

O PRESENTE E O FUTURO

TÓPICO DE REVISÃO DA SEMANA

Carga da Deficiência de Ferro na Insuficiência Cardíaca

Abordagem Terapêutica

Bruno M.L. Rocha, MD,^a Gonçalo J.L. Cunha, MD,^a Luiz F. Menezes Falcão, MD, PHD^{b,c}

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é evidenciada pela sua pesada limitação da capacidade de exercício decorrente dos sintomas e hospitalizações recorrentes. Apesar dos avanços substanciais sobre os fármacos modificadores de doença na IC com redução da fração de ejeção, estratégias terapêuticas adicionais para melhorar a qualidade de vida são de valor imensurável. Atualmente, o déficit de ferro (DF) é amplamente reconhecido em mais de 30% a 50% dos pacientes com IC estável crônica, o que agrava o prognóstico. Os mecanismos fisiopatológicos estabelecidos da IC progressiva podem ser interligados com a escassez progressiva de ferro miocárdico, enquanto um gera o outro. Mais importante, o DF constitui um novo alvo para alívio sintomático em pacientes cuidadosamente selecionados. Sobre esse aspecto, o ferro intravenoso pode ser uma medida segura e eficaz, reduzindo potencialmente as hospitalizações por IC. Discutimos a evidência e as falhas do conhecimento sobre a terapia com ferro na IC e propomos um algoritmo prático, abrangente, clinicamente orientado para a reposição adequada de ferro em diferentes cenários clínicos. Por fim, debatemos ainda a imperativa tomada de decisão antes da intervenção e as desvantagens dessa estratégia. (J Am Coll Cardiol 2018;71:782–93)
© 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome crônica debilitante com prevalência de 1% a 2% na população global e $\geq 10\%$ naqueles com idade ≥ 65 anos, e vem sendo cada vez mais reconhecida em pacientes mais jovens (1,2). IC aguda na insuficiência cardíaca crônica é a causa principal de hospitalizações recorrentes e readmissões precoces, o que constitui custos e morbidade notavelmente elevados. Os pacientes apresentam qualidade de vida mais baixa, e sua sobrevivência está gravemente comprometida (3,4).

Dada a sobrecarga da IC, pesquisas atuais também têm se focado em intervenções com um impacto na qualidade de vida (5,6). Em relação a este assunto, o papel das anormalias do ferro vem sendo amplamente reconhecido. Assim, procuramos discutir a definição, epidemiologia, fisiopatologia e prognóstico do déficit de ferro (DF); debater os principais ensaios de ferro oral e intravenoso (IV) na IC e falhas na evidência; e propor um algoritmo para a sele-

ção cuidadosa e adequada de candidatos para reposição de ferro IV.

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

DEFININDO DF NA IC. O DF na população geral adulta é definido pela Organização Mundial da Saúde como ferritina plasmática $< 15 \mu\text{g/L}$. No entanto, um limite mais elevado para a ferritina (um reagente de fase aguda) em condições inflamatórias crônicas é recomendado (7,8). Assim, na IC crônica, o DF absoluto é definido como ferritina $< 100 \mu\text{g/L}$ e o DF funcional é definido como ferritina entre 100 e $300 \mu\text{g/L}$ quando a saturação de transferrina (TSAT) é $< 20\%$ (5,6). Estas definições derivam de estudos em pacientes com doença renal crônica (7,8), nos quais os valores-limite já são controversos (9). Relacionado a isso, um estudo por Nanas *et al.* (10) em pacientes admitidos



Ouçá o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



Do ^aHospital Amadora-Sintra, Lisbon, Portugal; ^bDepartment of Internal Medicine, Hospital Santa Maria/CHLN, Lisbon, Portugal; e ^cFaculty of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal. Os autores informaram não ter relações relevantes com os conteúdos deste artigo para declarar.

Manuscrito recebido em 22 de outubro de 2017; manuscrito revisado recebido em 18 de dezembro de 2017, aceito em 19 de dezembro de 2017.

por IC avançada descompensada e DF (definido pela ausência de ferro na biópsia de medula óssea) mostrou uma ferritina plasmática média de $75,3 \pm 59,1 \mu\text{g/L}$ (10), o que está de acordo com o valor limite mais elevado para definir o DF absoluto.

A definição de DF na insuficiência cardíaca aguda (ICA) é um desafio ainda maior. Um pequeno estudo observacional apontou no sentido de uma variação significativa tanto na ferritina média quanto na TSAT na IC aguda descompensada; isso levou a uma surpreendente diminuição aparente da prevalência de DF no acompanhamento em 30 dias, o que se correlaciona de forma fraca com o estado inflamatório (11). Pode-se supor que as variações do volume plasmático e os fatores desconhecidos adicionais que regulam a ferritina sérica, além da inflamação, a tornem inadequada para definir o DF na IC aguda descompensada.

Marcadores plasmáticos substitutos alternativos podem ser mais precisos na identificação do DF. Em específico, o receptor solúvel de transferrina (sTfR) sérica pode correlacionar-se com o DF miocárdico no coração insuficiente (12) e tem valor prognóstico na IC crônica (13). Da mesma forma, o sTfR ($\geq 1,59 \text{ ng/mL}$) e/ou a hepcidina ($< 14,5 \text{ ng/mL}$) podem ser mais adequados para revelar DF significativo em contextos agudos (14). São necessários mais estudos, uma vez que índices independentes de volume ou corrigidos para o volume plasmático iriam revelar o verdadeiro DF.

Durante o resto desta revisão, o DF e a IC serão definidos como nas diretrizes (5,6) e a anemia, como na Organização Mundial da Saúde, a menos que especificado em contrário.

EPIDEMIOLOGIA. O DF é extremamente comum na IC crônica estável (30% a 50%) (15-17), a maior parte dos quais é absoluta (Figuras 1 e 2). Mantém-se prevalente ($>30\%$) em pacientes sem anemia ou anomalias nos índices hematológicos (17), sublinhando sua crescente penetração mesmo em uma população de IC de baixo risco (15). O DF na IC crônica é encontrado com mais frequência em mulheres (15,16,18) e em pacientes com IC avançada (como notado pelos níveis mais elevados de peptídeo natriurético [15,16,19,20] e/ou classe funcional da New York Heart Association [NYHA] [15,16,18-20]), aumento da inflamação (como notado pela proteína C-reativa de alta sensibilidade [15]) e/ou anemia (16,18,20). De modo notável, os estudos suportaram uma prevalência mais elevada na ICA (50% a 80%) (10,11,21,22), a maior parte dos quais é surpreendentemente absoluta (21,22).

FISIOPATOLOGIA. Déficit de ferro miocárdico. O ferro tem um papel importante além do transporte e armazenamento de oxigênio (**Ilustração Central**), visto que também é fundamental para a normal atividade de enzimas-chave do ciclo do ácido cítrico e enzimas de limpeza das espécies reativas de oxigênio (ROS) (23,24). De fato, um estudo ($n = 129$) com amostras do ventrículo esquerdo do coração humano mostrou que o conteúdo miocárdico de ferro foi mais baixo na IC em comparação com indivíduos-controle ($p < 0,001$). Os primeiros tinham atividade reduzida de todas as enzimas mitocondriais exa-

minadas ($p < 0,001$). Adicionalmente, os pacientes com IC e déficit de ferro miocárdico (DFM), se comparados com aqueles com IC mas sem DFM, tiveram atividade reduzida das enzimas do ciclo do ácido cítrico aconitase e citrato sintase (por 26% e 15%; ambas $p < 0,05$), bem como uma expressão reduzida das enzimas de limpeza das ROS catalase, glutatona peroxidase e superóxido dismutase (por 23%, 21% e 20%, respectivamente; todas $p < 0,05$). De forma interessante, o DFM não teve associação com inflamação (25).

Podemos formular a hipótese de que uma atividade reduzida do ciclo do ácido cítrico altera a bioenergética normal dos cardiomiócitos, de forma semelhante ao fenômeno observado nos miócitos do músculo esquelético em exercício na IC (26). Uma bioenergética anormal poderá levar à alteração da capacidade máxima de exercício, por exemplo, devido a uma reserva limitada da contratilidade ventricular esquerda (incapacidade de aumentar o débito cardíaco com o exercício), conforme mostrado na insuficiência cardíaca com DF com fração de ejeção reduzida (ICrFE) (27). Com respeito à diminuição das enzimas de limpeza das ROS no DFM, o estresse oxidativo local pode aumentar com a lesão miocárdica subsequente (28).

