DF foi mais comum em mulheres e nos pacientes com sintomas mais graves, anemia ou fração de ejeção preservada. IST <20% e ferro sérico ≤13 μmol/L, mas não os critérios das diretrizes, foram associados a maior mortalidade em 5 anos (*hazard ratio* [HR]: 1,27; IC95%: 1,14-1,43; *P* < 0,001; e HR: 1,37; IC95%: 1,22-1,54; *P* < 0,001, respectivamente). Ferritina sérica <100 ng/mL foi geralmente associada a menor mortalidade (HR: 0,91; IC95%: 0,81-1,01; *P* = 0,09).

CONCLUSÕES Diferentes definições de DF obtiveram resultados discordantes para prevalência e prognóstico. As definições com pouca especificidade podem atenuar os benefícios do ferro intravenoso observados em ensaios clínicos, enquanto definições com pouca sensibilidade podem excluir pacientes que deveriam receber ferro intravenoso. Análises de subgrupos predeterminados de ensaios clínicos em andamento devem abordar essa questão. (J Am Coll Cardiol 2022;79:341-351) © 2022 Os autores. Publicado por Elsevier em nome do American College of Cardiology Foundation Este artigo é de acesso aberto sob a licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

A deficiência de ferro (DF), inferida a partir dos resultados de exames de sangue, é comum na insuficiência cardíaca (IC) crônica e, na presença ou ausência de anemia, está associada a pior qualidade de vida, capacidade de exercício e prognóstico¹⁻⁴. Foram propostas muitas definições de DF, mas não há consenso sobre qual delas deve ser utilizada na prática clínica para pacientes com IC.

A Organização Mundial da Saúde define DF como níveis de ferritina sérica <15 ng/mL, e a maioria dos laboratórios clínicos define DF como <30 ng/mL. Entretanto, diretrizes internacionais sobre IC definem DF como ferritina sérica <100 ng/mL ou, quando os níveis de ferritina forem 100-299 ng/mL, índice de saturação de transferrina (IST) <20%^{5,6}. Esses critérios baseavam-se em um consenso de opinião principalmente de nefrologistas⁷ e nos critérios

^aDepartamento de Especialidades Médicas e Cirúrgicas, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Bréscia, Itália; ^bCentro Robertson de Bioestatística, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido; e ^cHull University Teaching Hospitals NHS Trust, Hull, Reino Unido. *Os Drs. Masini e Graham contribuíram igualmente para este artigo.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 15 de setembro de 2021; manuscrito revisado recebido em 29 de outubro de 2021, aceito em 2 de novembro de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

CV = cardiovascular
DF = deficiência de ferro
DSVE = disfunção sistólica ventricular esquerda
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HR = hazard ratio
IC = insuficiência cardíaca
ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IST = índice de saturação de transferrina
IV = intravenoso
Ln = logaritmo natural
NT-proBNP = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
RQ = raiz quadrada

de seleção para ensaios clínicos bem-sucedidos de ferro intravenoso (IV) em IC, tais como o estudo FAIR-HF (*Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency*)⁸. Entretanto, uma definição baseada principalmente nos níveis de ferritina apresenta várias limitações. A maior parte da ferritina encontra-se em células em que a ferritina se liga ao ferro para prevenir a produção de radicais livres. Qualquer dano celular, inclusive a ativação de vias inflamatórias, pode causar a liberação de ferritina; um aumento nos níveis de ferritina sérica pode ocorrer mesmo na presença de DF⁹. A biópsia da medula óssea, o padrão-ouro para o diagnóstico da DF, pode demonstrar DF mesmo quando o nível de ferritina estiver elevado¹⁰. Estudos observacionais sugerem que a concentração sérica de ferro e o IST podem estar mais fortemente associados ao prognóstico do que a ferritina sérica e podem ser um melhor

indicador de quais pacientes se beneficiam do tratamento com ferro IV¹⁰⁻¹⁴.

Dessa forma, investigamos a prevalência, as associações e a significância prognóstica da DF utilizando diversos critérios em uma grande coorte de pacientes atendidos em uma clínica de IC.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Foram incluídos pacientes encaminhados para uma clínica regional de IC (a Hull LifeLab) entre dezembro de 2001 e junho de 2019 com IC suspeita ou confirmada; a clínica atende uma população de aproximadamente 550.000 habitantes. Todos os pacientes deram consentimento informado por escrito para que seus dados fossem armazenados eletronicamente e utilizados para a pesquisa. Foram registrados dados demográficos, histórico médico, sintomas e sinais e os resultados de eletrocardiograma e ecocardiograma. Foram obtidas amostras de sangue para testes hematológicos e bioquímicos, incluindo peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B (NT-proBNP, do inglês *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), ferro sérico, IST e ferritina. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local de Hull and East Yorkshire.

DEFINIÇÕES. IC foi definida como a presença de sintomas e sinais de IC e também como 1) fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$ (IC com fração de ejeção reduzida [ICFEr] ou disfunção sistólica ventricular esquerda [DSVE] moderada ou grave) ou 2) NT-proBNP plasmático ≥ 125 ng/L. Pacientes com NT-proBNP ≥ 125 ng/L e FEVE $> 40\%$ foram classificados ainda como apresentando IC com FEVE na faixa média (IC com FE na faixa média: FEVE 40%-49% ou DSVE leve ou moderada) ou preservada (IC

com FE preservada [ICFEp]: FEVE $\geq 50\%$ ou DSVE leve ou ausente). Caso o NT-proBNP estivesse elevado e não houvesse informações sobre a função do VE, os pacientes eram agrupados como IC-TNT-proBNP. Pacientes com FEVE $> 40\%$ sem medições disponíveis do NT-proBNP, com NT-proBNP < 125 ng/L ou sem dados ecocardiográficos foram excluídos da análise.

A anemia foi definida de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde como hemoglobina $< 12,0$ g/dL em mulheres e $< 13,0$ g/dL em homens¹⁵. Ferritina sérica, IST e ferro sérico foram utilizados como biomarcadores da DF. Foram mensuradas as concentrações séricas de ferritina e ferro, e o IST (%) foi calculado utilizando a seguinte fórmula: $[\text{ferro } (\mu\text{mol/L}) / (\text{transferrina } [\text{g/L}] \times 25,2) \times 100]$ ¹⁶. Foram incluídos na análise apenas pacientes com todos esses biomarcadores férricos e com os valores de hemoglobina disponíveis. Os pacientes foram acompanhados clinicamente e por prontuários eletrônicos até 3 de junho de 2019. A causa de óbito foi avaliada com base nos prontuários clínicos e eletrônicos disponíveis, seguindo um protocolo descrito em outro estudo¹⁷.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As variáveis contínuas são apresentadas como mediana com percentis 25 e 75 e comparadas utilizando análise de variância unidirecional ou o teste de Kruskal-Wallis. As variáveis categóricas são apresentadas como número e percentual e comparadas utilizando testes do qui-quadrado. Foram utilizados os testes de correlação de Pearson e de Spearman para variáveis paramétricas e não paramétricas, respectivamente. A transformação de logaritmo natural (Ln) ou de raiz quadrada (RQ) foi utilizada para variáveis cuja distribuição não fosse normal. Não foi realizada imputação para dados ausentes. Variáveis com alto percentual de valores ausentes não foram incluídas na análise multivariada, a fim de reduzir a incerteza.

