

Insuficiência cardíaca associada à anemia: Uso de ferro endovenoso comparado ao placebo

Heart failure associated with anemia: Use of intravenous iron compared to placebo

Insuficiencia cardíaca asociada a anemia: Uso de hierro intravenoso en comparación con placebo

Recebido: 30/06/2021 | Revisado: 06/07/2021 | Aceito: 22/07/2021 | Publicado: 31/07/2021

Caroline Melo de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3449-4198>
Centro Universitário de Patos, Brasil
E-mail: ccarolinemelo@bol.com.br

Heloisia da Silva Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2437-5985>
Centro Universitário de Patos, Brasil
E-mail: heloaraujo1618@gmail.comhttps

Laís Pinheiro Frutuoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3262-5123>
Centro Universitário de Patos, Brasil
E-mail: lala26022017@gmail.com

Maria Cândida Alencar da Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6243-6406>
Centro Universitário de Patos, Brasil
E-mail: mariacandidasilveiraa@gmail.com

Germana Lacerda Linhares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9865-842X>
Centro Universitário de Patos, Brasil
E-mail: germanalinhaires@med.fiponline.edu.br

Milena Nunes Alves de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8327-9147>
Centro Universitário de Patos, Brasil
E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br

Tiago Bruno Carneiro de Farias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0473-1244>
Centro Universitário de Patos, Brasil
E-mail: tiagofarias@fiponline.edu.br

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) consiste em uma síndrome em que o coração apresenta sua capacidade de enchimento ou ejeção dos ventrículos diminuída. A deficiência de ferro está comumente associada a IC e vem sendo evidenciada como um fator de pior prognóstico. O objetivo desse estudo consiste em avaliar os pacientes acometidos por insuficiência cardíaca quanto à suplementação de ferro endovenoso em comparação com a não suplementação (ou placebo). Nesta revisão sistemática, realizou-se uma busca bibliográfica nas bases de dados eletrônicas Biblioteca Virtual em Saúde, Portal de Periódicos Capes e SciSearch. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) Insuficiência Cardíaca, Anemia ferropriva e Deficiência de Ferro. O Sistema GRADE foi utilizado para avaliar a qualidade de evidência dos artigos analisados, tendo sido incluído 11 Estudos Clínicos Randomizados que abrangem 5 nacionalidades. Os pacientes sintomáticos e diagnosticados com IC associada à Anemia Ferropriva apresentaram melhoras nos desfechos primários na escala de auto avaliação global e na classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) ao receberem reposição de ferro endovenoso quando comparado aos que receberam placebo. Além disso, não houve melhoras significativas nos pacientes quanto ao tratamento por ferro oral. Assim, conclui-se que a anemia tem repercussões importantes aos pacientes acometidos a IC, estando relacionada a um pior prognóstico. Logo, faz-se necessária a suplementação de ferro endovenoso para melhoria dos sintomas e da qualidade de vida, devendo ser acompanhada por especialistas devido às possíveis reações adversas que podem vir a aparecer.

Palavras-chave: Deficiência de ferro; Anemia Ferropriva; Insuficiência Cardíaca.

Abstract

Heart failure (HF) is a syndrome in which the heart has its capacity to fill or eject the ventricles decreased. Iron deficiency is commonly associated with HF and has been shown to be a factor of worse prognosis. The aim of this study is to evaluate patients affected by heart failure for intravenous iron supplementation compared to non-supplementation (or placebo). In this systematic review, a bibliographic search was conducted in the electronic databases Virtual Health Library, Capes Journal Portal and SciSearch. The Health Sciences Descriptors (DeCS) Heart Failure, Iron deficiency anemia and Iron Deficiency were used. The GRADE System was used to evaluate the quality

of evidence of the articles analyzed, and 11 Randomized Clinical Studies covering 5 nationalities were included. Symptomatic patients diagnosed with HF associated with Ironpriva Anemia showed improvements in primary outcomes on the global self-assessment scale and in the New York Heart Association (NYHA) functional class when receiving intravenous iron replacement when compared to those receiving placebo. In addition, there were no significant improvements in patients regarding oral iron treatment. Thus, it is concluded that anemia has important repercussions for patients affected by HF, being related to a worse prognosis. Therefore, intravenous iron supplementation is necessary to improve symptoms and quality of life, and should be monitored by specialists due to the possible adverse reactions that may appear.

Keywords: Iron deficiency; Iron deficiency anemia; Cardiac insufficiency.

Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome en el que el corazón tiene reducida su capacidad para llenar o expulsar los ventrículos. La deficiencia de hierro se asocia comúnmente con la insuficiencia cardíaca y se ha demostrado que es un factor de peor pronóstico. El objetivo de este estudio es evaluar a los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca con respecto a la suplementación de hierro por vía intravenosa en comparación con la ausencia de suplementación (o placebo). En esta revisión sistemática se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas Virtual Health Library, Capes Journal Portal y SciSearch. Se utilizaron los descriptores de ciencias de la salud (DeCS) insuficiencia cardíaca, anemia ferropénica y ferropenia. Se utilizó el Sistema GRADE para evaluar la calidad de la evidencia de los artículos analizados, incluidos 11 Estudios Clínicos Aleatorizados que cubren 5 nacionalidades. Los pacientes sintomáticos diagnosticados con IC asociada con anemia por deficiencia de hierro mostraron mejoras en los resultados primarios en la escala de autoevaluación global y la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) cuando recibieron reemplazo de hierro por vía intravenosa en comparación con los que recibieron placebo. Además, no hubo mejoras significativas en los pacientes con tratamiento con hierro oral. Así, se concluye que la anemia tiene importantes repercusiones para los pacientes afectados de IC, al estar relacionada con un peor pronóstico. Por tanto, la suplementación con hierro por vía intravenosa es necesaria para mejorar la sintomatología y la calidad de vida, debiendo ser monitorizada por especialistas ante las posibles reacciones adversas que puedan aparecer.