O DFM pode equiparar-se à alteração do aporte de ferro nos tecidos periféricos. Um pequeno estudo sobre IC sistólica avançada (fração de ejeção ventricular esquerda [FEVE] $< 35\%$) mostrou que o conteúdo miocárdico de ferro e a expressão do receptor de transferrina (TfR)-1 estão significativamente reduzidos no coração insuficiente. Além disso, nos cardiomiócitos isolados do ventrículo do rato, a expressão de TfR-1 foi diminuída após exposição *in vitro* a catecolaminas (beta-agonistas) e aldosterona (29), o que pode constituir uma ligação fundamental entre a fisiopatologia atualmente conhecida da IC, com hiperatividade dos sistemas nervoso simpático (30) e renina-angiotensina (31), e o DFM.

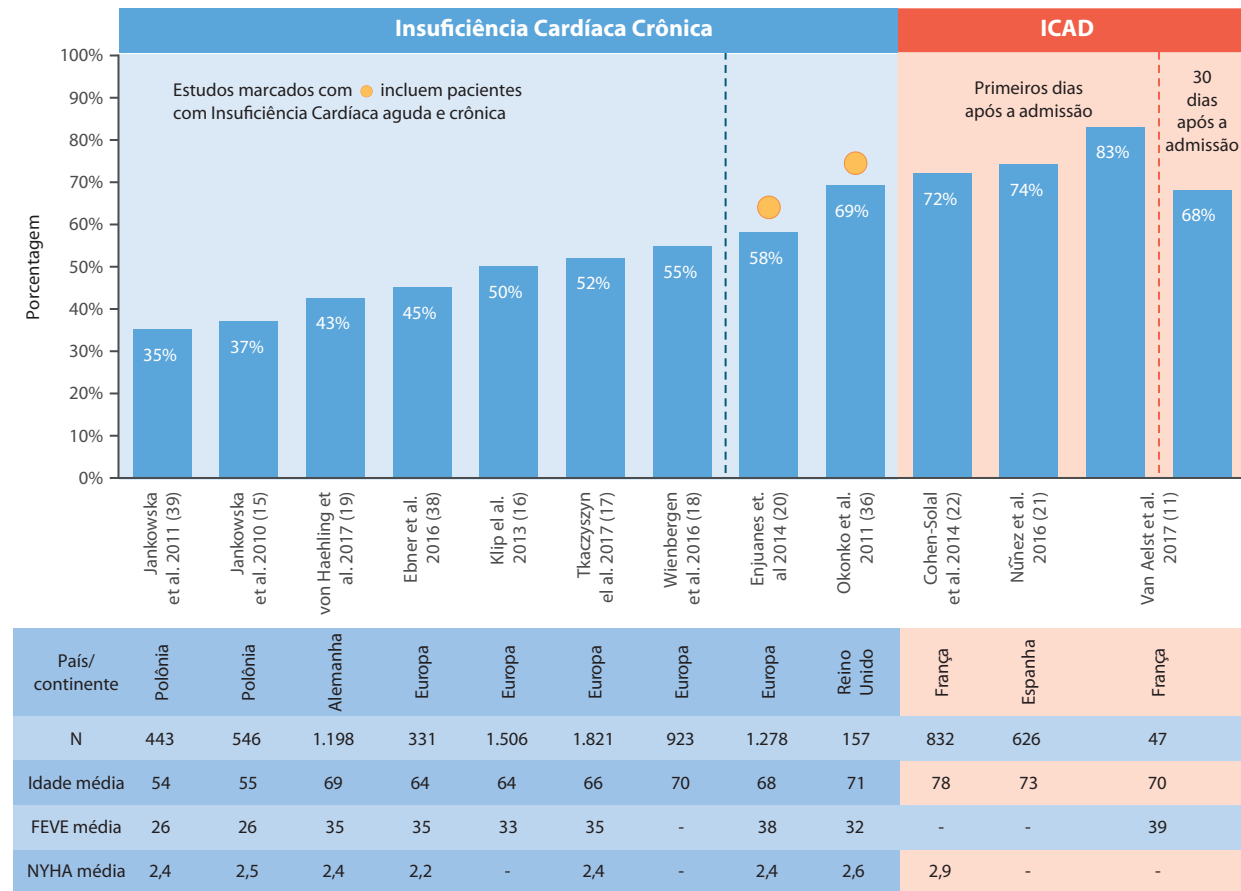
O conteúdo de ferro no miocárdio pode ser medido por ressonância magnética cardíaca (RMC) T_2^* , validado nos estados de sobrecarga de ferro (32). O potencial para a detecção de DFM na imagem está atualmente em expansão. Neste sentido, um estudo ($n = 198$) na IC sintomática mostrou que um conteúdo mais baixo de ferro miocárdico (medido por RMC T_2^*) previu IC não isquêmica (particularmente quando a FEVE $< 35\%$; C-estatística: 0,78) e risco de eventos adversos cardíacos importantes no futuro (C-estatística: 0,66) (33). Um pequeno estudo em uma população semelhante (IC não isquêmica em sete de oito pacientes) usou a RMC T_2^* antes e depois de 1.000 mg de carboximaltose férrica (FCM). Os autores notaram uma reposição significativa de ferro miocárdico ($p = 0,012$), bem como melhoria na classe funcional NYHA e reversão do remodelamento em 50% dos pacientes, acompanhada de aumentos no teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) (34).

Ensaio na IC sintomática com DF estão atualmente investigando se o ferro IV melhora a energética do músculo esquelético: FERRIC-HF-II (*Ferric Carboxymaltose to Improve Skeletal Muscle Metabolism in Heart Failure*

**ABREVIATURAS
 E ACRÔNIMOS**

- DF** = déficit de ferro
- DFM** = déficit de ferro miocárdico
- FCM** = carboximaltose férrica
- FEVE** = fração de ejeção ventricular esquerda
- ICA** = insuficiência cardíaca aguda
- ICrFE** = insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção
- pVO₂** = consumo pico de oxigênio
- sTfR** = receptor solúvel da transferrina
- TSAT** = saturação da transferrina

FIGURA 1 Prevalência do DF na IC



Deve-se notar que as variações do volume durante a fase aguda podem diluir a ferritina, tornando os critérios tradicionais para definir o déficit de ferro (DF) na ICAD potencialmente inadequados. FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IC = insuficiência cardíaca; ICAD = insuficiência cardíaca aguda descompensada; NYHA = New York Heart Association.