Modelos de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para identificar as variáveis associadas a mortalidade cardiovascular (CV) e por todas as causas em 5 anos. Para a definição de DF descrita em diretrizes, foi utilizado o modelo de subdistribuição de risco de Fine-Gray para mortalidade CV, considerando o óbito não CV como evento competitivo. Foram construídos *splines* cúbicos restritos para cada biomarcador contínuo. Foram realizadas análises univariadas da interação entre ICFEr vs. IC com FE na faixa média, ICFEp e IC-TNT-proBNP. Foram elaborados modelos multivariados incluindo apenas as variáveis associadas ao desfecho ($P \leq 0,1$) na análise univariada. As definições de DF associadas ao desfecho com um valor de $P > 0,10$ na análise univariada não foram testadas no modelo multivariado. São relatadas HRs com IC95%. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidade cumulativa por todas as causas em 5 anos foram utilizadas para comparar a mortalidade entre pacientes agrupados por diferentes

TABELA 1 Características dos pacientes de acordo com os fenótipos de IC

	Não informado	ICFEr (n = 1.429 [32%])	ICFEfm (n = 820 [19%])	ICFEp (n = 1.832 [41%])	IC †NT-proBNP (n = 341 [8%])	Valor de P
Dados demográficos e comorbidades						
Idade, anos	0 (0)	72 (64-79)	76 (68-82)	77 (71-83)	75 (68-83)	<0,001
Sexo feminino	0 (0)	376 (26)	262 (32)	978 (53)	147 (43)	<0,001
IMC, kg/m ²	85 (2)	27 (24-31)	28 (25-33)	29 (25-33)	28 (24-33)	<0,001
CI	0 (0)	812 (57)	465 (57)	494 (27)	105 (31)	<0,001
Hipertensão	0 (0)	602 (42)	460 (56)	1.222 (67)	171 (50)	<0,001
Diabetes	0 (0)	351 (25)	222 (27)	506 (28)	73 (21)	0,04
DPOC	11 (1)	134 (9)	61 (8)	176 (10)	40 (12)	0,10
TGFe, mL/min/1,73 m ²	74 (2)	59 (44-74)	61 (46-74)	60 (45-76)	59 (44-77)	0,45
Fibrilação arterial/ <i>flutter</i> atrial	151 (3)	366 (27)	303 (38)	714 (39)	124 (44)	<0,001
Sinais e sintomas						
Classe funcional III/IV da NYHA	57 (1)	533 (37)	255 (31)	446 (25)	86 (27)	<0,001
Edema (≥tornozelo)	355 (8)	322 (25)	227 (30)	576 (34)	93 (34)	<0,001
Exames laboratoriais						
Ferro sérico, µmol/L	0 (0)	14 (10-19)	14 (10-18)	13 (10-17)	13 (10-18)	<0,001
Ferro sérico ≤13 µmol/L	0 (0)	635 (44)	377 (46)	918 (50)	171 (50)	<0,01
IST, %	0 (0)	22 (16-30)	22 (16-29)	21 (15-26)	21 (15-28)	<0,001
IST <20%	0 (0)	621 (44)	361 (44)	890 (49)	159 (47)	0,02
Ferritina, ng/mL	0 (0)	102 (54-184)	94 (46-171)	71 (38-135)	78 (38-158)	<0,001
Ferritina <100 ng/mL	0 (0)	697 (49)	432 (53)	1.175 (64)	202 (59)	<0,001
Crítérios para DF das diretrizes	0 (0)	872 (61)	534 (65)	1.373 (75)	232 (68)	<0,001
Hemoglobina, g/dL	0 (0)	13,4 (12,2-14,6)	13,3 (12,0-14,5)	12,9 (11,8-14,1)	12,7 (11,8-13,8)	<0,001
Anemia	0 (0)	473 (33)	267 (33)	670 (37)	136 (40)	0,02
NT-proBNP, ng/L	152 (3)	1.935 (841-4.333)	1.164 (497-2.587)	865 (332-1.825)	1.329 (490-2.766)	<0,001
PCR-as, mg/L	238 (5)	4,2 (1,7-8,8)	4,0 (1,7-8,5)	3,9 (1,6-8,4)	4,2 (1,8-11,0)	0,22
Medicamentos						
Diurético de alça	73 (2)	1.104 (77)	532 (65)	977 (54)	212 (74)	<0,001
Inibidor de ECA ou BRA	73 (2)	1.161 (81)	608 (75)	1.063 (58)	196 (68)	<0,001
ARM	73 (2)	547 (38)	176 (22)	172 (9)	89 (31)	<0,001
BB	73 (2)	990 (69)	567 (70)	957 (53)	214 (74)	<0,001
Anticoagulante	0 (0)	429 (30)	261 (32)	528 (29)	120 (35)	0,08
Antiplaquetário	0 (0)	707 (50)	399 (49)	722 (39)	100 (29)	<0,001

Os valores são expressos como n (%) ou mediana (intervalo interquartil). Os critérios para DF das diretrizes foram ferritina <100 ng/mL ou IST <20% se ferritina 100-299 ng/mL.
ARM = antagonista dos receptores de mineralocorticoides; BB = betabloqueador; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; CI = cardiopatia isquêmica; DF = deficiência de ferro; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ECA = enzima conversora da angiotensina; IC = insuficiência cardíaca; ICFEfm = insuficiência cardíaca com fração de ejeção na faixa média; ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IMC = índice de massa corporal; IST = índice de saturação de transferrina; NT-proBNP = peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B (do inglês *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*); NYHA = *New York Heart Association*; PCR-as = proteína C reativa de alta sensibilidade; TGFe = taxa de filtração glomerular estimada.

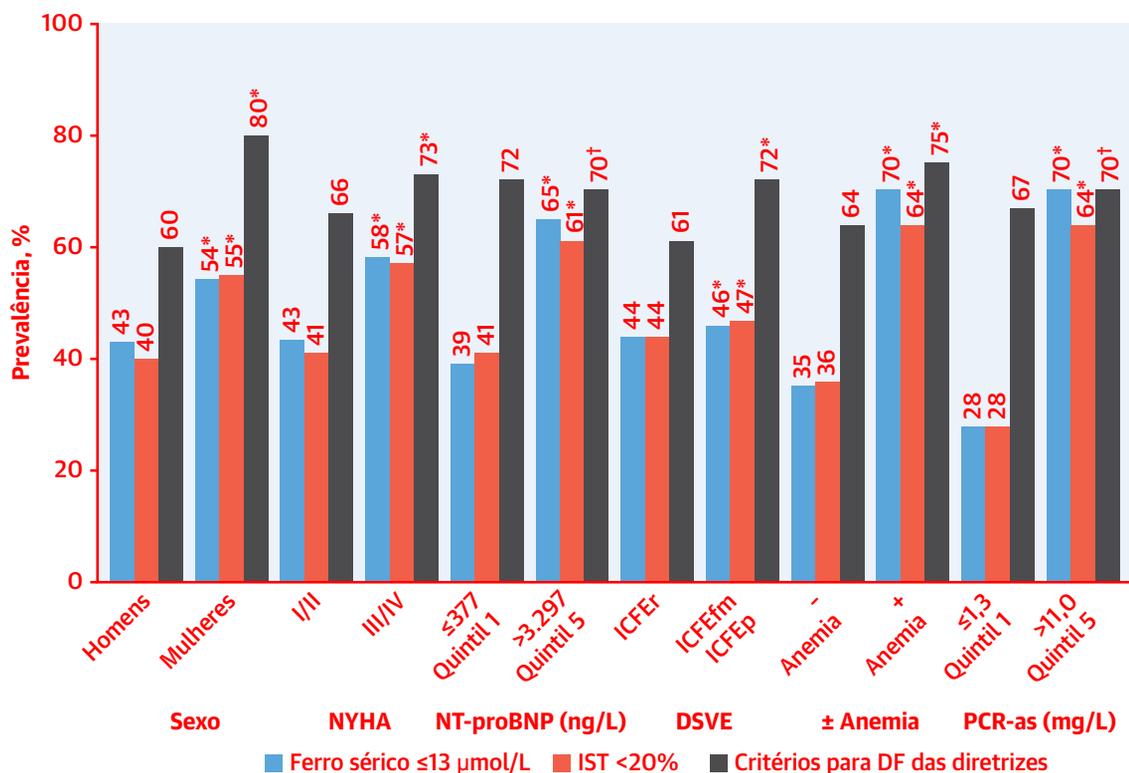
definições de DF. As diferenças entre os grupos foram avaliadas utilizando o teste de *log-rank*.