Palabras clave: Deficiencia de hierro; Anemia por deficiencia de hierro; Insuficiencia cardíaca.

1. Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) constitui uma verdadeira epidemia do século XXI, ocorrendo tão mais frequentemente quanto mais envelhecida a população. Esta síndrome é a principal causa de hospitalização e reinternamento na prática clínica hospitalar atual, traduzindo-se em elevados custos em saúde (Rocha; Cunha; Falcão, 2019). Ademais, é cada vez mais considerada uma doença multissistêmica que, além da deterioração da função cardíaca, também afeta a capacidade funcional de outros órgãos, principalmente rins e músculo esquelético (Perel & Bevacqua, 2016).

Para os autores outrora citados, a anemia na IC seria multifatorial, entre as principais causas pode estar a consequência da redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e do fluxo plasmático renal, deficiência na produção de eritropoietina (EPO) e hemodiluição.

As diretrizes clínicas e os documentos de consenso definem a deficiência de ferro em pacientes com IC a partir de níveis de ferritina $<100 \mu\text{g} / \text{l}$ ou entre $100\text{-}300 \mu\text{g} / \text{l}$ associados a uma saturação de transferrina $<20\%$. Estima-se que entre 30 e 50% dos pacientes com IC tenham deficiência de ferro. A deficiência de ferro pode causar anemia, mas também tem um efeito deletério direto sobre os miócitos (Amenós; López; Pérez, 2017).

Em recente estudo piloto com pacientes com IC e deficiência de ferro, os autores citados descrevem que a administração de ferro carboximaltose IV foi associada à repleção miocárdica de ferro medida por ressonância magnética cardíaca, que foi associada à remodelação ventricular esquerda. Assim, as evidências indicam que há diminuição do conteúdo miocárdico de ferro na IC, e que o ferro celular desempenha um papel nos processos de geração de energia pela cadeia respiratória mitocondrial, portanto sua diminuição em pacientes com IC poderia contribuir para sua fisiopatologia (Amenós *et al.*, 2017).

A anemia é uma complicação frequente na insuficiência cardíaca (IC) e está associada a maiores sintomas, pior classe funcional, maior taxa de hospitalização e maior mortalidade. Além disso, mudanças no estado anêmico durante o seguimento

de pacientes com IC modulam o risco de mortalidade. A presença de doença renal crônica (DRC) também é muito comum nessa população e a prevalência de IC aumenta à medida que diminui a taxa de filtração glomerular. Da mesma forma, a anemia é mais prevalente em pacientes com IC e DRC. Assim, essa complicação está emergindo como um fator importante e potencialmente modificável no tratamento global da IC crônica (Amenós *et al.*, 2017).

Ao citar a anemia é importante ressaltar que é uma patologia causada pela deficiência do ferro, sendo o ferro essencial para a manutenção da homeostase no organismo (Perel & Bevacqua, 2016). Essa deficiência de ferro é uma comorbidade comum e clinicamente relevante da insuficiência cardíaca, estando associado ao pior prognóstico. Alguns estudos (CONFIRM-HF) têm evidenciado o benefício na correção do ferro em termos de qualidade de vida e tolerância ao esforço em doentes com insuficiência cardíaca com função sistólica deprimida (Duarte *et al.*, 2018)

A disponibilidade de ferro é regulada por 2 proteínas reguladoras de ferro: os elementos reguladores de ferro IRP1 e IRP2. Quando há deficiência de ferro, os IRPs interagem com elementos responsivos ao ferro, aumentando a estabilidade do mRNA do receptor da transferrina e inibindo a tradução da ferroportina e das cadeias L e H da ferritina, portanto favorecem o aumento do ferro intracelular. Em um estudo recente, foi demonstrado que a atividade do IRP está diminuída na IC, o que está associado a uma diminuição na expressão do receptor de transferrina e na concentração de ferro nos tecidos (Amenós *et al.*, 2017).

O tratamento da anemia em pacientes com IC com agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs) mostrou resultados promissores em estudos-piloto, que não foram confirmados em ensaios clínicos controlados. O grande ensaio clínico projetado especificamente para analisar eventos e mortalidade, a Redução de Eventos por Darbepoetina Alfa na Insuficiência Cardíaca (RED-HF) não demonstrou um benefício no evento primário composto de mortalidade e admissão por IC nesses pacientes. Da mesma forma, uma meta-análise recente sobre o tratamento da anemia com AEE em pacientes com IC conclui que melhora sintomas (dispneia e qualidade de vida), mas tem resultado neutro em termos de mortalidade ou taxa de readmissão e risco aumentado de eventos tromboembólicos. (Amenós *et al.*, 2017).

