

COMENTÁRIO EDITORIAL



Estamos diagnosticando corretamente a deficiência de ferro na insuficiência cardíaca?

Pedro Schwartzmann*

Deficiência de ferro (DF) na insuficiência cardíaca (IC) é comum e associada a um pior prognóstico e qualidade de vida, independentemente da presença de anemia[1]. Apesar de ser uma comorbidade frequente e de impacto desfavorável na IC, a DF não apresenta uma definição consensual. Enquanto a Organização Mundial da Saúde utiliza ferritina < 15 ng/mL para definir a DF, as diretrizes do manejo da IC definem DF como ferritina < 100 ng/mL ou ferritina entre 100-299 ng/mL com saturação de transferrina (TSAT) < 20%[2, 3]. Para avaliar a adequação dessa definição de DF bem como discutir possíveis novos critérios diagnósticos, o interessante artigo de Masini G et al. publicado no *JACC* em 2022 trouxe novas perspectivas para discussão do tema[4]. Trata-se de uma análise de uma coorte de pacientes com IC, incluindo pacientes com fração de ejeção reduzida (ICFER), fração de ejeção levemente reduzida e fração de ejeção preservada (ICFEP) e que, de maneira bastante interessante, documentou que, ao longo do tempo, a pesquisa da DF foi progressivamente maior, traduzindo uma percepção crescente da necessidade da pesquisa dessa comorbidade.

O primeiro ponto a ser destacado é que, independentemente da definição a ser utilizada, a DF é muito comum em pacientes com IC crônica ambulatorial e o presente estudo comparou a análise da prevalência de DF de acordo com as diferentes definições e correlações com TSAT e ferro sérico - nesse estudo, dos 4.422 pacientes com IC crônica acompanhados por uma média de 49 meses, a prevalência de DF variou de 48-68%, de acordo com a definição utilizada. Dos pacientes que tiveram DF diagnosticada pelos critérios recomendados pelas diretrizes, 83% tinham ferritina inferior a 100 ng/mL, apesar de 32% deles terem TSAT

>20% e ferro sérico > 13 umol/L, o que pode traduzir um possível erro de classificação como DF. Em relação aos pacientes que não preencheram os critérios de DF pelas diretrizes, 20% deles tinham TSAT <20% ou ferro sérico <13 umol/L, também sinalizando que potenciais portadores de deficiência de ferro foram excluídos da definição de DF utilizada pelas diretrizes. Na caracterização de subgrupos, a DF foi mais comum em mulheres, em pacientes mais sintomáticos, com fração de ejeção >40%, além de apresentar maior valor de NT-proBNP e de proteína C reativa. Pacientes com ICFEP tiveram maior tendência a apresentar DF em relação a outros fenótipos de IC.

Apesar de os critérios sinalizarem a mesma mensagem de que a DF é comum na IC, o prognóstico atrelado a cada conceito de definição foi diferente. Por exemplo, não houve associação entre a definição de DF pelas diretrizes e mortalidade, diferentemente do que outros trabalhos mostraram[5]. Mais ainda, valores reduzidos de ferritina, que apontariam para DF, foram correlacionados com melhor sobrevida, enquanto valores reduzidos de ferro sérico e TSAT se correlacionaram fortemente com mortalidade, sem interação com a fração de ejeção dos pacientes. Desse modo, o estudo sugere que o uso da ferritina de maneira isolada como parâmetro definidor de DF pode não ser acurado, uma vez que a ferritina é uma proteína de fase aguda, podendo ser liberada em outras condições não relacionadas obrigatoriamente com a DF, como agressão celular e inflamação. Estudos observacionais sugerem que o ferro sérico e TSAT podem ser mais acurados na avaliação do prognóstico do que a ferritina, talvez sendo um melhor indicador para a prescrição de reposição de ferro[6].

* Doutor em Ciências Médicas - USP; Coordenador Unidade de Tratamento Cardiovascular Avançado - Hospital Unimed - RP; Especialista em Insuficiência Cardíaca e Transplante - Projeto Coração Novo - Ministério da Saúde.

Na avaliação de desfechos, a menor mortalidade na coorte foi observada em pacientes com ferritina <100 ng/mL e TSAT >20%, enquanto a maior mortalidade, na análise multivariada, foi observada em pacientes com ferritina >100 ng/mL com TSAT <20% e ferro sérico <13 umol/L. Uma possível explicação para essa observação reside no fato de que a TSAT parece apresentar uma melhor correlação com a DF verdadeira. No estudo de Grote Beverborg et al., somente o ferro sérico <13 umol/L ou TSAT <20%, mas não o atual critério das diretrizes para DF, se correlacionaram com o estoque de ferro na biópsia medula óssea em pacientes com ICFER, considerado o padrão ouro para avaliação da DF[7].

Outro ponto bastante relevante está relacionado ao conflito das definições de DF. Note que aproximadamente um terço dos pacientes, atualmente incluídos na definição das diretrizes, não apresenta TSAT < 20% ou ferro sérico < 13 umol/L, o que pode ter causado uma atenuação do benefício da terapia com ferro endovenoso – pacientes alocados para um estudo de reposição de ferro mas que poderiam não ter a DF de fato. Mais ainda, uma meta-análise de pacientes de 4 ensaios clínicos

randomizados com carboximaltose férrica sugere que o benefício dessa terapia possa ser limitado a pacientes com TSAT <19,8%[8].

Por fim, esse estudo não é suficiente para alterar a atual recomendação das diretrizes quanto à definição da DF em pacientes com IC, mas análises de outros estudos clínicos em andamento, especialmente com análise pré-especificada de subgrupos, podem trazer mais informações para a prática clínica para melhor seleção de pacientes potencialmente beneficiados com essa terapêutica.

Em conclusão, a DF é muito comum em pacientes com IC ambulatorial e esse estudo adiciona novos parâmetros a serem levados em consideração na classificação de DF. Ferro sérico baixo (<13 umol/L) e TSAT reduzida (<20%) foram correlacionados com maior mortalidade, independentemente da presença de anemia, do valor da ferritina e do fenótipo da IC. Mais dados são necessários para mudança de conduta; contudo, esse estudo sinaliza que, em alguns subgrupos, talvez ocorra uma inadequação da definição de DF baseada exclusivamente na dosagem de ferritina.

REFERÊNCIAS

1. von Haehling, S., et al., *Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry*. Clin Res Cardiol, 2017. **106**(6): p. 436-443.
2. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência, C., et al., *Arq Bras Cardiol*, 2018. **111**(3): p. 436-539.
3. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
4. Masini, G., et al., *Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure*. J Am Coll Cardiol, 2022. **79**(4): p. 341-351.
5. Graham, F.J., et al., *Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2021.
6. Moliner, P., 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**: p. 360-366.
7. Grote Beverborg, N., 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): p. e004519.
8. Anker, S.D., 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, 2018. **20**(1): p. 125-133.