Os biomarcadores de ferro foram testados como variáveis tanto contínuas quanto categóricas. Como variáveis categóricas, foram utilizados diferentes limiares. Utilizamos 1) critérios de diretrizes internacionais (ferritina <100 ng/mL ou IST <20% se ferritina 100-299 ng/mL); 2) ferritina <100 ng/mL; 3) IST <20%; e 4) ferro sérico ≤13 µmol/L. Níveis de ferro sérico ≤13 µmol/L foram examinados com base nos resultados de um estudo que utilizou coloração de ferro medular como padrão-ouro em pacientes com IC¹⁰. Também investigamos a prevalência e os desfechos de outros limiares (ferritina <30 ng/mL, ferritina <100 ng/mL, ferritina <300 ng/mL, ferro sérico ≤10 µmol/L e IST <30%).

A HR da mortalidade por todas as causas para cada decil de ferritina sérica, ferro e IST foi determinada por

um modelo de risco proporcional de Cox univariado. Também foi realizada análise das curvas de característica de operação do receptor (ROC, do inglês *receiver operating characteristic*) para cada biomarcador de ferro, a fim de determinar os melhores valores de corte para prever a mortalidade por todas as causas em 1 ano, excluindo pacientes com seguimento ≤12 meses. O limiar ideal para a predição foi definido como o valor na curva ROC mais próximo do canto superior esquerdo: $d^2 = (1 - \text{sensibilidade})^2 + (1 - \text{especificidade})^2$. Os valores de *P* e os IC95% apresentados neste relato não foram ajustados para multiplicidade; portanto, as inferências criadas a partir desses valores podem não ser reproduzíveis. Todas as análises foram realizadas com os programas estatísticos SPSS, versão 27 (IBM), e STATA, versão 17 (StataCorp). O nível de significância estatística bicaudal foi definido em *P* < 0,05.

FIGURA 1 Prevalência de DF por definição e subgrupo



Prevalência (%) de ferro sérico $\leq 13 \mu\text{mol/L}$, índice de saturação de transferrina (IST) $< 20\%$ e critérios para deficiência de ferro (DF) das diretrizes de acordo com os subgrupos de pacientes. *Diferença significativa ($P < 0,05$) entre os subgrupos de pacientes; †P = não significativo. DSVE = disfunção sistólica ventricular esquerda; ICFEfm = insuficiência cardíaca com fração de ejeção na faixa média; ICFEep = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEer = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; PCR-as = proteína C reativa de alta sensibilidade; NT-proBNP = peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*); NYHA = classe funcional da New York Heart Association.

RESULTADOS

Dos 9.321 pacientes avaliados na clínica, considerou-se que 7.160 apresentavam IC. Destes, 4.422 (62%) tinham disponíveis todos os índices de ferro exigidos (Figura Suplementar 1). Os pacientes com IC registrados após 1º de janeiro de 2009 ($n = 4.182$), depois de uma revisão da via clínica, eram mais propensos a ter todos os índices de ferro exigidos ($n = 2.959$ [71%]). Comparados àqueles com IC com FE na faixa média, pacientes com ICFEep eram mais velhos, mais propensos a ser do sexo feminino e mais propensos a apresentar hipertensão e fibrilação atrial. No entanto, apesar dessas diferenças, tiveram menor mediana de NT-proBNP plasmático e função renal semelhante.

Ferro sérico e IST estiveram altamente correlacionados ($r = 0,92$, $P < 0,001$); as correlações entre ferritina e ferro sérico ($r = 0,27$, $P < 0,001$) ou IST ($r = 0,41$, $P < 0,001$) foram mais fracas.

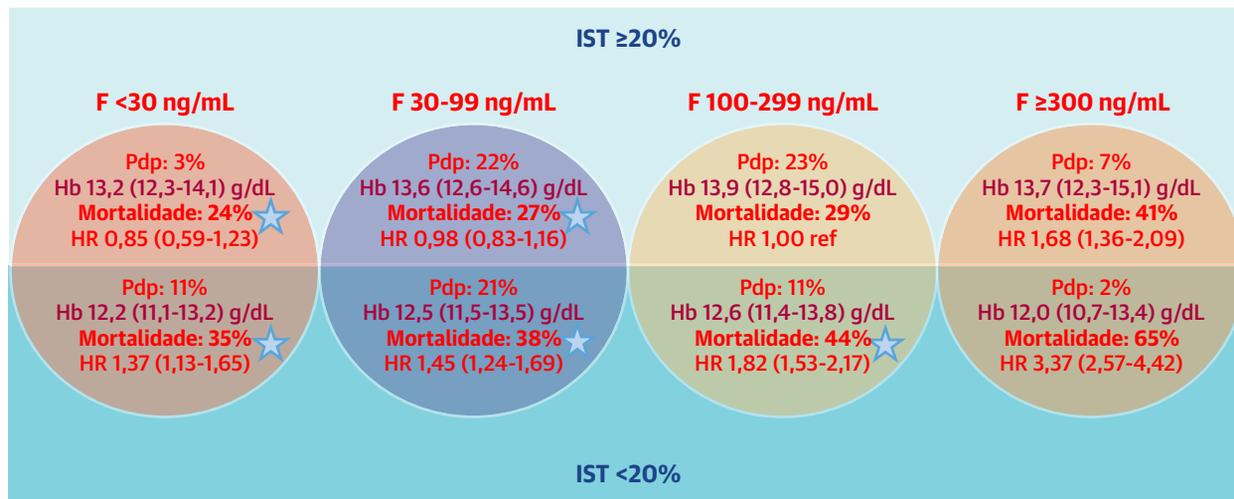
PREVALÊNCIA DE DF E ANEMIA E ASSOCIAÇÃO COM CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES.

A prevalência

de DF variou de 44% a 68%, dependendo da definição (Tabela 1). Dos 3.011 pacientes que preencheram os critérios para DF das diretrizes, 2.506 (83%) apresentaram um nível de ferritina $< 100 \text{ ng/mL}$. Muitos pacientes atenderam à definição 1 de DF mas não às outras (Figura Suplementar 2). Dos 3.011 pacientes com DF de acordo com os critérios das diretrizes, 32% apresentaram IST $\geq 20\%$ e ferro sérico $> 13 \mu\text{mol/L}$. Entre aqueles sem DF de acordo com os critérios das diretrizes, 20% ($n = 282$) apresentaram IST $< 20\%$ ou ferro sérico $\leq 13 \mu\text{mol/L}$.