O ferro EV apresenta benefícios em doentes com IC sintomática (NYHA II-III) e estáveis (> 2-4 semanas) em ambulatório, com níveis de hemoglobina < 13,5-15 g/dL e FEVE < 40% - 45%, tal como recomendado pelas guidelines da ACC/AHA/HSA 2017 (recomendação IIb-B)38 e ESC 2016 (recomendação IIa-A) (Rocha; Cunha; Falcão, 2019). Por esse motivo, recentemente o foco tem sido a terapia com ferro, pois é bem conhecido que a deficiência de ferro tem um efeito que vai além da geração de anemia na IC. (Amenós *et al.*, 2017).

Diante da relevância do tema, propõe-se avaliar os pacientes acometidos por insuficiência cardíaca quanto à suplementação de ferro endovenoso em comparação com a não suplementação (ou placebo).

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática (RS), a qual consiste em um estudo que tem como objetivo reunir materiais semelhantes de vários autores e realizar uma análise estatística, ou seja, metanálise. A mesma engloba pesquisar para responder uma questão chave, ou também denominada, questão pico, de maneira imparcial e objetiva, que norteia o seguimento de toda a produção, atendendo ao que pede o tema do trabalho proposto.

Configura-se como uma pesquisa secundária, pois reúne outros estudos primários, através de uma síntese de evidências, buscando fornecer resultados mais confiáveis. Como norte para esta RS, interrogou-se a partir do acrônimo PICO: Em pacientes acometidos por insuficiência cardíaca associada a anemia, a suplementação de ferro endovenoso em comparação com a não suplementação (ou placebo) demonstra melhora clínica?

Posteriormente, foram selecionados artigos disponíveis nas bases de dados eletrônicas do Portal de Periódicos Capes, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciSearch. Os artigos foram analisados sistematicamente por dois autores de forma

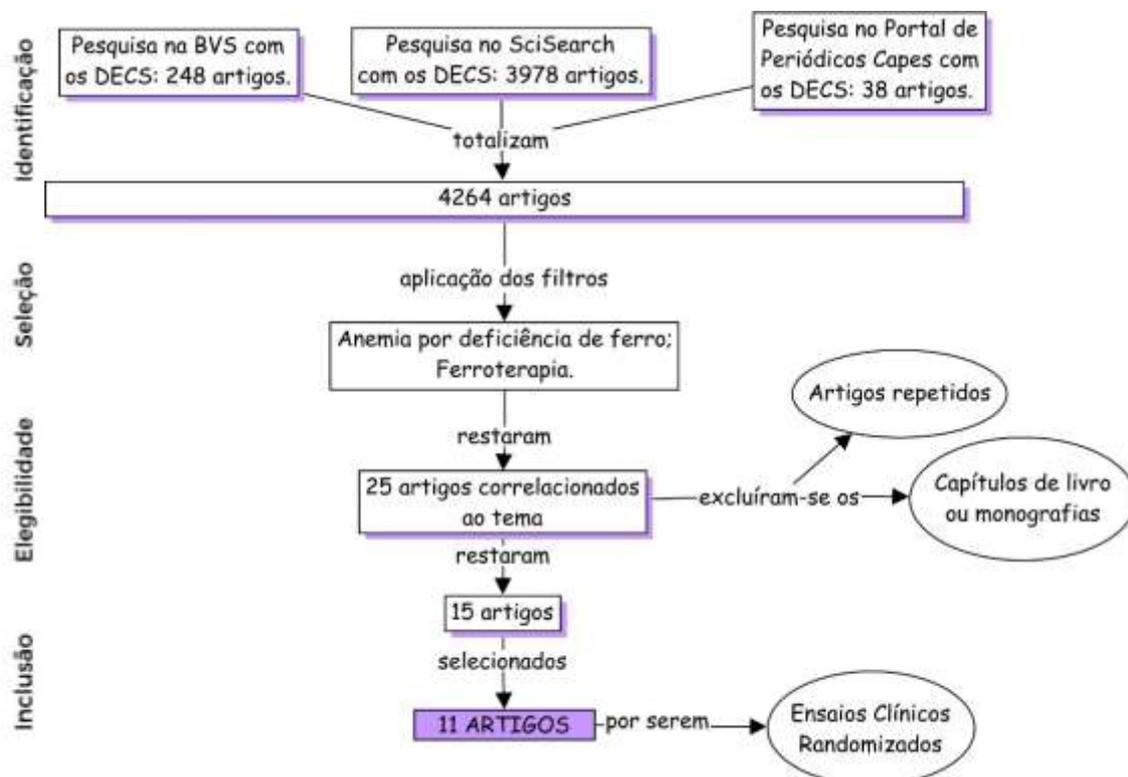
independente, de acordo com os critérios dispostos: idiomas em português e espanhol; que tratavam da ferropenia, ou seja, a anemia pela redução de ferro em pacientes que são acometidos pela insuficiência cardíaca.

A partir disso, foram excluídos artigos com foco em outras comorbidades, como a insuficiência renal, além de capítulos de livros, teses, monografias e dissertações. As palavras-chave aplicadas consultadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram: Deficiência de ferro; Anemia ferropriva; Insuficiência Cardíaca. Além disso, observou-se grande número de repetições dos materiais entre as diferentes bases de dados, dessa forma diminuindo o número de artigos disponíveis.