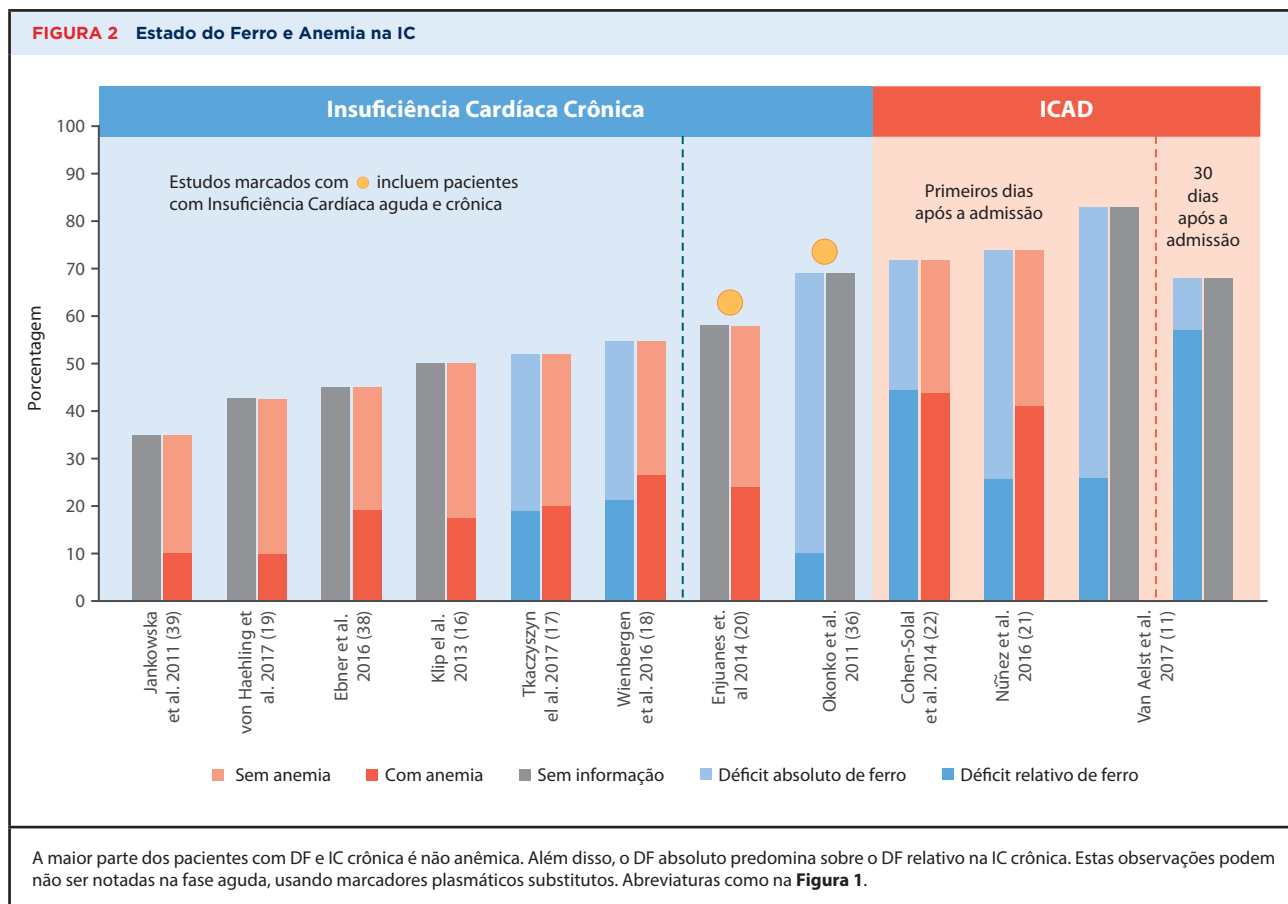
Patients With Functional Iron Deficiency; EudraCT Number: 2012-005592-13) e *Ferric Carboxymaltose to Improve Skeletal Muscle Metabolism in Heart Failure Patients With Functional Iron Deficiency* (NCT03218384) e seu impacto na expressão gênica mitocondrial (NCT01978028) e conteúdo miocárdico de ferro (MYOCARDIAL-IRON [Changes in Myocardial Iron Content Following Administration of Intravenous IROn; EudraCT Number: 2016-004194-40]).

DF NA HISTÓRIA NATURAL DA IC

A homeostase do ferro está claramente alterada na IC, porque os níveis de hepcidina e ferritina não se equiparam aos dos marcadores inflamatórios. Os pacientes com IC assintomática (NYHA funcional classe I) têm níveis de ferritina sérica normais ou elevados na presença de um estado inflamatório baixo, no entanto a hepcidina

está desproporcionalmente elevada ($p < 0,001$). Desconhece-se se esse aumento precoce de hepcidina em pacientes assintomáticos desempenhe algum papel no DF progressivo. À medida que a gravidade aumenta (NYHA funcional classe II a IV), o DF emerge (conforme medido pela ferritina, TSAT e sTfR), e a inflamação é exacerbada (conforme medido pela proteína C-reativa de alta sensibilidade e interleucina-6); no entanto, de modo paradoxal, os níveis de hepcidina estão significativamente reduzidos (todos $p < 0,001$), predizendo taxas de mortalidade mais elevadas (35). Podemos suscitar a hipótese de que a observação desses níveis tão baixos de hepcidina são o resultado do DF profundo sobrepondo-se aos efeitos da inflamação de baixo nível (35,36).

Não só a IC progressiva pode causar DF, mas o DF também parece ser capaz de induzir IC. De fato, em um modelo DFM, os camundongos sem TfR1 morreram pouco depois do nascimento devido a cardiomiopatia



dilatada letal, a menos que grandes doses de ferro IV fossem administradas (37). Uma hipótese arrojada de um ciclo vicioso poderia ser formulada, na qual a IC progressiva causa DFM. Dessa forma, o DF pode mesmo ser entendido como uma causa secundária de descompensação da IC.

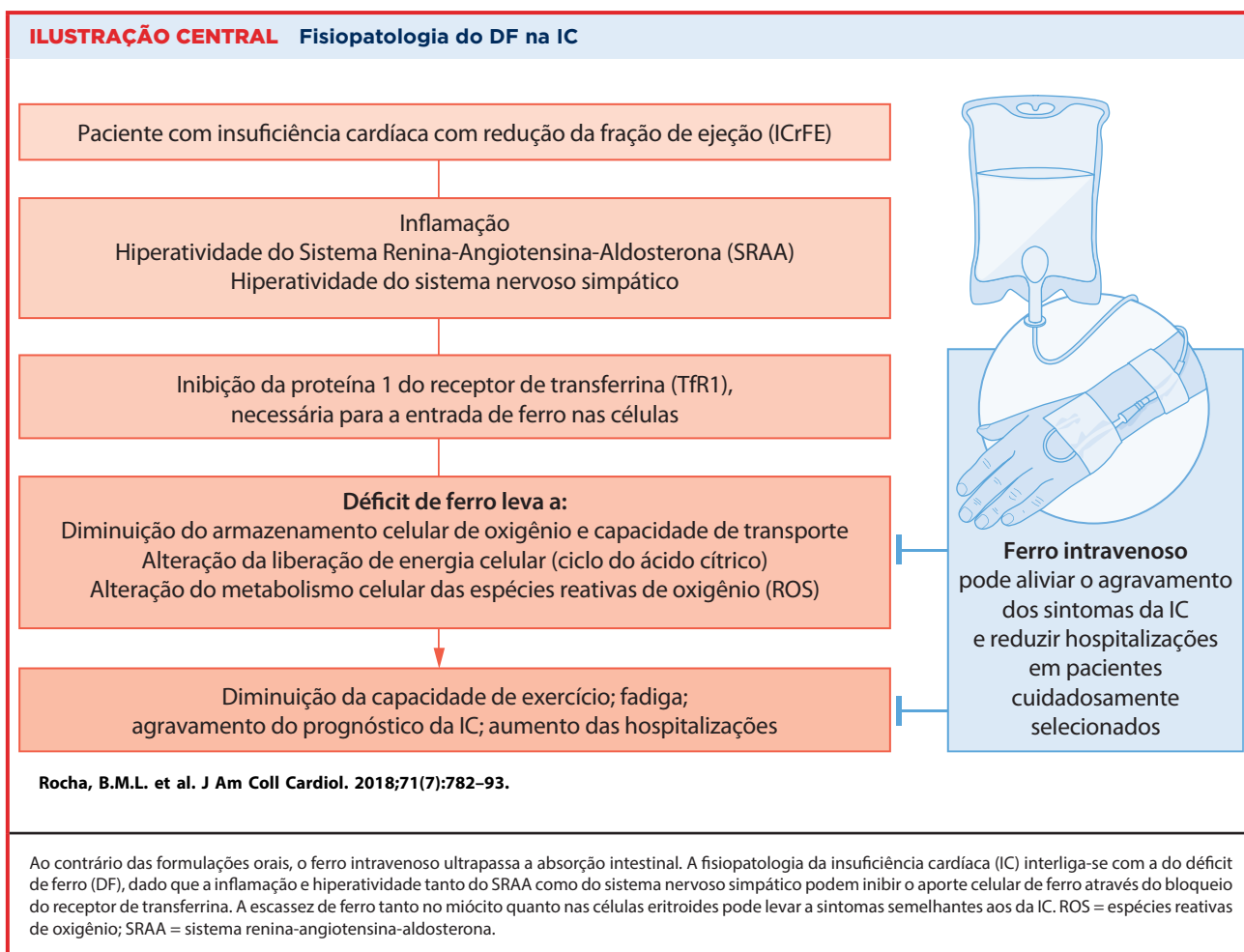
PROGNÓSTICO. O DF, independentemente da anemia, mostrou estar relacionado de forma independente com aumento da mortalidade, hospitalização e readmissão precoce (**Tabela 1**). Notavelmente, os pacientes com DF isolado tiveram pior prognóstico quando comparados com os que tinham anemia sem DF (36). Taxas de mortalidade mais elevadas já foram observadas após acompanhamento de seis meses (16). Além disso, o DF está associado a alteração da capacidade de exercício de carga, conforme medido através do pico de consumo de oxigênio (pVO_2) (19,36,38,39), 6MWT (13,38,40), EuroQol Five Dimensions Questionnaire (18,40), Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (40), Patient Global Assessment (40) e Minnesota Living with HF Questionnaire (20). Deve-se enfatizar que as terapias modificadoras de doença na IC são da maior importância (5,6), mas estas podem não originar melhora sintomática (p. ex., betabloqueadores). De modo interessante, podemos sugerir que a correção do DF

permitiria maior tolerância para iniciar e/ou titular estes fármacos.