A Figura 1 demonstra a prevalência de DF definida por IST, ferro sérico e critérios das diretrizes em vários subgrupos de pacientes. Utilizando qualquer uma dessas definições, a DF foi mais comum em mulheres, naqueles com sintomas mais graves e naqueles que não apresentavam ICFEer. Comparados aos pacientes no quintil mais baixo, aqueles nos quintis mais altos dos níveis de NT-proBNP e de proteína C reativa de alta sensibilidade eram mais propensos a apresentar níveis baixos de ferro sérico ou de IST mas não apresentavam DF utilizando os

FIGURA 2 Hb e mortalidade por ferritina sérica e IST



Percentual de pacientes (Pdp), mediana e primeiro e terceiro quartis de hemoglobina (Hb), mortalidade em 5 anos (Mortalidade) e *hazard ratio* (HR) ajustada para mortalidade em 5 anos (IC95%) de acordo com os níveis de ferritina sérica (F) (<30 ng/mL, 30-99 ng/mL, 100-299 ng/mL e ≥300 ng/mL) e com o índice de saturação de transferrina (IST) (<20% e ≥20%). Modelo ajustado para idade (1/5), sexo e fenótipo de insuficiência cardíaca. As **estrelas** representam os pacientes que preencheram os critérios para deficiência de ferro das atuais diretrizes. Ref = grupo de referência.

critérios das diretrizes. Pacientes com ICFEp eram mais propensos a apresentar níveis baixos de ferro sérico, IST e ferritina comparados àqueles com outros fenótipos de IC (Tabela 1, Figura Suplementar 3).

Anemia esteve presente em 1.543 (35%) pacientes. Comparados àqueles sem anemia, os pacientes com anemia apresentaram maior prevalência de DF, independentemente do critério para DF utilizado (Figura 1). A Figura 2 mostra a concentração de hemoglobina (mediana [percentil 25 e 75]) e mortalidade em 5 anos de acordo com IST acima ou abaixo de 20% e com diferentes concentrações de ferritina (<30 ng/mL, 30-99 ng/mL, 100-299 ng/mL e ≥300 ng/mL).

Comparados àqueles com IST mais elevado, os pacientes com IST <20% apresentaram menor concentração de hemoglobina, a qual foi semelhante entre as diferentes concentrações de ferritina sérica. Pacientes com IST <20% e ferritina sérica ≥300 ng/mL apresentaram a maior prevalência de anemia. Esses pacientes eram mais propensos a ser homens, tinham menor índice de massa corporal, apresentaram mediana mais elevada de NT-proBNP e proteína C reativa de alta sensibilidade e possuíam pior função renal comparados àqueles com ferritina <300 ng/mL (Tabela Suplementar 1). Os critérios para DF das diretrizes foram preenchidos por 3.011 (68%) pacientes, mas 1.079 (36%) deles tinham IST >20% (Figura 2).

DESFECHOS DE ACORDO COM DIFERENTES CRITÉRIOS DE DF. A duração mediana do seguimento foi de 49 (percentis 25 e 75: 18-89) meses. No total, 2.321 (52,5%) pacientes faleceram. A taxa de mortalidade em 5 anos foi

de 34,5%. A mortalidade foi menor entre aqueles com ferritina sérica <100 ng/mL e IST >20% e maior entre aqueles com ferritina sérica >100 ng/mL e IST <20% (Figura 2). Na análise univariada, menor IST e níveis mais baixos de ferro sérico, mas níveis mais elevados de ferritina sérica, foram associados a maior mortalidade CV e por todas as causas (Tabela 2, Figura 3). Em uma análise multivariada que incluiu fatores demográficos, comorbidades, achados de exame físico, eletrocardiograma, ecocardiograma e testes bioquímicos (Tabelas Suplementares 2 e 3), RQ[ferritina sérica] e Ln[IST] foram associados a menor mortalidade por todas as causas (HR: 0,84; IC95%: 0,78-0,91; $P < 0,001$; e HR: 0,83; IC95%: 0,74-0,92; $P < 0,01$, respectivamente), enquanto maior Ln[ferritina] foi associado a maior mortalidade por todas as causas e CV (HR: 1,09; IC95%: 1,02-1,16; $P < 0,01$; e HR: 1,11; IC95%: 1,02-1,20 ($P = 0,02$), respectivamente) (Figura 2). Após a inclusão da hemoglobina nos modelos, RQ[ferritina sérica] e Ln[IST] não foram mais associados a mortalidade por todas as causas, mas as associações com Ln[ferritina] não se alteraram (Tabela Suplementar 4).

Como variáveis categóricas, IST <20% (vs. ≥20%) e ferro sérico ≤13 μmol/L (vs. >13 μmol/L) foram associados a maior mortalidade CV e por todas as causas no modelo univariado (Tabela 2), enquanto ferritina <100 ng/mL (vs. ≥100 ng/mL) foi associada a melhor sobrevida ($P < 0,01$ para mortalidade CV e por todas as causas). DF definida de acordo com os critérios das diretrizes não foi associada nem com mortalidade por todas as causas nem com mortalidade CV ($P = 0,16$ e $P = 0,98$, respectivamente) (Tabela 2, Figura 4).

TABELA 2 Modelo de regressão de Cox para mortalidade em 5 anos

	Mortalidade por todas as causas					Mortalidade cardiovascular				
	Modelo univariado			Modelo multivariado ^a		Modelo univariado			Modelo multivariado ^a	
	HR (IC95%)	Valor de P	P para interação ICFer vs. não ICFer	HR (IC95%)	Valor de P	HR (IC95%)	Valor de P	P para interação ICFer vs. não ICFer	HR (IC95%)	Valor de P
Biomarcadores de ferro sérico										
RQ[ferro sérico], µmol/L	0,66 (0,62-0,71)	<0,001	0,09	0,84 (0,78-0,91)	<0,001	0,73 (0,67-0,80)	<0,001	0,08	0,97 (0,87-1,07)	0,50
Ln[IST], %	0,63 (0,58-0,70)	<0,001	0,45	0,83 (0,74-0,92)	<0,01	0,68 (0,60-0,78)	<0,001	0,61	0,93 (0,80-1,09)	0,36
Ln[ferritina], ng/mL	1,11 (1,05-1,17)	<0,001	0,23	1,09 (1,02-1,16)	<0,01	1,17 (1,09-1,26)	<0,001	0,06	1,11 (1,02-1,20)	0,02
Definições de DF										
Ferro ≤10 µmol/L	1,81 (1,63-2,01)	<0,001	0,01	1,32 (1,18-1,49)	<0,001	1,71 (1,48-1,97)	<0,001	0,02	1,17 (0,99-1,38)	0,054
Ferro ≤13 µmol/L	1,81 (1,63-2,00)	<0,001	0,08	1,37 (1,22-1,54)	<0,001	1,55 (1,35-1,78)	<0,001	0,18	1,11 (0,95-1,30)	0,18
IST <20%	1,56 (1,41-1,72)	<0,001	0,09	1,27 (1,14-1,43)	<0,001	1,41 (1,22-1,61)	<0,001	0,61	1,06 (0,93-1,27)	0,29
IST <30%	1,39 (1,22-1,59)	<0,001	0,49	1,10 (0,95-1,28)	0,20	1,20 (1,01-1,43)	0,04	0,22	0,95 (0,78-1,16)	0,60
Ferritina <30 ng/mL	0,97 (0,84-1,12)	0,66	0,54	0,96 (0,85-1,17)	0,96	0,88 (0,72-1,09)	0,24	0,64	0,98 (0,78-1,23)	0,88
Ferritina <100 ng/mL	0,89 (0,81-0,99)	0,03	0,02	0,91 (0,81-1,01)	0,09	0,78 (0,68-0,89)	<0,001	<0,01	0,83 (0,71-0,96)	0,02
Ferritina <300 ng/mL	0,65 (0,56-0,76)	<0,001	0,20	0,69 (0,58-0,81)	<0,001	0,67 (0,54-0,83)	<0,001	0,26	0,78 (0,61-0,99)	0,048
Critérios para DF das diretrizes	1,08 (0,97-1,20)	0,16	0,07	1,02 (0,90-1,15)	0,75	1,00 (0,87-1,16)	0,98	0,02	0,96 (0,81-1,14)	0,66
Os critérios para DF das diretrizes foram ferritina <100 ng/mL ou IST <20% se ferritina 100-299 ng/mL.										
^a Modelo ajustado para idade (/5), sexo, índice de massa corporal (/5), pressão arterial sistólica (/5), cardiopatia isquêmica, diabetes, classe funcional III ou IV da <i>New York Heart Association</i> , frequência cardíaca (/5), fibrilação atrial ou flutter atrial, fenótipo de IC (ICFer vs. ICFEfm, ICFer vs. IC ICFep, ICFer vs. IC ICFNT-proBNP), Ln[NT-proBNP] e TFGc (/5). RQ[ferro sérico], Ln[IST] e Ln[ferritina] foram incluídos um de cada vez. Não foi realizada correção para testes múltiplos.										
HR = hazard ratio; Ln = logaritmo natural; RQ = raiz quadrada; outras abreviações conforme a Tabela 1.										