No SciSearch, foram identificados 3978 artigos e na seguinte etapa foram excluídos 3966 por fugirem do tema desta revisão, sendo apenas dois selecionados por correlacionarem a insuficiência cardíaca e a anemia como o presente estudo tem por objetivo. No Portal de Periódicos Capes, foram observados 38 artigos, porém, ao fazer uma análise mais aprofundada, apenas três se relacionavam diretamente com o tema e apenas um se enquadrava aos critérios de exclusão/inclusão. Por fim, na BVS seguiu-se o mesmo método que estava sendo utilizado nas demais bases de dados, e assim foram dispostos 248 artigos no momento da busca, sendo 20 correlacionados ao tema e 12 selecionados para serem trabalhados, respondendo de fato o que a questão norteadora sugeria.

A partir da seleção dos estudos, 16 trabalhos enquadraram-se dentre os critérios de inclusão e exclusão. Então, novamente houve uma análise, desta vez mais aprofundada, e constatou-se que apenas 11 tratavam de um Ensaio Clínico Randomizado (ECR), tipo de estudo clínico necessário para formular esta revisão sistemática por se tratar do estudo de uma intervenção.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos que compõem esse estudo conforme recomendação PRISMA.



Fonte: Os autores (2021).

A qualidade dos estudos foi determinada pelo *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*, ou sistema GRADE que foi desenvolvido para graduar a qualidade das evidências e classifica a força de recomendação para

questões em saúde (Falavigna, 2015). Dentre os trabalhos selecionados para compor essa revisão, encontraram-se trabalhos em alto e moderado nível de evidência, como pode-se observar no Quadro 4.

3. Resultados

No Quadro 1, verifica-se que os estudos (N=11) foram selecionados da seguinte forma por base de dados: BVS (N=8), SciSearch (N=2) e Portal de Periódicos Capes (N=1).

Com relação aos países, observaram-se cinco nacionalidades distintas, com Brasil e Portugal liderando o maior número de pesquisas, sendo seguidas por Espanha, Argentina e Venezuela, respectivamente. Logo, percebe-se uma tendência aos materiais advirem de países da América do Sul e daqueles que foram os dois principais países a colonizarem esse mesmo continente há centenas de anos atrás. De tal forma, concentrando obras em dois idiomas, o português e o espanhol. Todos os estudos apresentaram nível de evidência 1A.

Quadro 1. Caracterização geral dos artigos selecionados de acordo com autores, nacionalidade, tipo de estudo, nível de evidência e objetivos. Patos, 2021.

Autores (ano)	País	Tipo de estudo	Nível de evidência	Objetivo principal
Amenós, López e Pérez (2017)	Espanha	ECR	1A	Analisar a importância da terapia com ferro endovenoso em pacientes com insuficiência cardíaca que possuem deficiência de ferro e insuficiência renal.
Barretto, Cardoso e Cardoso (2010)	Brasil	ECR	1 ^a	Analisar se a anemia causa pior evolução ou se é apenas um marcador do maior comprometimento cardíaco nos portadores de IC e conhecer a etiologia da anemia na IC.
Blasco, Levites e Mônaco (2010)	Brasil	ECR	1 ^a	Analisar se a reposição endovenosa de ferro melhora os resultados de pacientes portadores de insuficiência cardíaca que têm deficiência de ferro.
Cardoso <i>et al.</i> (2010)	Brasil	ECR	1 ^a	Avaliar as características da anemia na insuficiência cardíaca em fase avançada.
Duarte <i>et al.</i> (2018)	Portugal	ECR	1 ^a	Determinar o valor prognóstico a curto e longo prazo dos níveis séricos do ferro e ferritina em doentes com Síndrome Coronária Aguda.
Gil e Ferreira (2014)	Portugal	ECR	1 ^a	Revê os mecanismos, impacto prognóstico e tratamento da anemia e deficiência de ferro na insuficiência cardíaca.
Pereira <i>et al.</i> (2012)	Brasil	ECR	1 ^a	Descrever resumidamente a fisiopatologia da anemia na IC e os critérios para o seu diagnóstico e analisar criticamente os principais estudos que fundamentam a indicação da suplementação de ferro nessa condição clínica.
Perel e Bevacqua. (2016)	Argentina	ECR	1 ^a	Revisar o metabolismo do ferro no contexto de anemia e IC; bem como a importância do diagnóstico precoce e do tratamento da Deficiência com ferro IV em pacientes com IC.
Rocha, Cunha e Falcão (2019)	Portugal	ECR	1 ^a	Definir os valores de referência da ferropenia e suas consequências no prognóstico do paciente com insuficiência cardíaca e como o ferro endovenoso traz bons resultados.
Rodolfo <i>et al.</i> (2015)	Venezuela	ECR	1 ^a	Explicar a associação entre deficiência de ferro e IC e sua correlação, como alvo terapêutico.

Sánchez <i>et al.</i> (2006)	Espanha	ECR	1ª	Analisar a prevalência de anemia em paciente com insuficiência cardíaca e como ela pode agravar o quadro.
------------------------------	---------	-----	----	---

Fonte: Base de dados BVS, SciSearch e Portal de Periódicos Capes (2021).

A partir da análise dos artigos, pôde-se constatar piora clínica significativa quando além da IC, o paciente também possui anemia. A anemia abordada nesse estudo provém da deficiência de ferro e revela um pior condicionamento para a prática de exercícios, maiores riscos hospitalares e de mortalidade quando está associada à IC.

A partir do Quadro 2, observa-se a prevalência em tratar justamente a causa do que provoca a piora clínica, assim buscando o alvo principal da questão, a deficiência de ferro. Logo, 100% dos artigos (N=11) tiveram como principal terapêutica a reposição de ferro, além disso, outros (N=3) optaram por associar esse a um agente estimulador da eritropoiese, como a eritropoetina. Divergindo entre o tempo de tratamento e quais efeitos adversos podem surgir, notaram-se algumas coisas em comum: a segurança que é fornecida aos pacientes ao apresentar uma notória melhora clínica.