TRATAMENTO DO DF NA IC

SUPLEMENTAÇÃO COM FERRO ORAL. O ensaio multicêntrico duplo-cego controlado randomizado (ECR) IRONOUT HF (*Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure*), que randomizou 255 pacientes com ICrFE sintomática crônica com DF para um grupo com ferro polissacarídeo (150 mg duas vezes por dia via oral) ou placebo durante acompanhamento de 16 semanas, mostrou não haver diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito ao peptídeo natriurético, classificação KCCQ, 6MQT ou pVO_2 (41). Da mesma forma, a evidência disponível não suporta um papel para o ferro oral nos pacientes com ICrFE DF, e devemos evitar polimedicação fútil e eventos adversos indesejados.

No ensaio IRONOUT HF, os pacientes no quartil de aumento de TSAT mais elevado (*i.e.*, com níveis menores de hepcidina) apresentaram melhora significativa na classificação KCCQ ($p = 0,047$) e tenderam no sentido de uma melhoria na pVO_2 ($p = 0,08$) em resposta ao ferro oral (41). De forma semelhante, uma resposta evi-



dente à terapia com ferro oral foi relatada na anemia do DF com aumento dos níveis de hepcidina (42). Além disso, armadilhas como baixa biodisponibilidade, efeitos adversos gastrointestinais, baixas taxas de adesão, polimedicação (24,43) e um intervalo de tempo poten-

cialmente mais longo para restaurar totalmente a capacidade de transporte e armazenamento do ferro (44) (TSAT aumentou significativamente mas minimamente [+3,3%; $p = 0,003$] no IRONOUT HF [41] em comparação com ferro IV [*i.e.*, TSAT +11%; $p < 0,001$] no FAIR-HF

TABELA 1 DF como Marcador de Prognóstico

Primeiro autor, ano (Ref. #)	Mortalidade	Mortalidade e hospitalização	6MWT	pVO ₂	QoL	N	Média de idade	População	FEVE	NYHA média
Tkaczyszyn et al., 2017 (17)	✓	—	—	—	—	1.821	66	ICC	Todos	2,4
Klip et al., 2013 (16)	✓	—	—	—	—	1.506	64	ICC	Todos	—
Jankowska et al., 2010 (15)	✓	—	—	—	—	546	55	ICC	ICrFE	2,5
Martens et al., 2016 (27)	—	✓	—	—	—	541	72	ICC	ICrFE	2,6
von Haehling et al., 2017 (19)	—	—	×	✓	—	1.198	69	ICC	ICrFE	2,4
Ebner et al., 2016 (38)	—	—	—	✓	—	331	64	ICC	Todos	2,2
Jankowska et al., 2011 (39)	—	—	—	✓	—	443	54	ICC	ICrFE	2,4
Wienbergen et al., 2016 (18)	—	—	—	—	✓	923	70	Todos	ICrFE	—
Enjuanes et al., 2014 (20)	—	—	—	—	✓	1.278	68	Todos	Todos	2,4
Núñez et al., 2016 (21)	—	✓	—	—	—	626	73	ICAD	Todos	—

DF = déficit de ferro; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; ICAD = insuficiência cardíaca aguda descompensada; ICC = insuficiência cardíaca crônica; ICrFE = insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção; NYHA = New York Heart Association; pVO₂ = pico de consumo de oxigênio; QoL = qualidade de vida; 6MWT = teste de caminhada de 6 minutos.

[Ferinject Assessment in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure] [45]; os níveis de ferritina aumentaram significativamente mas minimamente [$+32 \mu\text{g/L}$; $p < 0,0001$] com o ferro oral [46] em comparação com o ferro IV [*i.e.*, ferritina $+259 \mu\text{g/L}$; $p < 0,001$] no FAIR-HF [45]), apenas para nomear alguns, dificultam a utilidade do ferro oral.

Desconhece-se se o ferro lipossômico oral é apropriado, considerando que ultrapassa a absorção de ferro dependente da ferroportina. Embora aparentemente inferior à via IV na reposição das reservas de ferro a longo prazo (47), pode ser potencialmente vantajoso como terapia coadjuvante.

TERAPIA COM FERRO INTRAVENOSO. Comparando com a via oral, o ferro IV permite restaurar as reservas independentemente dos mecanismos de bloqueio da hepcidina. Em adição a isso, o ferro pode ser administrado em doses mais elevadas, corrigindo assim de forma expedita o déficit (43). Na IC crônica, a sacarose férrica (48-51) e FCM (45,52,53) são as formulações IV mais estudadas. Os principais ECR comparando o ferro IV com placebo ou controle são extensamente revistos em outro local e estão brevemente sumarizados na **Tabela 2**.

O ECR FAIR-HF (45) mostrou melhora sintomática em pacientes que receberam FCM quando comparados com placebo. O ECR CONFIRM-HF (*A Study to Compare the Use of Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency*) (52) fortaleceu estes achados usando doses de ferro isoladas mais elevadas e estendendo os benefícios observados para um ano nos pacientes com hemoglobina $< 15 \text{ g/dL}$. Ambos os ensaios encontraram benefícios apesar da anemia. Recentemente, os resultados do ECR multicêntrico, aberto, com desfecho cego EFFECT-HF (*Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency*) (53) foram publicados. Comparado com placebo, o tratamento com FCM (média 1.204 mg) melhorou de modo significativo a classe funcional NYHA da sexta semana em diante e o *Patient Global Assessment*, da semana 12 em diante, com níveis sustentados de pVO_2 às 24 semanas ($-1,19 \pm 0,389 \text{ mL/min/kg}$ versus $-0,16 \pm 0,387 \text{ mL/min/kg}$; $p = 0,020$). No entanto, esta significância estatística desapareceu ($p = 0,23$) na análise de sensibilidade após remover os pacientes que morreram durante o estudo (quatro mortes no controle versus 0 mortes na FCM), cujo valor para o pVO_2 às 24 semanas era zero. Assim, os autores concluíram que os efeitos da FCM na pVO_2 , uma medição objetiva da capacidade de exercício na IC, não foram conclusivos, requerendo mais pesquisa.

Uma meta-análise incluindo 839 pacientes com IC crônica inscritos em quatro ECR duplos-cegos (FERCARS-01, FAIR-HF [45], EFFICACY-HF [*Effect of Ferric Carboxymaltose on exercise Capacity and Cardiac Function in Patients With Iron deficiency and Chronic Heart Failure*] [NCT00821717] e CONFIRM-HF [52]) sugeriu que, em comparação com o placebo, a FCM reduziu as hospitalizações recorrentes por IC (risco relativo [RR]: 0,41; intervalo de confiança 95% [IC]: 0,23 a 0,73;

$p = 0,003$) e hospitalizações cardiovasculares recorrentes (RR: 0,54; 95% IC: 0,36 a 0,83; $p = 0,004$) (54). Uma revisão sistemática com meta-análises incluindo cinco ECR mostrou uma redução robusta nas hospitalizações por IC (*odds ratio*: 0,28; 95% IC: 0,16 a 0,50; $p < 0,0001$) em pacientes que estavam recebendo ferro IV em comparação com o placebo. No entanto, estes resultados foram maioritariamente conseguidos pelos ensaios com FCM ($n = 760$ de 851). Além disso, a redução na hospitalização por IC foi apenas marginal (não estatisticamente significativa) em pacientes não anêmicos (55).

QUESTÕES DE SEGURANÇA. O ferro IV mostrou ser seguro na IC, sem aumentar a taxa de eventos adversos graves, designadamente infecções ou reações anafiláticas (56). Uma revisão sistemática com meta-análises, incluindo 10.390 pacientes, com condições agudas e crônicas diversas além da IC, mostrou que o ferro IV aumentou o risco de eventos adversos agudos não graves, incluindo hipotensão (RR: 1,39; 95% IC: 1,09 a 1,77; número necessário para causar dano [NNH]: 97); anomalias eletrolíticas (RR: 2,45; IC: 1,84 a 3,26; NNH: 19), particularmente hipofosfatemia; reações cutâneas leves (RR: 1,60; IC: 1,05 a 2,45; NNH: 99); e efeitos colaterais musculoesqueléticos, especialmente com a FCM (RR: 3,42; IC: 2,02 a 5,79; NNH: 32), nenhum dos quais levou a descontinuação do fármaco (57).