Em uma análise multivariada, IST <20% e ferro sérico ≤13 µmol/L foram independentemente associados a maior mortalidade por todas as causas (HR: 1,27; IC95%: 1,14-1,43; $P < 0,001$; e HR: 1,37; IC95%: 1,22-1,54; $P < 0,001$, respectivamente), mas não a mortalidade CV. Ferritina <100 ng/mL foi associada a menor mortalidade CV e geralmente foi associada a menor mortalidade por todas as causas. Ferritina <300 ng/mL foi associada a menor mortalidade tanto por todas as causas quanto CV (Tabela 2).

A Figura 5 e as Figuras Suplementares 4 e 5 apresentam as curvas de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas de acordo com os limiares predefinidos de cada biomarcador com suas HRs relativas, enquanto a Figura Suplementar 6 apresenta as HRs não ajustadas para mortalidade por todas as causas para cada decil de IST, ferro sérico e ferritina. Comparado ao valor de referência (38-50 ng/mL), o maior decil de ferritina (>274 ng/mL) foi associado a maior mortalidade (HR: 1,67; IC95%: 1,34-2,08; $P < 0,001$). A mortalidade foi maior em pacientes nos decis de IST <19,2% e ferro sérico <13 µmol/L.

Não foi observada interação significativa nos modelos ajustados entre definições de DF e fenótipos de IC para mortalidade CV ou por todas as causas.

Pacientes com ferritina sérica ≥300 ng/mL e IST <20%, que não preenchiam todos os critérios para DF das diretrizes, apresentaram maior risco de óbito, enquanto aqueles com ferritina <100 ng/mL e IST ≥20%, que preenchiam todos os critérios para DF das diretrizes, tiveram prognóstico semelhante àqueles com ferritina 100-299 ng/mL e IST ≥20% (Figura 2, Figura Suplementar 7).

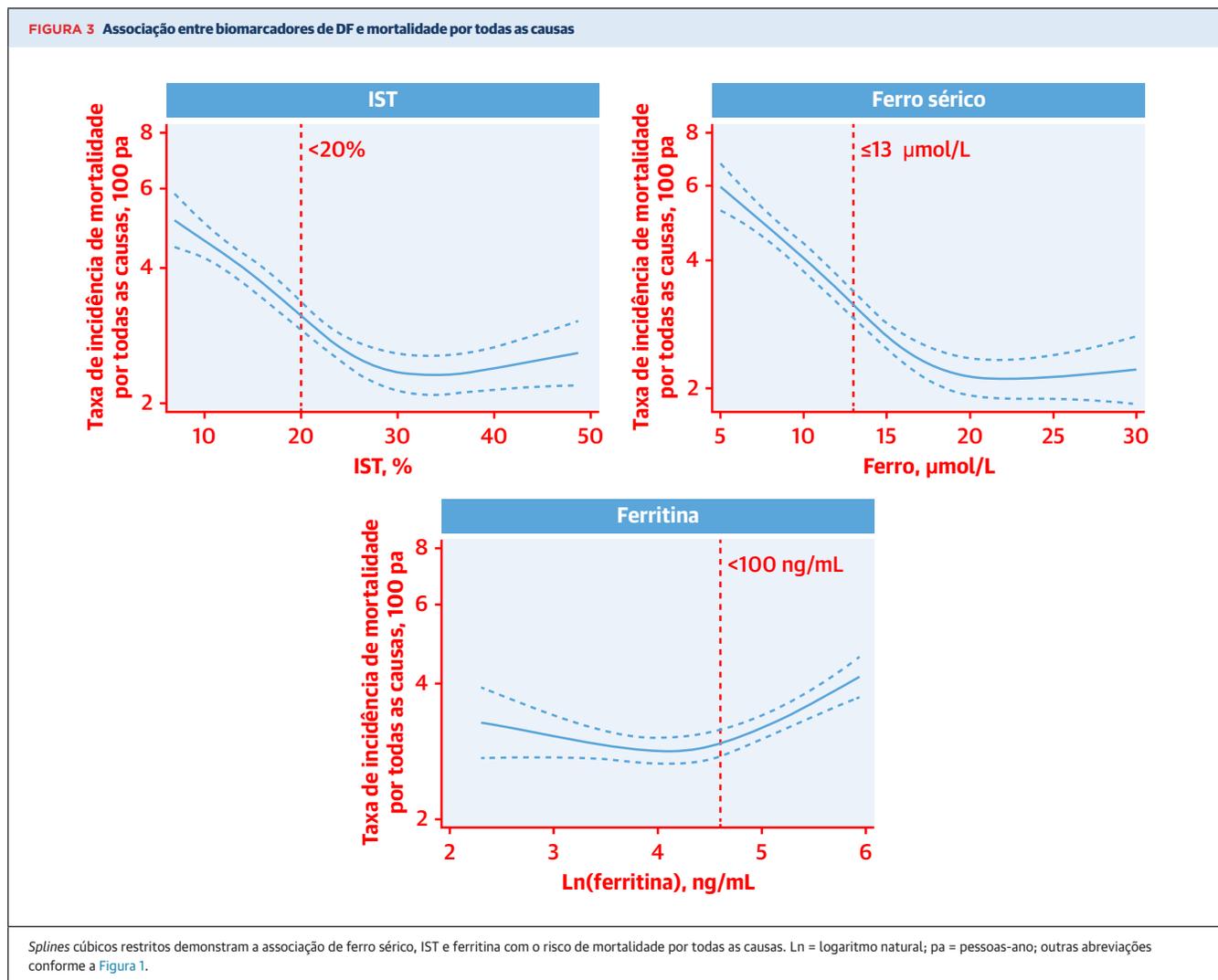
A área sob a curva para mortalidade por todas as causas em 1 ano para ferro sérico e IST foi 0,64 (IC95%: 0,61-0,67)

e 0,61 (IC95%: 0,58-0,64), com valores preditivos ideais de <12,5 µmol/L e <19,0%, respectivamente. Para ferritina, a área sob a curva foi 0,56 (IC95%: 0,53-0,59), e o valor de corte ideal foi >143,5 ng/mL (Figura Suplementar 8).

DISCUSSÃO

Elaborar uma definição correta de DF é importante para ensaios clínicos e para a prática clínica. Observamos que a DF é comum em pacientes ambulatoriais com IC, mas as implicações prognósticas são diferentes de acordo com as definições. Não encontramos nenhuma associação entre a definição de DF das atuais diretrizes e mortalidade; na verdade, menores concentrações de ferritina sérica foram associadas a melhor sobrevida (Ilustração Central). Entre outras definições de DF, IST <20% e ferro sérico ≤13 µmol/L foram independentemente associados a mortalidade, sem interação entre os tipos de IC. Aproximadamente dois terços dos pacientes atenderam à definição de DF das diretrizes; mas, destes, cerca de um terço tinha IST >20%. Se esse último grupo de pacientes realmente não tem DF mas está sendo incluído em ensaios clínicos com ferro IV, isso poderia atenuar qualquer benefício observado e até levar a um resultado neutro.