Quadro 2. Caracterização metodológica dos artigos selecionados. Patos, 2021.

Autores (Ano)	Grupo analisado	Medicamentos	Melhor terapêutica	Tempo	Segurança para os pacientes.	Efeitos adversos
Amenós, López e Pérez (2017)	Pacientes com IC sistólica e deficiência de ferro.	Ferro carboximaltose IV.	Ferro carboximaltose IV.	6 meses.	Desconhecidos em longo prazo, com melhora funcional segundo NYHA e diminui risco hospitalar.	Sem efeitos consideráveis.
Barretto, Cardoso e Cardoso (2010)	No estudo não randomizado, pacientes que apresentavam anemia e IC. No estudo randomizado, pacientes com IC sistólica, classe funcional II e III (NYHA) e deficiência de ferro associada (Ferritina < 100 mcg/L ou ferritina 100-299 mcg/L e saturação de transferrina < 20%), em pacientes com Hb entre 9,5 a 13,5 g/dL.	Ferro EV; Placebo; Eritropoetina.	Ferro endovenoso.	No estudo não randomizado os pacientes foram tratados com reposição de ferro EV por 12 dias e seguidos por 92 ± 6 dias. No estudo randomizado, placebo controlado e 200 mg de ferro/semana durante quatro semanas.	Persistem dúvidas sobre valor da reposição de ferro, sobre a segurança do tratamento da eritropoetina e se a combinação de ambas seria sempre necessária para o melhor controle da anemia nos pacientes.	Não foi citado.
Blasco, Levites e Mônaco (2010)	Pacientes com ICC NYHAII e FE<40% ou NYHA III com FE<45%, um nível de Hb entre 9,5 e 13,5 g/dl e níveis reduzidos de ferritina.	Carboximaltose férrica endovenosa contendo 200 mg de ferro, solução salina.	Carboximaltose férrica.	Os pacientes receberam a dose semanalmente por 8 a 12 semanas durante a fase de correção e depois a cada quatro semanas durante a fase de manutenção, por um total de 24 semanas.	Não foram detectadas diferenças nas taxas de morte, hospitalização ou eventos adversos entre os dois grupos.	Não foi citado.
Cardoso <i>et al.</i> (2010)	Pacientes com IC avançada, classe funcional IV e que foram hospitalizados para compensação da IC, sendo estes maiores de 18 anos e com (FEVE) ≤ 45%.	Ferro EV.	Melhores resultados obtidos com o emprego da eritropoetina e com a reposição de ferro.	Acompanhamento médio de 10,8 meses.	Pacientes anêmicos possuem piores manifestações clínicas e riscos hospitalares, logo seu tratamento reduz sintomas, hospitalizações e mortalidade.	Não foi citado.
Duarte <i>et al.</i> (2018)	Estudaram-se 280 doentes com Síndrome	Ferro EV.	Reposição do ferro.	Prognóstico a curto e longo prazo dos	Alguns estudos (CONFIRM-HF) têm	Eventos adversos intrahospitalares em

	Coronária Aguda. (73% sexo masculino; idade média de 68 ± 13 anos).			níveis séricos do ferro e ferritina.	evidenciado o benefício na correção do ferro em termos de qualidade de vida e tolerância ao esforço em doentes com insuficiência cardíaca com função sistólica deprimida.	1 ano.
Gil e Ferreira (2014)	2348 pacientes com IC aleatorizados.	Ferro EV; Eritropoetina.	Ferro EV.	Não foi citado.	Seguro.	Sintomas gastrointestinais; HAS; Efeitos tromboembólicos.
Pereira <i>et al.</i> (2012)	Pacientes com Doença Renal Crônica e IC que possuem anemia ou não.	Ferro Dextran; Carboximaltose férrica; Gluconato; Ferros acarato.	Carboximaltose férrica EV.	Entre 18 semanas e 26 semanas.	A posologia facilita o tratamento, evita perda de tempo e a necessidade de vários retornos durante a terapia.	Distúrbios no TGI como náusea, e gosto metálico. Sendo significativamente mais frequentes quando é via oral.
Perel e Bevacqua. (2016)	28 estudos com 2.098 pacientes com IC sem tratamento dialítico.	Ferro via oral; Ferro EV.	Ferro EV.	Entre 12-26 semanas.	Seguro.	Sintomas do TGI; Necrose em múltiplos órgãos.
Rocha, Cunha e Falcão (2019)	Pacientes classe NYHA II-III com FEVE ≤ 45% e Hb < 13,5 g/dL.	Ferro oral; Ferro EV.	Ferro EV.	36 semanas.	Segurança, sem aumento do número de infecções e choques anafiláticos.	Reação de hipersensibilidade; Hipotensão; Hipofosfatemia; Náuseas.
Rodulfo <i>et al.</i> (2015)	153.180 pacientes com IC relatado em 34 estudos.	Suplementação de ferro oral; Suplementação de ferro EV.	Suplementação de ferro EV.	24 semanas.	Seguro.	Sintomas no TGI.
Sánchez <i>et al.</i> (2006)	Pacientes com IC com idade entre 61-97 anos.	Ferro IV; EPO subcutânea.	Associação de Ferro IV com EPO subcutânea.	Entre 5,5 e 7,2 meses.	Seguro por melhorar função cardíaca, capacidade funcional e prevenir progressão de IC e hospitalizações.	Aumento da PA.