Tal como com as preocupações de sobrecarga de ferro, um estudo em pacientes com doença renal crônica não dependentes de diálise ($n = 304$), com anemia com DF que estavam recebendo FCM, constatou que níveis de ferritina elevados ($\geq 800 \mu\text{g/L}$) ocorreram pelo menos uma vez em aproximadamente um quarto da coorte durante o acompanhamento de um ano, sem aumento associado nos eventos adversos. No entanto, $< 10\%$ destes pacientes tiveram IC, e estes achados de segurança, embora tranquilizadores, não devem ser generalizados (58).

CUSTO-EFETIVIDADE. Avaliações econômicas reportam o custo-efetividade da FCM através da mudança da classe funcional NYHA e/ou redução da taxa de hospitalização (59,60). Uma vez que a dose total de ferro pode ser dada em menos infusões com FCM em comparação com outras formulações, os custos por tratamento podem ser mais baixos na primeira (61). Da mesma forma, uma estratégia de reposição de ferro IV pode ser vantajosa não apenas para o paciente individual, mas também para diminuir as hospitalizações recorrentes por IC, mitigando seus custos enormes.

OUTRAS FORMULAÇÕES. Formulações IV além da ferro sacarose e da FCM não foram extensivamente estudadas na IC. O ferro dextrano está associado com aumento do risco de reações anafiláticas (62), limitando sua utilidade clínica. O ferro (III) isomaltosido 1.000 é um composto de ferro IV estável com baixa imunogenicidade que pode oferecer vantagens em pacientes com déficit profundo de ferro, visto poder ser administrado em doses individuais mais elevadas (63). Um grande ECR (NCT02642562) irá testar essa formulação IV

TABELA 2 Principais Ensaios Comparando Ferro IV com Placebo ou Controle

	Sacarose Férrica versus Placebo			Carboximaltose Férrica versus Placebo		
	Toblli et al. (48,49)	FERRIC-HF (50)	IRON-HF (51)	FAIR-HF (45)	CONFIRM-HF (52)	EFFECT-HF (53)
Critérios de inclusão						
População IC	IC crônica	IC crônica	IC crônica	IC crônica	IC crônica	IC crônica
Estabilidade	>4 semanas	>4 semanas	>4 semanas	>2 semanas	>4 semanas	>4 semanas
Classe funcional da NYHA	II-IV	II-III	II-IV	II-III	II-III	II-III
Hb, g/dL	<12,5 homens, <11,5 mulheres	<14,5	9-12	9,5-13,5	<15	<15
Definição de DF	Ferritina <100 µg/L e/ou TSAT ≤20%	Ferritina <100 µg/L ou 100 a 300 µg/L se TSAT <20%	Ferritina <500 µg/L e TSAT <20%	Ferritina <100 µg/L ou 100 a 299 µg/L se TSAT <20%	Ferritina <100 µg/L ou 100 a 300 µg/L se TSAT <20%	Ferritina <100 µg/L ou 100 a 300 µg/L se TSAT <20%
FEVE	≤35%	≤45%	<40%	<40 ou 45% (se NYHA II ou III)	≤45%	≤45%
Outros	CKD não dialisada	pVO ₂ ≤18 mL/kg/min	Creatinina ≤1,5 mg/dL	—	BNP >100 pg/mL e NT-pró-BNP >400 pg/mL	pVO ₂ 10 a 20 mL/kg/min
Desenho do estudo						
Centros(s)	Único	Múltiplos	Múltiplos	Múltiplos	Múltiplos	Múltiplos
Desenho	ECR duplo-cego	ECR aberto com desfecho cego	ECR duplo-cego	ECR duplo-cego	ECR duplo-cego	ECR aberto com desfecho cego
Dose média de ferro IV	1.000 mg	928 mg	1.000 mg	1.850 mg	1.500 mg	1.204 mg
Fase de correção	200 mg/sem durante 5 semanas	200 mg/sem durante 4 semanas ou ferritina ≥500 µg/L	IS: 200 mg/sem FS: 200 mg via oral 3 vezes/dia	200 mg/sem até repleção	500 a 2.000 mg nas semanas 0 e 6	500 a 2.000 mg nas semanas 0 e 6
Fase de manutenção		200 mg a cada 4 semanas		200 mg a cada 4 semanas	500 mg a cada 12 semanas se DF	500 mg a cada 12 semanas se DF
Duração do tratamento	5 semanas	16 semanas	5 (IS) versus 8 (FS) semanas	24 semanas	0 a 36 semanas	0 a 12 semanas
Acompanhamento	24 semanas	18 semanas	12 semanas	24 semanas	52 semanas	24 semanas
Pacientes (ativos versus controle)	N = 60 (20 + 10 IS versus 20 + 10 controles)	N = 35 (24 IS versus 11 controles)	N = 23 (10 IS versus 7 FS versus 6 placebo)	N = 459 (304 FCM versus 155 placebo)	N = 301 (150 FCM versus 151 placebo)	N = 172 (86 FCM versus 86 placebo)

Continua na página seguinte

(máximo 2.000 mg) na IC sintomática de alto risco (FEVE <45%) e DF absoluto durante acompanhamento de 2,5 anos.

ALGORITMO DE CORREÇÃO DO DF

DEFINIR O PROBLEMA. Apesar de ser uma comorbidade muito prevalente na IC, o DF (isolado ou combinado com anemia) é muitas vezes ignorado e tratado de forma inadequada no contexto “real” (18). As manifestações clínicas do DF, anemia e/ou IC (*i.e.*, fadiga, intolerância ao exercício, dispneia) não são úteis para o diagnóstico diferencial, nem o são os marcadores hematológicos substitutos além da ferritina e/ou TSAT (7,24). Assim, para identificar potenciais candidatos à repleção de ferro, podemos ter de considerar rastrear todos os pacientes estáveis com IC crônica (17). Dados os critérios de inclusão para os principais ECR (45,52,53), o ferro IV pode pelo menos ser benéfico naqueles com hemoglobina <13,5 a 15 g/dL e FEVE <40% a 45%. Da mesma forma, com a intenção de mitigar as oportunidades frequentemente perdidas, propomos um algoritmo simplificado (**Figura 3**) para diagnosticar e tratar com precisão pacientes se-

leccionados com base nos critérios de inclusão dos principais ensaios (**Tabela 2**).

CONTEXTO PARA A CORREÇÃO DO DF

A hospitalização por ICA pode ser uma oportunidade para correção do DF; no entanto, até agora, é uma intervenção não baseada em evidência. A ferritina pode ser inadequada para a detecção do DF na ICA; a biópsia da medula óssea é inadequadamente invasiva para a avaliação do estado férrico de rotina; a descompensação da IC pode ser secundária a infecção ativa, uma contraindicação controversa para o ferro; e nenhum ECR que conheçamos avaliou especificamente o ferro IV na ICA; assim, a eficácia e segurança neste contexto é obscura, sendo necessários mais estudos.