No corpo humano, o ferro é essencial para processos hematopoiéticos (eritropoiese, transporte e armazenamento de oxigênio) e não hematopoiéticos (utilização de substrato e produção de energia mitocondrial)¹⁸. Como resultado, a DF pode ocasionar uma redução no fornecimento de oxigênio e comprometimento da utilização de oxigênio^{19,20}, os quais podem contribuir para falta de ar e para a redução da capacidade de exercício.



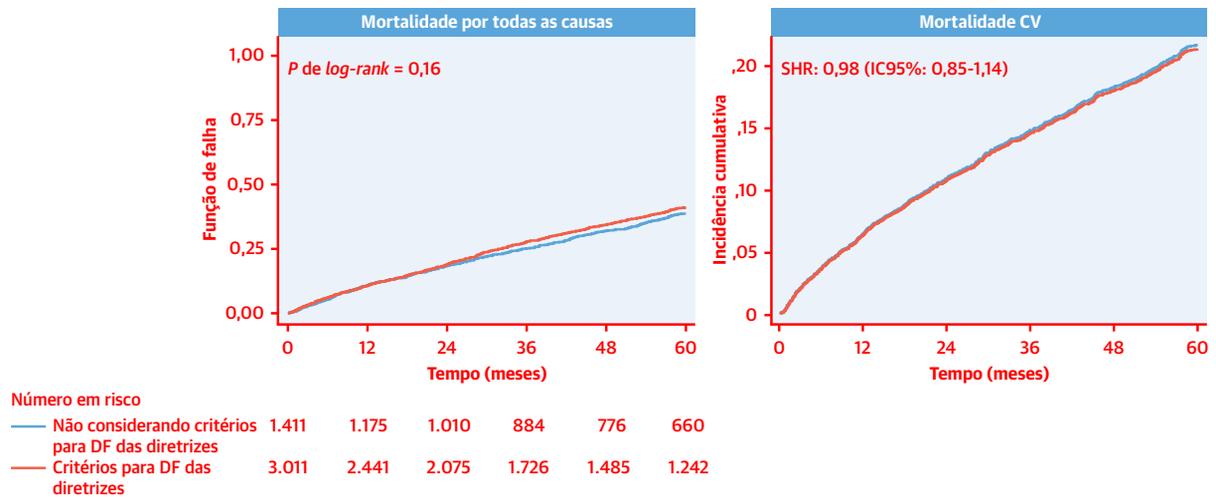
Os mecanismos sugeridos para o desenvolvimento de DF em pacientes com IC são muitos e incluem redução do consumo, redução da absorção de ferro dietético secundária ao aumento da secreção de hepcidina, sequestro do ferro no sistema reticuloendotelial como resultado de inflamação e perda sanguínea gastrointestinal subclínica, que pode ser comum em pacientes que utilizam agentes antitrombóticos²¹.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar sistematicamente a prevalência e as implicações prognósticas de diferentes definições de DF em todos os fenótipos de IC em uma grande população de pacientes com IC crônica. Nossos achados confirmam que a DF é comum em pacientes com IC, em consonância com relatos anteriores^{2-4,11}. Entretanto, muitos estudos anteriores incluíram apenas pacientes com ICFER e avaliaram a DF utilizando apenas a definição das diretrizes. Ampliamos esses achados e sugerimos que muitos pacientes com

ICFEp também apresentam DF, o que pode refletir sua idade avançada, a alta proporção de mulheres e a alta carga de comorbidades.

A relação entre biomarcadores de ferro sérico e desfechos adversos em pacientes com DF permanece desconhecida. A DF definida de acordo com os critérios das diretrizes foi um preditor independente de mortalidade em um estudo de 546 pacientes com ICFER e em outro estudo de 1.506 pacientes com IC, dos quais 87% apresentavam ICFER (FEVE $\leq 45\%$)^{4,22}. Entretanto, outros estudos questionaram a utilidade tanto diagnóstica quanto prognóstica dos critérios das diretrizes em pacientes com IC¹⁰⁻¹⁴.

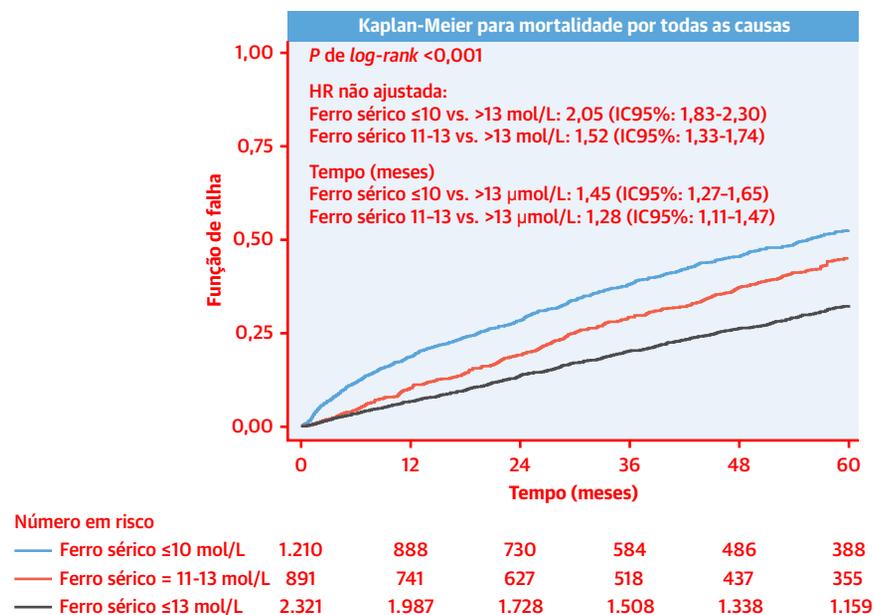
Em um estudo multicêntrico europeu de 1.821 pacientes com IC crônica, IST $< 20\%$ com ausência de ferritina < 100 ng/mL foi um preditor independente de mortalidade¹². Em outro estudo, no qual DF foi definida por coloração de ferro medular¹⁰, apenas ferro sérico ≤ 13 µmol/L ou IST $\leq 19,8\%$, mas não os critérios das diretrizes, foi preditor de DF

FIGURA 4 Mortalidade CV e por todas as causas por DF definida por diretrizes

Curvas de Kaplan-Meier cumulativas para mortalidade por todas as causas e curvas de incidência cumulativa utilizando o método Fine-Gray para mortalidade cardiovascular (CV) de acordo com os critérios para deficiência de ferro (DF) das diretrizes. SHR = subdistribuição de hazard ratio.