Fonte: Base de dados BVS, SciSearch e Portal de Periódicos Capes (2021).

Tendo como base a questão PICO norteadora do estudo: “Em pacientes acometidos por insuficiência cardíaca, a suplementação de ferro endovenoso em comparação com a não suplementação (ou placebo), reduz as taxas de internações?”, foi realizada uma análise no Quadro 3 que expõe os principais resultados encontrados nas pesquisas selecionadas.

Quadro 3. Principais Resultados encontrados pelos autores. Patos, 2021.

Autores/Ano	Principais Resultados
Amenós, López e Pérez (2017)	Enquanto o tratamento da anemia com agentes estimuladores da eritropoiese em pacientes com IC não mostraram um benefício em termos de morbidade e mortalidade, o tratamento com ferro IV em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida e deficiência de ferro é associado à melhora clínica. Em uma análise de um ensaio clínico, terapia com ferro melhora a função renal em pacientes com IC e deficiência de ferro.
Barretto, Cardoso e Cardoso (2010)	Com a compensação da IC, os fatores causais da anemia, como a inflamação, a inapetência (redução da ingestão de ferro e vitaminas) e a redução da perfusão renal, melhoram e a anemia pode desaparecer. Por outro lado, não podemos deixar de considerar que o tratamento da anemia corrigindo a depleção de ferro e a deficiência relativa ou absoluta de eritropoetina possa melhorar a evolução dos pacientes.
Blasco, Levites e Mônaco (2010)	Os pacientes que receberam o ferro endovenoso demonstraram melhora. Esse benefício foi observado ao longo de todos os grupos especificados, incluindo aqueles com e sem anemia. As avaliações de qualidade de vida também foram melhoradas de maneira significativa no grupo tratado a 4, 12 e 24 semanas ($P < 0,001$ para todas as comparações).
Cardoso <i>et al.</i> (2010)	O acompanhamento médio foi de 10,8 meses (8,9), e 34,3% dos pacientes com IC apresentaram anemia. Pacientes anêmicos, comparados com não anêmicos, apresentaram maior idade média ($64,1 \pm 15,6$ vs $54,8 \pm 12,9$ anos, $p = 0,004$), creatinina mais elevada ($1,9 \pm 1$ vs $1,5 \pm 0,5$ mg/dl, $p = 0,018$) e BNP mais elevado ($2.077,4 \pm 1.979,4$ vs $1.212,56 \pm 1.080,6$ pg/ml, $p = 0,026$). Anemia ferropriva esteve presente em 38,24 % dos anêmicos. Após melhora da congestão, apenas 25% dos pacientes que apresentavam anemia receberam alta com $Hb \geq 12$ g/dl. A anemia foi marcador independente de mau prognóstico na análise multivariada (mortalidade 47% vs 24,6%, $p = 0,016$, risco relativo 2,54).
Duarte <i>et al.</i> (2018)	Níveis mais baixos e mais elevados de ferritina (1o e 3o tercil, respectivamente, ≤ 110 ; > 219 ng/ml) estiveram associados a uma maior ocorrência de IC em internamento e de morte a 1 ano. Um valor de ferritina > 316 ng/mL constituiu fator de risco independente de morte a 1 ano (OR ajustado 14 IC 95% 2,6-75,9).
Gil e Ferreira (2014)	A anemia é uma comorbidade frequente na insuficiência cardíaca e agrava o seu prognóstico e capacidade funcional. Os resultados pouco animadores descritos para os estimuladores da eritropoiese contrastam com os que têm vindo a ser descritos com ferro endovenoso sob a forma de carboximaltose numa meta-análise publicada em 2011, que incluiu 10 ensaios clínicos e quatro estudos. Verificou-se melhoria dos sintomas, da capacidade de exercício e da qualidade de vida, em paralelo com o aumento da hemoglobina.
Pereira <i>et al.</i> (2012)	As evidências justificam a reposição de ferro endovenoso em pacientes sintomáticos com IC associada a anemia ou deficiência de ferro, sendo descritos, sendo descritos menos efeitos colaterais, melhor absorção e maior aderência ao tratamento em comparação ao uso de ferro oral como tratamento. Além disso, não foi mostrada a necessidade do uso de agentes estimuladores de eritropoiese.
Perel e Bevacqua. (2016)	Os dados indicam que a deficiência de ferro (DF) tem efeitos nocivos em pacientes com IC. Seu tratamento com ferro oral mostrou resultados insuficientes, já a administração de ferro intravenoso (IV) tem demonstrado melhorar a capacidade de exercício, a função cardíaca, a severidade dos sintomas e qualidade de vida.
Rocha, Cunha e Falcão (2019)	A ferropenia é uma comorbidade extremamente frequente e um marcador de pior prognóstico no doente com IC. O ferro EV teve impacto positivo na capacidade de realizar exercícios físicos e reduzir hospitalizações por agravamento de IC, pela população dos níveis II e II da classificação NYHA com FEVE $\leq 45\%$ e $Hb < 13,5$ g/dL. A população com FEVE $> 45\%$ está atualmente a ser testada.
Rodolfo <i>et al.</i> (2015)	Mesmo antes do início da anemia, os pacientes com IC e deficiência de ferro apresentam diminuição do desempenho físico e cognitivo com pior qualidade de vida. Além disso, a deficiência de ferro é um fator de risco, independente da anemia, de evolução desfavorável (óbito ou transplante cardíaco) em pacientes com IC crônica. Vários estudos randomizados controlados demonstraram melhora na capacidade de exercício, na classe funcional da <i>New York Heart Association</i> e na qualidade de vida após a correção da deficiência de ferro.
Sánchez <i>et al.</i> (2006)	A alta proporção de pacientes com anemia que foi encontrada no estudo (30%) é impressionante, tendo em vista o elevado número de pacientes excluídos por apresentar processos que também poderiam justificar a anemia, além de que se viu que aumenta sim a gravidade da doença.