Os pacientes na fase de transição pós-alta vulnerável precoce (<30 a 90 dias) devem ser acompanhados de perto, uma vez que a adesão à terapia diminui ao longo do tempo (5,6). A otimização terapêutica (*i.e.*, ajuste de dose de diurético e titulação dos fármacos modificadores de doença) e possivelmente ferro IV (em pacientes com DF com IC crônica estável) podem melhorar os resultados e potencialmente reduzir re-hospi-

TABELA 2 *Continua*

	Sacarose Férrica versus Placebo			Carboximaltose Férrica versus Placebo		
	Toblli <i>et al.</i> (48,49)	FERRIC-HF (50)	IRON-HF (51)	FAIR-HF (45)	CONFIRM-HF (52)	EFFECT-HF (53)
Características basais (braço ativo – ferro IV)						
Média de idade, anos	75 ± 6	64 ± 14	67 ± 8	68 ± 10	69 ± 10	63 ± 12
Masculino, %	47	71	67	48	55	70
Média FEVE, %	30 ± 4	30 ± 7	25 ± 9	32 ± 6	37 ± 8	33 ± 9
NYHA I/II/III/IV	Média 3,0 ± 0,7	0/13/11/0	—	0/53/251/0	0/80/70/0	0/61/25/0
Etiologia isquêmica, %	70	75	39	81	83	—
Hb média, g/dL	10,1 ± 0,8	12,6 ± 1,2	11,2 ± 0,6	11,9 ± 1,3	12,4 ± 1,4	12,9 ± 1,3
Ferritina média, µg/L	71 ± 25	62 ± 37	185 ± 146	53 ± 55	57 ± 49	48
TSAT média, %	19 ± 1,8	20 ± 8	19 ± 9,7	18 ± 12,6	20 ± 17,6	17,3
Resultados laboratoriais dos substitutos durante o acompanhamento no braço ativo em comparação com placebo/controle						
Hb	↑*	NS	NS	↑*	↑*	↑*
Ferritina	↑*	↑*	↑†	↑*	↑*	↑*
TSAT	↑*	↑*	↑†	↑*	↑*	↑*
Resultados sintomáticos durante o acompanhamento no braço ativo em comparação com placebo/controle						
Classe funcional NYHA	↓*	↓†	—	↓* (desde a semana 4)	↓* (desde a semana 24)	↓† (desde a semana 6)
6MWT	↑†	—	—	↑* (desde a semana 4)	↑* (desde a semana 24)	—
Escalas de QoL	MLHFQ†	PGA† MLHFQ†	—	PGA* (desde a semana 4) EQ-5D* (desde a semana 4) KCCQ* (desde a semana 4)	PGA* (desde a semana 12) EQ-5D* (desde a semana 36) KCCQ* (desde a semana 12)	PGA† (desde a semana 12)
pVO ₂	—	↑*‡	NS	—	—	↑†§
Principais resultados durante o acompanhamento no braço ativo em comparação com placebo/controle						
Resultados de hospitalizações	Hospitalização reduzida*	—	—	NS	Hospitalização reduzida por agravamento da IC†	—
Mortalidade	—	—	—	NS	NS	—

*p < 0,001. †p < 0,05. ‡apenas estatisticamente significativo em pacientes anêmicos na análise de subgrupo. §não significativo (p = 0,23) após remoção das mortes da análise. ||análise *post hoc*.
 BNP = peptídeo natriurético cerebral; CKD = doença renal crônica; CONFIRM-HF = A Study to Compare the Use of Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency; DF = déficit de ferro; ECR = ensaio controlado randomizado; EFFECT-HF = Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency; EQ-5D = EuroQol Five Dimensions Questionnaire; FAIR-HF = Ferinject Assessment in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure; FCM = carboximaltose férrica; FERRIC-HF II = Ferric Carboxymaltose to Improve Skeletal Muscle Metabolism in Heart Failure Patients With Functional Iron Deficiency; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; FS = sulfato ferroso; Hb = hemoglobina; IC = insuficiência cardíaca; IRON-HF = Iron Supplementation in Heart Failure Patients With Anemia; IS = sacarose férrica; IV = intravenoso; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire score; MLHFQ = Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; NS = não significativo; NT-pró-BNP = peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal; NYHA = New York Heart Association; PGA = Patient Global Assessment; pVO₂ = pico de consumo de oxigênio; QoL = qualidade de vida; TSAT = saturação de transferrina; 6MWT = teste de caminhada de 6 minutos.

talizações precoces. Propomos que um hospital especializado em IC poderá fornecer os meios para articular estas intervenções (Tabela 3). A maior parte dos pacientes necessitaria de apenas uma ou duas infusões de FCM (≤6 semanas) para a reposição completa durante 6 a 12 meses (52,53).

DESTAQUES E DEFICIÊNCIAS

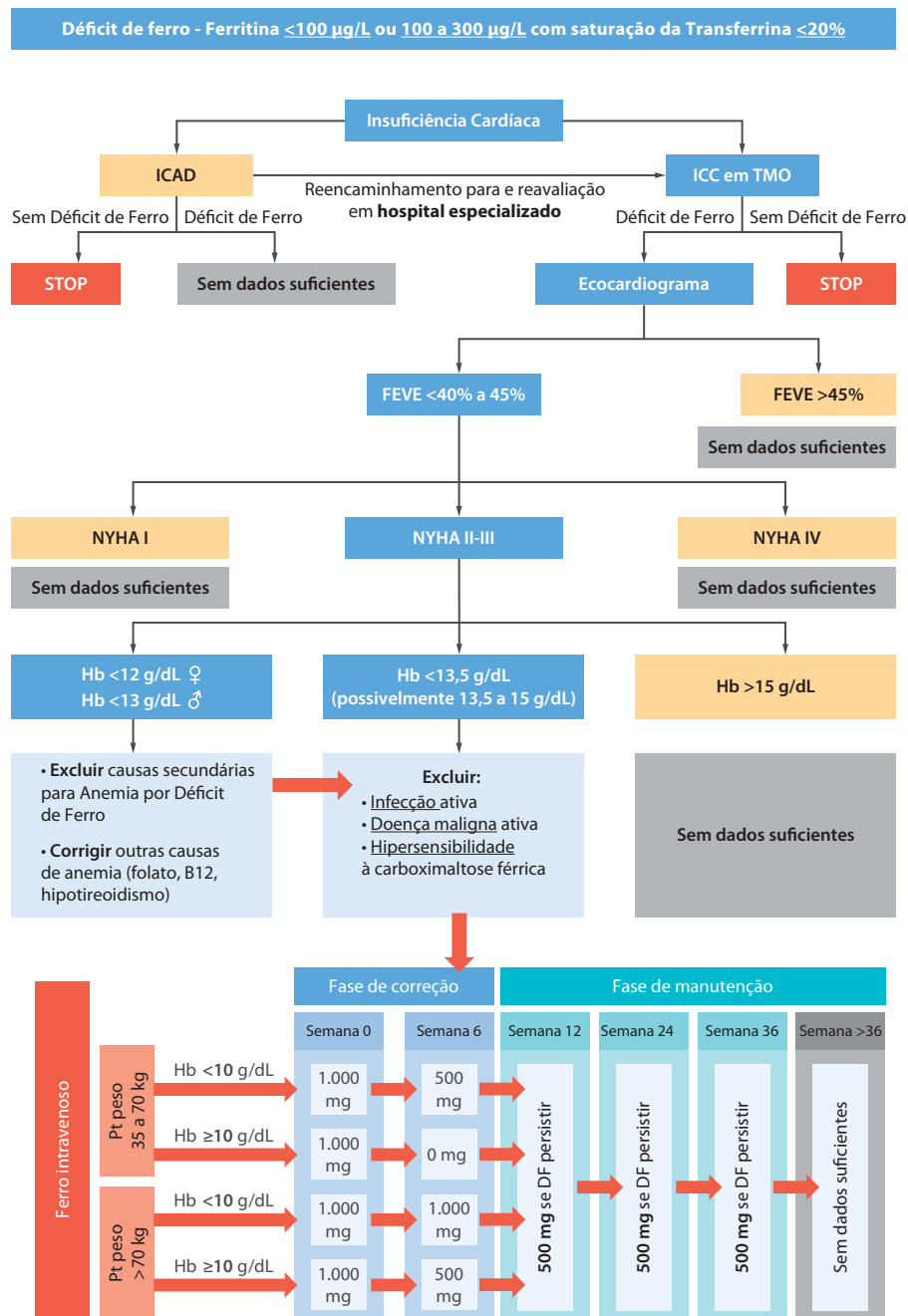
RECOMENDAÇÕES. As diretrizes da ACC/AHA/HSA de 2017 (6) referem que o ferro IV pode ser razoável em pacientes selecionados com classe funcional NYHA II a III com IC (recomendação nível II-B), e que as diretrizes da ESC de 2016 (5) recomendam (II-A) ferro IV em ICrFE sintomática para aliviar os sintomas e melho-

rar o estado funcional. Nosso algoritmo proposto enfatiza a grande importância da seleção cuidadosa da população com respeito à estabilidade, NYHA, FEVE e níveis de hemoglobina.

ANEMIA. A anemia por DF pode dever-se a perdas gastrointestinais, especialmente em populações de alto risco. Assim, para excluir causas secundárias, endoscopia alta e baixa devem ser consideradas nos pacientes idosos (5,64). No entanto, dada a fisiopatologia incerta, a adequação de investigação de rotina de DF isolado (sem anemia) é debatível. Deve-se notar que a avaliação endoscópica não é isenta de risco (65).