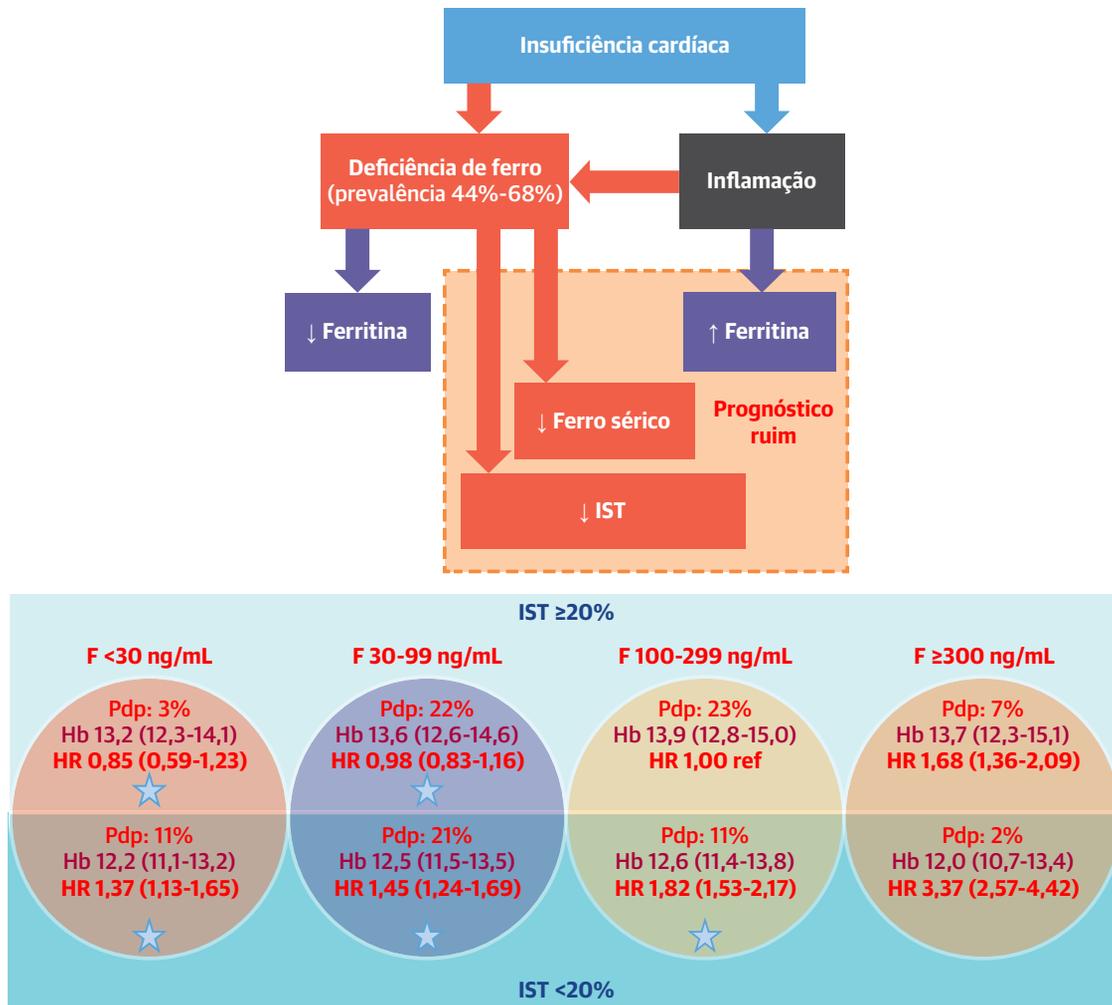
medular em pacientes com ICFer (definida como FE \leq 45%; n = 42) submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica. Em uma análise anterior da coorte do Hull LifeLab, os

maiores quintis de ferritina tiveram as piores taxas de mortalidades CV e por todas as causas¹³. A análise atual inclui um número muito maior de pacientes, tem um seguimento

FIGURA 5 Mortalidade por todas as causas e HRs por estratos dos níveis de ferro

Curvas de Kaplan-Meier cumulativas para mortalidade por todas as causas com hazard ratios (HRs) não ajustadas e ajustadas para mortalidade em 5 anos de acordo com ferro sérico $<$ 10 μ mol/L, 10-13 μ mol/L e $>$ 13 μ mol/L (grupo de referência). Modelo ajustado para idade (1/5), sexo, índice de massa corporal (1/5), cardiopatia isquêmica, diabetes, pressão arterial sistólica (1/5), classe funcional III ou IV da New York Heart Association, frequência cardíaca (1/5), fibrilação atrial ou flutter atrial, fenótipo de insuficiência cardíaca, Ln[NT-proBNP] e taxa de filtração glomerular estimada (1/5). HR = hazard ratio; Ln = logaritmo natural; NT-proBNP = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (do inglês N-terminal pro-B-type natriuretic peptide).

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Prevalência e prognóstico da DF utilizando diferentes critérios



Masini, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(4):341-351.

Em 4.422 pacientes com insuficiência cardíaca crônica, a prevalência de deficiência de ferro (DF) é elevada, independentemente da definição utilizada (**superior**). A definição de DF das atuais diretrizes exclui pacientes que podem apresentar DF (índice de saturação de transferrina [IST] <20%) e alta mortalidade e inclui muitos que podem não ter DF (IST ≥20%) e que apresentam menor risco. As **estrelas** representam os pacientes que preencheram os critérios para DF das atuais diretrizes. Os dados descrevem o percentual da população geral (Pdp), mediana (1º-3º quartis) de hemoglobina (Hb) (g/dL) e HR ajustada para mortalidade em 5 anos (IC95%). Modelo ajustado para idade, sexo e fenótipo de insuficiência cardíaca. F = ferritina; HR = *hazard ratio*; ref = grupo de referência.

mais longo e classifica o fenótipo dos pacientes conforme diretrizes internacionais sobre IC.

Uma metanálise de dados de pacientes individuais de quatro ensaios clínicos randomizados que compararam carboximaltose férrica IV com placebo em pacientes com ICFer sugeriu que o benefício prognóstico da carboximaltose férrica pode ser limitado para aqueles com IST ≤19,8%, independentemente da concentração de ferritina. Esses achados corroboram o uso do IST em vez da ferritina para selecionar os pacientes que têm maior probabilidade de se beneficiar do tratamento com ferro

IV. Identificar aqueles mais propensos a responder ao tratamento com ferro IV pode ser considerado o melhor método para diagnosticar DF clinicamente relevante¹⁰. Isso deve ser levado em consideração ao se interpretar os resultados de ensaios clínicos randomizados que testaram o benefício do ferro IV em pacientes com IC. Resultados do estudo em andamento intitulado IRONMAN (*Intravenous Iron Treatment in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency*: IRONMAN; NCT02642562) com pacientes com IST <20% ou ferritina <100 ng/L e futuras análises de subgrupos predefinidos de outros estudos sobre ferro

IV em andamento²³ que avaliam critérios diagnósticos alternativos, como aqueles destacados em nosso estudo, determinarão se a definição atual de DF deve ser revista.

O ferro sérico se liga quase inteiramente à transferrina e, portanto, uma associação entre ferro sérico e IST não é uma surpresa¹³. Há um aumento da ferritina sérica em resposta a danos celulares e inflamação, destacado por relatos de concentrações extremamente elevadas de ferritina sérica associadas a COVID-19 grave²⁴. Enquanto níveis de ferritina sérica <15 ng/mL podem ser específicos para DF²⁵, concentrações mais elevadas podem refletir uma interação complexa entre DF, inflamação e outras causas de dano celular e não excluem DF, tornando o uso diagnóstico da ferritina limitado em pacientes com doenças coexistentes que têm componente inflamatório, incluindo IC^{9,17,26,27}.

Grote Beverborg et al.¹⁰ detectaram DF na medula óssea de dois pacientes com ferritina sérica ≥ 300 ng/mL e IST <20%. Em nosso estudo, 26% daqueles com ferritina ≥ 300 ng/mL apresentaram IST <20% e uma proporção semelhante de pacientes apresentou níveis de ferro sérico ≤ 13 $\mu\text{mol/L}$. Tais pacientes tiveram níveis mais baixos de hemoglobina e maior mortalidade do que qualquer outro grupo. Isso pode refletir disfunção renal e cardíaca mais graves e congestão²⁸, o que pode ser um estímulo fundamental para inflamação e secreção de hepcidina, a qual, por sua vez, acarreta uma redução da absorção e sequestro do ferro, mas também níveis mais elevados de ferritina sérica e piores taxas de mortalidade²⁹. Entretanto, um número muito pequeno de pacientes, talvez nenhum³⁰, com ferritina sérica ≥ 300 ng/mL foi incluído em estudos com ferro IV, devido a preocupações sobre uma possível sobrecarga de ferro.