Fonte: Base de dados BVS, SciSearch e Portal de Periódicos Capes (2021).

A partir dos dados obtidos pelos Quadros 1, 2 e 3, foi possível classificar o nível de evidência dos Estudos Clínicos Randomizados pelo sistema GRADE em alto (N=5) e moderado (N=6) a partir dos seguintes fatores: Limitações metodológicas; Evidência indireta; Imprecisão; Inconsistência.

Quadro 4. Avaliação da qualidade dos estudos selecionados nessa revisão sistemática. Patos, 2021.

Artigos	Limitações metodológicas	Evidência indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade
Amenós, López e Pérez (2017)	Presente	Não há	Não há	Não há	Moderada
Barretto, Cardoso e Cardoso (2010)	Não há	Não há	Presente	Presente	Moderada
Blasco, Levites e Mônaco (2010)	Não há	Presente	Não há	Não há	Moderada
Cardoso <i>et al.</i> (2010)	Não há	Não há	Não há	Não há	Alta
Duarte <i>et al.</i> (2018)	Presente	Não há	Não há	Não há	Moderada
Gil e Ferreira (2014)	Não há	Não há	Não há	Não há	Alta
Pereira <i>et al.</i> (2012)	Não há	Não há	Não há	Não há	Alta
Perel e Bevacqua. (2016)	Não há	Não há	Não há	Não há	Alta
Rocha, Cunha e Falcão (2019)	Não há	Não há	Não há	Não há	Alta
Rodulfo <i>et al.</i> (2015)	Presente	Não há	Presente	Não há	Moderada
Sánchez <i>et al.</i> (2006)	Presente	Não há	Não há	Não há	Moderada

Fonte: Base de dados BVS, SciSearch e Portal de Periódicos Capes, 2021

4. Discussão

A anemia é uma complicação bastante recorrente e se relaciona com uma quantidade maior de sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca, sendo considerado um fator de mal prognóstico, além de ser identificada com uma alta taxa de mortalidade e de hospitalizações nesses pacientes com IC, que é uma síndrome identificada pela diminuição da capacidade de enchimento ou ejeção dos ventrículos (Rocha *et al.*, 2019).

A partir disso, os sintomas observados na IC incluem retenção hídrica que causa congestão pulmonar, edema, aumento da pressão venosa, dispneia, fadiga e intolerância ao esforço físico e à anemia quando acomete esses pacientes, causa uma exacerbação principalmente da dispneia, isquemia e edema (Barretto; Cardoso; Cardoso, 2010).

Na insuficiência cardíaca, essa anemia pode ser ocasionada pela baixa reserva de ferro e por alterações renais, que causam uma deficiência na produção da eritropoetina, essa eritropoietina é produzida pelos rins e é responsável pela proliferação de células precursoras de eritroides e produção de glóbulos vermelhos (Gil & Ferreira, 2014).

Nota-se uma importante necessidade do tratamento da deficiência de ferro nos pacientes com IC, com o intuito de melhorar a qualidade de vida e diminuir a sintomatologia. Foi-se estudado a utilização de substâncias como ferro oral, agentes estimuladores da eritropoiese e o ferro endovenoso.

Nesse contexto, é sabido que de acordo com o Sistema de Cadastro e Permissão de Acesso desenvolvido pelo Ministério da Saúde no Departamento de Informática do SUS (DATASUS), em 2011, tratava-se a insuficiência cardíaca como a principal motivação de internação hospitalar no SUS, desde os 65 anos (Pereira *et al.*, 2012).

Além disso, a anemia tem sido considerada uma comorbidade prevalente nos pacientes com insuficiência cardíaca, sendo correspondente as reinternações hospitalares, devido a elevação da massa do ventrículo esquerdo e aumento da mortalidade (Gil & Ferreira, 2014).

O grau de anemia também é associado à severidade da insuficiência cardíaca, uma vez que a elevação do peptídeo natriurético atrial (BNP), a dilatação do ventrículo esquerdo, as disfunções nos processos de sístole e/ou diástole, o aumento

progressivo da pressão na artéria pulmonar, e a redução do consumo de oxigênio durante esforço ou repouso estão correlacionados com a diminuição da qualidade de vida (Pereira *et al.*, 2012)

Sabendo-se que o aumento nos níveis de citocinas, sendo diretamente envolvidas a IL6 e TNF alfa, tem ação não somente no estresse oxidativo, que provoca o extravasamento do BNP, como também na apoptose das células musculares, causando, assim, perda considerável e progressiva da massa esquelética (Duarte *et al.*, 2018).