DF FUNCIONAL. A maior parte dos pacientes incluídos nos ensaios com FCM (45,52,53) tiveram DF absoluta

FIGURA 3 Algoritmo de Correção do DF



Construído na premissa: meu paciente com IC e DF seria incluído em um ensaio principal com FCM? Hb = hemoglobina; ICC = insuficiência cardíaca crônica; TMO = terapia médica otimizada; outras abreviaturas como na **Figura 1**.

(80% a 90%), enquanto a DF funcional esteve sub-representada, contrastando com a epidemiologia conhecida da população de IC do “mundo real”. Embora a evidência possa estar limitada no último subgrupo, um grande estudo de análise (n = 1.821) sugeriu que um pior prognós-

tico foi detectado apenas na presença de alteração do transporte do ferro (*i.e.*, TSAT <20%, contrariamente aos níveis de ferritina baixos isolados [$<100 \mu\text{g/L}$] [TSAT $\geq 20\%$]) (66). Estes achados podem indicar a possibilidade de o nível de TSAT baixo ser o ponto-chave do DF na

TABELA 3 Tratamento do DF em Diferentes Cenários Clínicos

Cenário	Vantagens	Desvantagens
Ferro oral		
IC crônica ambulatorial	<ul style="list-style-type: none"> Administração oral segura e simples. Barato. 	<ul style="list-style-type: none"> Sem eficácia comprovada se comparado com o placebo (ensaio IRONOUT HF [41]). Reposição lenta e ineficiente das reservas de ferro. Fraca adesão. Toxicidade gastrointestinal considerável. Polimedicação e possíveis interações farmacológicas.
Ferro IV		
Admissão por IC aguda	<ul style="list-style-type: none"> Oportunidade para identificar e tratar o DF antes da alta, uma vez estabilizada a IC. Aguarda-se evidência que suporte a eficácia e segurança: PRACTICE-ASIA-HF (NCT01922479). AFFIRM-AHF (NCT02937454). FAIR-HF2 (NCT03036462) (ICA estabilizada e com plano de alta dentro de 24 horas). 	<ul style="list-style-type: none"> Ferramentas para diagnosticar o DF significativo não estão claramente definidas no contexto da IC. O DF funcional não mostrou correlação com pior prognóstico na IC aguda (21).
Avaliação ambulatorial de rotina da IC crônica	<ul style="list-style-type: none"> Evidência robusta disponível suportando melhoria sintomática. Aguarda-se segurança e eficácia além de um ano: HEART-FID: (NCT03037931). FAIR-HF2 (NCT03036462) (IC crônica estável ambulatorial). DF como alvo terapêutico na IC com fração de ejeção preservada irá ser avaliado no ensaio FAIR-HFpEF (FEVE ≥45%) (NCT03074591). 	<ul style="list-style-type: none"> Intervenção não estruturada normalmente a cada 3 a 12 meses. Pode faltar infraestrutura e pessoal adequados para a administração IV de ferro de rotina.
Hospital especializado em IC	<ul style="list-style-type: none"> Oportunidade para identificar e tratar o DF na fase de transição vulnerável pós-alta (ao mesmo tempo que a otimização farmacológica da IC). Possibilidade de plano estruturado a longo prazo de ferro IV de dose completa (conforme necessário). 	<ul style="list-style-type: none"> Requer um plano pós-alta rigoroso e uma agenda metódica. Requer infraestrutura e pessoal para administração de rotina de ferro IV (ou coordenação com outros serviços hospitalares). Caro (embora possa ser discutivelmente custo-efetivo).
AFFIRM-AHF = Study to Compare Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency; FAIR-HFpEF = Effect of IV Iron in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; HEART-FD = Randomized Placebo-controlled Trial of FCM as Treatment for Heart Failure With Iron Deficiency; IRONOUT HF = Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure; PRACTICE-ASIA-HF = Pilot Study of Ferric Carboxymaltose to Treat Iron Deficiency in Asians With Heart Failure; outras abreviaturas como na Tabela 2 .		

IC crônica. Seria interessante explorar se diferenças nestes subgrupos são observadas em resposta ao ferro IV.

rotina para causas secundárias de DF isolado (*i.e.*, na ausência de anemia) e com que frequência o estado do ferro deve ser avaliado depois do ferro IV.

CONCLUSÕES

Investigações futuras são ansiosamente aguardadas. Atualmente, os potenciais benefícios do ferro IV na ICA, na IC assintomática e crônica avançada, bem como na IC com fração de ejeção preservada, são desconhecidos. A eficácia e segurança dessa terapia em pacientes com hemoglobina >15 g/dL e/ou uma definição mais ampla de DF, bem como doses repetidas durante um intervalo de acompanhamento maior (>1 ano), não foram exploradas. Falhas na evidência também incluem uma fisiopatologia pouco compreendida do metabolismo do ferro na IC, se os pacientes deveriam ser rastreados por

AGRADECIMENTO A versão final deste trabalho não poderia ter sido concebida sem a colaboração da Dra. Marta Melo, que investiu tempo e esforço consideráveis no processo de revisão e contribuiu com apoio incansável durante a redação deste artigo. Por isso, os autores estão gratos.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Prof. Luiz F. Menezes Falcão, Hospital Santa Maria/CHLN, Lisbon, and the Faculty of Medicine, University of Lisbon, Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal. E-mail: luizmfalcao@sapo.pt.