Essas preocupações podem não ser válidas se a ferritina for um mau indicador de DF. O estudo IRONMAN, que se encontra em andamento, inclui pacientes com IST <20% ou ferritina <100 ng/mL e exclui pacientes apenas quando a ferritina sérica é >400 ng/mL. Foram propostos limiares ainda mais elevados como indicadores de sobrecarga de ferro em pacientes com uma variedade de doenças^{31,32}. No estudo PIVOTAL (*Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis*), com pacientes em diálise renal, encorajou-se a redosagem com ferro IV, desde que os níveis de ferritina sérica fossem <700 ng/mL no braço de intervenção que recebeu a dose mais alta³³. É necessária uma melhor validação dos biomarcadores séricos de DF, além de dados sobre a eficácia e a segurança do ferro IV em pacientes com maiores concentrações de ferritina sérica. Novas formulações de ferro IV atualmente em uso não liberam grandes quantidades de ferro lábil na circulação, o que pode reduzir os riscos da carga de ferro, embora o acúmulo intracelular excessivo ainda seja uma preocupação³⁴.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Não foram mensurados outros biomarcadores de interesse, como receptor solúvel de transferrina e hepcidina. Embora o receptor solúvel de transferrina possa ser um melhor teste para DF se comparado ao IST ou ferro sérico^{35,36}, não é amplamente utilizado na prática clínica. Não coletamos informações sobre a taxa de administração de ferro IV ou transfusões sanguíneas que alguns dos nossos pacientes podem ter recebido durante o seguimento. Entretanto, a primeira diretriz para IC a recomendar ferro IV foi publicada em maio de 2016³⁷, e ferro IV ainda não é recomendado pelas diretrizes para IC do Reino Unido³⁸. Supomos que poucos pacientes tenham recebido ferro IV antes de junho de 2019. Não investigamos a presença de mutações genéticas associadas à DF; entretanto, elas são raras, e diretrizes internacionais não recomendam a realização de testes genéticos específicos para pacientes com DF. Recrutamos pacientes durante um período de 20 anos, e as terapias para IC baseadas em evidências evoluíram. Entretanto, ao se aplicar a análise de sensibilidade, o período de recrutamento não afetou nossos principais resultados. Este é um estudo unicêntrico que incluiu uma população majoritariamente britânica e branca e, por isso, os dados devem ser extrapolados com cautela para populações com características diferentes da nossa.

CONCLUSÕES

Independentemente da forma como é definida, a DF é comum em pacientes com IC. Quando definida de acordo com os critérios das diretrizes atuais, DF não foi associada a um pior desfecho; na verdade, concentrações menores de ferritina sérica foram associadas a melhor sobrevida. IST <20% e ferro sérico ≤ 13 $\mu\text{mol/L}$ foram associados a maior mortalidade, independentemente do fenótipo de IC.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Drs. Pellicori e Cleland são financiados pelo British Heart Foundation Centre of Research Excellence (RE/18/6/34217). Dr. Graham recebeu patrocínio da companhia Vifor para participar de um encontro internacional. Dr. Cleland recebeu honorários pessoais das companhias Abbott, Amgen, Novartis, Medtronic, Idorsia, Servier, AstraZeneca, Innlife, Torrent e Respicardia; recebeu subsídios e honorários pessoais das companhias Bayer, Bristol Myers Squibb, Vifor, Pharmacosmos, Cytokinetics, Johnson & Johnson, Myokardia, Stealth Biopharmaceuticals e Viscardia; e recebeu honorários pessoais e apoio não financeiro da Boehringer Ingelheim, não relacionados ao trabalho submetido. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr Gabriele Masini, Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia 25121, Itália. E-mail: g.masini@unibs.it. Twitter: @GabrieleMasini3.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES DE PROCEDIMENTO: Independentemente do fenótipo da IC, níveis mais baixos de ferro sérico e menor IST estão associados a maior mortalidade, ao passo que a DF, definida de acordo com as atuais diretrizes para IC, não está. A ferritina sérica pode

melhor refletir a presença de inflamação do que a DF em pacientes com IC.

PANORAMA TRANSLACIONAL: Dados de ensaios clínicos devem ser analisados para determinar os critérios de DF que melhor identificam os pacientes com IC mais propensos a se beneficiarem com a reposição de ferro.

REFERÊNCIAS

- Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):268-275.
- Tkaczyszyn M, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):114-122.
- von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. *Clin Res Cardiol.* 2017;10(6):436-443.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-582.e3.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726.
- YC W, Mariell J, Blykern B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803.
- Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(10):1068-1078.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-2448.
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Birolet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet.* 2016;387:907-916.
- Grote Beverborg N, Klip IJT, Meijers WC, et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail.* 2018;11(2):e004519.
- Okonko DO, Mandal AKJ, Missouri CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: Prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(12):1241-1251.
- Moliner P, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, et al. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017;243:360-366.
- Cleland JGF, Zhang J, Pellicori P, et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiol.* 2016;1(5):539-547.
- Graham FJ, Masini G, Pellicori P, et al. Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* Published online May 28, 2021. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2251>
- Blanc B, Finch CA, Hallberg L, et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser. 1968;405:1-40.
- Beilby J, Olynyk J, Ching S, et al. Transferrin index: an alternative method for calculating the iron saturation of transferrin. *Clin Chem.* 1992;38(10):2078-2081.
- Pellicori P, Zhang J, Cuthbert J, et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovasc Res.* 2020;116(1):91-100.
- Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(7):1347-1359.
- Dziegala M, Josiak K, Kasztura M, et al. Iron deficiency as energetic insult to skeletal muscle in chronic diseases. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(5):802-815.
- Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(4):522-530.
- Van Der Wal HH, Beverborg NG, Dickstein K, et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J.* 2019;40(44):3616-3625.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: An ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1872-1880.
- Mentz RJ, Ambrosy AP, Ezekowitz JA, et al. Randomized placebo-controlled trial of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: rationale and design. *Circ Heart Fail.* 2021;14(5):e008100.
- Pellicori P, Doolub G, Wong CM, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3:CD013879.
- Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia - An overview. *J Gen Intern Med.* 1992;7(2):145-153.
- Coyne D. Iron indices: What do they really mean? *Kidney Int.* 2006;69(SUPPL.101):S4.
- Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6(4):748-773.
- Cleland JGF, Pellicori P, Januzzi JL, et al. The conceptual basis for a Universal Definition of Heart Failure: congestion due to cardiac dysfunction. *Eur Heart J.* 2021;42(24):2331-2343.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-1023.
- Beck-Da-Silva L, Piardi D, Soder S, et al. IRONHF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3439-3442.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:279-335.
- World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Accessed December 21, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>
- Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2019;380(5):447-458.
- Bhandari S, Pereira D, Chappell H, Drakesmith H. Intravenous irons: from basic science to clinical practice. *Pharmaceuticals.* 2018;11(3):82.
- Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure. *Circulation.* 2018;138(1):80-98.
- Jankowska EA, Wojtas K, Kasztura M, et al. Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2015;182(C):517-522.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.
- National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. Accessed December 21, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>

PALAVRAS-CHAVE definição, insuficiência cardíaca, deficiência de ferro

APÊNDICE Para acesso a tabelas e figuras, consulte a versão on-line deste artigo.