REFERÊNCIAS

1. A. Mosterd, A.W. Hoes Clinical epidemiology of heart failure Heart, 93 (2007), pp. 1137-1146 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
2. M.N. Christiansen, L. Køber, P. Weeke, et al. Age-specific trends in incidence, mortality, and comorbidities of heart failure in Denmark, 1995 to 2012 Circulation, 135 (2017), pp. 1214-1223 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
3. B.M. Rocha, L. Menezes Falcão Acute decompensated heart failure (ADHF): a comprehensive contemporary review on preventing early readmissions and postdischarge death Int J Cardiol, 223 (2016), pp. 1035-1044 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
4. H. Dokainish, K. Teo, J. Zhu, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study Lancet Glob Health, 5 (2017), pp. e665-e672 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
5. P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, 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) *Eur Heart J*, 37 (2016), pp. 2129-2200
CrossRefGoogle Scholar
6. C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 776-803
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
7. J.B. Wish Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation *Clin J Am Soc Nephrol*, 1 Suppl 1 (2006), pp. S4-S8
CrossRefGoogle Scholar
8. K. Kalantar-Zadeh, G.H. Lee The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol*, 1 Suppl 1 (2006), pp. S9-S18
CrossRefGoogle Scholar
9. Chapter 2: Use of iron to treat anemia in CKD *Kidney Int Suppl* (2011), 2 (2012), pp. 292-298
Google Scholar
10. J.N. Nanas, C. Matsouka, D. Karageorgopoulos, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure *J Am Coll Cardiol*, 48 (2006), pp. 2485-2489
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
11. L.N.L. Van Aelst, M. Abraham, M. Sadoune, et al. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely decompensated heart failure: early in-hospital phase and 30-day follow-up *Eur J Heart Fail*, 19 (2017), pp. 1075-1076
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
12. P. Leszek, B. Sochanowicz, M. Szperl, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients *Int J Cardiol*, 159 (2012), pp. 47-52
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
13. C. Enjuanes, J. Bruguera, M. Grau, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 69 (2016), pp. 247-255
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
14. E.A. Jankowska, M. Kasztura, M. Sokolski, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure *Eur Heart J*, 35 (2014), pp. 2468-2476
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
15. E.A. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure *Eur Heart J*, 31 (2010), pp. 1872-1880
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
16. I.T. Klip, J. Comin-Colet, A.A. Voors, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis *Am Heart J*, 165 (2013), pp. 575-582.
e573 View Record in ScopusGoogle Scholar
17. M. Tkaczyszyn, J. Comin-Colet, A.A. Voors, et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure *Eur J Heart Fail* (2017 Apr 6) [E-pub ahead of print] Google Scholar
18. H. Wienbergen, O. Pfister, M. Hochadel, et al. Usefulness of iron deficiency correction in management of patients with heart failure [from the Registry Analysis of Iron Deficiency-Heart Failure (RAID-HF) Registry] *Am J Cardiol*, 118 (2016), pp. 1875-1880
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
19. S. von Haehling, U. Gremmler, M. Krumm, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry *Clin Res Cardiol*, 106 (2017), pp. 436-443
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
20. C. Enjuanes, I.T. Klip, J. Bruguera, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study *Int J Cardiol*, 174 (2014), pp. 268-275
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
21. J. Núñez, J. Comin-Colet, G. Miñana, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure *Eur J Heart Fail*, 18 (2016), pp. 798-802
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
22. A. Cohen-Solal, T. Damy, M. Terbah, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure *Eur J Heart Fail*, 16 (2014), pp. 984-991
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
23. S. Levi, E. Rovida The role of iron in mitochondrial function *Biochim Biophys Acta*, 1790 (2009), pp. 629-636
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
24. E.A. Jankowska, S. von Haehling, S.D. Anker, I.C. Macdougall, P. Ponikowski Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives *Eur Heart J*, 34 (2013), pp. 816-826
View Record in ScopusGoogle Scholar
25. V. Melenovsky, J. Petrak, T. Mracek, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis *Eur J Heart Fail*, 19 (2017), pp. 522-530
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
26. J.R. Wilson, L. Fink, J. Maris, et al. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance *Circulation*, 71 (1985), pp. 57-62
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
27. P. Martens, F.H. Verbrugge, P. Nijst, M. Dupont, W. Mullens Limited contractile reserve contributes to poor peak exercise capacity in iron-deficient heart failure *Eur J Heart Fail* (2017 Sep 18) [E-pub ahead of print] Google Scholar
28. D.F. Dai, S.C. Johnson, J.J. Villarín, et al. Mitochondrial oxidative stress mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and Galphaq overexpression-induced heart failure *Circ Res*, 108 (2011), pp. 837-846
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
29. M.T. Maeder, O. Khammy, C. dos Remedios, D.M. Kaye Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure *J Am Coll Cardiol*, 58 (2011), pp. 474-480
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
30. F. Triposkiadis, G. Karayannis, G. Giamouzis, J. Skoularigis, G. Louridas, J. Butler The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications *J Am Coll Cardiol*, 54 (2009), pp. 1747-1762
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
31. V.B. Patel, J.C. Zhong, M.B. Grant, G.Y. Oudit Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure *Circ Res*, 118 (2016), pp. 1313-1326
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
32. A.R. Patel, C.M. Kramer Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy *J Am Coll Cardiol Img*, 10 Pt A (2017), pp. 1180-1193
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
33. M. Nagao, Y. Matsuo, T. Kamitani, et al. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac T2* magnetic resonance imaging *Am J Cardiol*, 113 (2014), pp. 1024-1030
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
34. J. Núñez, J.V. Monmeneu, A. Mollar, et al. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: a pilot study *ESC Heart Fail*, 3 (2016), pp. 293-298
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
35. E.A. Jankowska, J. Malyszko, H. Ardehali, et al. Iron status in patients with chronic heart failure *Eur Heart J*, 34 (2013), pp. 827-834
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
36. D.O. Okonko, A.K. Mandal, C.G. Missouri, P.A. Poole-Wilson Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival *J Am Coll Cardiol*, 58 (2011), pp. 1241-1251
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
37. W. Xu, T. Barrientos, L. Mao, H.A. Rockman, A.A. Sauve, N.C. Andrews Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart *Cell Rep*, 13 (2015), pp. 533-545
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
38. N. Ebner, E.A. Jankowska, P. Ponikowski, et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure *Int J Cardiol*, 205 (2016), pp. 6-12
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
39. E.A. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure *J Card Fail*, 17 (2011), pp. 899-906
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
40. T.J. Cooper, S.D. Anker, J. Comin-Colet, et al. Relation of longitudinal changes in quality of life assessments to changes in functional capacity in patients with heart failure with and without anemia *Am J Cardiol*, 117 (2016), pp. 1482-1487
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
41. G.D. Lewis, R. Malhotra, A.F. Hernandez, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial *JAMA*, 317 (2017), pp. 1958-1966
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
42. D.B. Bregman, D. Morris, T.A. Koch, A. He, L.T. Goodnough Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia *Am J Hematol*, 88 (2013), pp. 97-101
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
43. T. McDonagh, I.C. Macdougall Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail*, 17 (2015), pp. 248-262
CrossRefGoogle Scholar
44. R.A. Moore, H. Gaskell, P. Rose, J. Allan Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data *BMC Blood Disord*, 11 (2011), p. 4
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
45. S.D. Anker, J. Comin Colet, G. Filippatos, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency *N Engl J Med*, 361 (2009), pp. 2436-2448
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
46. E.D. Niehaus, R. Malhotra, D. Cocca-Spofford, M. Semigran, G.D. Lewis Repletion of iron stores with the use of oral iron supplementation in patients with systolic heart failure *J Card Fail*, 21 (2015), pp. 694-697
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
47. A. Pisani, E. Riccio, M. Sabbatini, M. Andreucci, A. Del Rio, B. Visciano Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial *Nephrol Dial Transplant*, 30 (2015), pp. 645-652
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
48. J.E. Toblli, A. Lombrana, P. Duarte, F. Di Gennaro Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency *J Am Coll Cardiol*, 50 (2007), pp. 1657-1665
ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
49. J.E. Toblli, F. Di Gennaro, C. Rivas Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron *Heart Lung*

Circ, 24 (2015), pp. 686-695 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

50. D.O. Okonko, A. Grzeslo, T. Witkowski, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial J Am Coll Cardiol, 51 (2008), pp. 103-112 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

51. L. Beck-da-Silva, D. Piardi, S. Soder, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia Int J Cardiol, 168 (2013), pp. 3439-3442 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

52. P. Ponikowski, D.J. van Veldhuisen, J. Comin-Colet, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency Eur Heart J, 36 (2015), pp. 657-668 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

53. D.J. van Veldhuisen, P. Ponikowski, P. van der Meer, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency Circulation, 136 (2017), pp. 1374-1383 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

54. S.D. Anker, B.A. Kirwan, D.J. van Veldhuisen, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis Eur J Heart Fail (2017 Apr 24) [E-pub ahead of print] Google Scholar

55. E.A. Jankowska, M. Tkaczyszyn, T. Suchocki, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials Eur J Heart Fail, 18 (2016), pp. 786-795 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

56. G.M. Keating Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency Drugs, 75 (2015), pp. 101-127 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

57. T. Avni, A. Bieber, A. Grossman, H. Green, L. Leibovici, A. Gafter-Gvili The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis Mayo Clin Proc, 90 (2015), pp. 12-23 ArticleDownload PDFGoogle Scholar

58. S.D. Roger, C.A. Gaillard, A.H. Bock, et al. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial Nephrol Dial Transplant, 32 (2017), pp. 1530-1539 View Record in ScopusGoogle Scholar

59. F.S. Gutzwiller, M. Schwenkglenks, P.R. Blank, et al. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK Eur J Heart Fail, 14 (2012), pp. 782-790 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

60. U. Theidel, S. Väättäinen, J. Martikainen, E. Soini, T. Hardt, W. Doehner Budget impact of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany ESC Heart Fail, 4 (2017), pp. 274-281 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

61. E. Brock, P. Braunhofer, J. Troxler, H. Schneider Budget impact of parenteral iron treatment of iron deficiency: methodological issues raised by using real-life data Eur J Health Econ, 15 (2014), pp. 907-916 CrossRefGoogle Scholar

62. M. Drozd, E.A. Jankowska, W. Banasiak, P. Ponikowski Iron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: review of iron preparations for practitioners Am J Cardiovasc Drugs, 17 (2017), pp. 183-201 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

63. P.A. Kalra, K. Bock, M. Meldall Iron isomaltoside 1000: a new high dose option for parenteral iron therapy Port J Nephrol Hypert, 26 (2012), pp. 13-24 View Record in ScopusGoogle Scholar

64. A.F. Goddard, M.W. James, A.S. McIntyre, B.B. Scott, for the British Society of Gastroenterology Guidelines for the management of iron deficiency anaemia Gut, 60 (2011), pp. 1309-1316 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

65. I. Levy, I.M. Gralnek Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy Best Pract Res Clin Gastroenterol, 30 (2016), pp. 705-718 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

66. P. Moliner, E.A. Jankowska, D.J. van Veldhuisen, 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, 243 (2017), pp. 360-366

PALAVRAS-CHAVE carboximaltose férrica, insuficiência cardíaca, déficit de ferro