Ademais, déficits renais envolvendo as funções sistólicas e diastólicas, simultaneamente ou não, também corroboram para baixa produção de eritropoietina pelos rins, isso ocorre pela diminuição do fluxo renal e pela lesão das células medulares do órgão em questão, decorrente da queda de oxigênio (Blasco *et al.*, 2010).

Sendo assim, com base nessas evidências, a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, publicada em 2021, sugere-se a suplementação de ferro venoso em pacientes com deficiência de ferro para melhora sintomática, sendo a prescrição guiada pela ferritina e/ou saturação de transferrina (ferritina < 100 mcg/L ou ferritina 100-299 mcg/L com saturação de transferrina < 20%), com indicação IIA e nível de evidência. (Braga *et al.*, 2021)

A maioria dos estudos sobre suplementação de ferro foi conduzida na população de pacientes com DRC e geraram evidências de melhor resposta clínica com o ferro endovenoso quando comparado com a via oral. Foram descritos menos efeitos colaterais, melhor absorção e maior aderência ao tratamento (Pereira *et al.*, 2012); (Rudolfo *et al.*, 2015); (Cardoso *et al.*, 2010); (Amenós *et al.*, 2017); (Sánchez, Castaño, Seijo, Loarte, Blanco, 2006).

Certificando-se, ademais, que existe eficácia acentuada referente ao tratamento prolongado com ferro endovenoso nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica sintomática que têm uma fração de ejeção ventricular reduzida e evidência de deficiência de ferro, melhorando não apenas os sintomas envolvidos, como também a capacidade do paciente (Blasco *et al.*, 2010).

Há vários tipos de ferro parenteral: Ferro Dextran, Ferro Gluconato, Ferro Sacarato e a Carboximaltose férrica. Sendo o Ferro Sacarato e a Carboximaltose férrica os mais utilizados e estudados na suplementação de ferro para IC, de acordo com o estudo FERRIC-HF (*Effecto Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients with Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency*) publicado em 2012. (Pereira *et al.*, 2012).

É importante saber que o Ferro Sacarato é uma medicação com mínima imunogenicidade. No Brasil, o Sacarato de hidróxido férrico é a única opção para tratamento com ferro por via parenteral (Barretto *et al.*, 2010). Por outro lado, a Carboximaltose férrica apresenta mínimo risco de efeitos adversos (Pereira *et al.*, 2012).

Estudos analisados que comparavam a suplementação de ferro oral com o endovenoso, mostraram que o uso do ferro oral não apresentava melhorias significativas, não sendo indicada a sua utilização na suplementação, assim como na pesquisa que utilizou estimuladores da eritropoiese, nos quais não foram confirmados nenhuma melhora nos parâmetros avaliados. No entanto, os estudos que utilizaram o ferro endovenoso como terapêutica obtiveram resultados favoráveis no tratamento dos sintomas da anemia na IC. Essa terapêutica exige um tratamento médico personalizado, com monitorização extra, sendo necessário observar sempre as funções renais e eletrolíticas, evitando regresso dos hospitalizados (Rocha *et al.*, 2019).

Apesar de ser utilizado devido obtenção de melhor resposta terapêutica e ser considerado seguro, o ferro EV pode causar efeitos adversos, como demonstrado no Quadro 2. Entre eles, o aumento do risco de distúrbios hidroelétricos, reações cutâneas, hipotensão, efeitos tromboembólicos, HAS, hipofosfatemia e sintomas no TGI, como: náuseas, tonturas, gosto metálico na boca e disgeusia, que não indicaram necessidade de suspensão, exceto em casos de hipersensibilidade, que o torna contraindicado.

Por fim, observou-se uma tendência aos artigos encontrados advirem de estudos realizados em países da América do Sul e daqueles que os colonizaram em séculos atrás, não tendo sido encontrados estudos em idiomas ingleses, apenas

português e espanhol. Além disso, observa-se uma carência de análises em longo prazo sobre as vantagens e desvantagens da ferroterapia, impossibilitando reflexões mais aprofundadas acerca do assunto.

5. Considerações Finais

De acordo com as pesquisas analisadas, a anemia tem repercussões importantes em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, ocasionando uma sintomatologia e qualidade de vida indesejável. Os artigos acentuam sintomas como dispneia, fadiga, intolerância a esforço físico e isquemia, esses sinais se relacionam diretamente com a retenção hídrica. Para concluir o diagnóstico além das avaliações clínicas, fazem-se necessários exames complementares como eletrocardiograma, radiografia do tórax, o ecocardiograma bidimensional com Doppler e, recentemente está sendo solicitada a dosagem da BNP.

Sendo assim, concluiu-se neste estudo que a suplementação de ferro se mostrou como uma forma de tratamento eficaz, ocasionando melhora clínica, diminuindo internações hospitalares por agravamento de IC e causando bom impacto na capacidade de realizar exercícios. Contudo, tais resultados só foram vistos quando a suplementação de ferro foi endovenosa, em detrimento ao oral. No Brasil, a única opção de tratamento por via parenteral é o Sacarato de Hidróxido Férrico que apresenta reações como aumento dos distúrbios eletrolíticos, reações cutâneas, náuseas, tonturas e hipotensão, devendo assim ser acompanhado por um especialista. No entanto, tais efeitos não anulam os benefícios do tratamento com Ferro EV, sendo considerada a conduta com melhor resposta terapêutica. Está contraindicado apenas para casos de hipersensibilidade.

Portanto, tendo em vista as limitações expostas nessa revisão, nota-se a necessidade em investir em estudos que façam análises a longo prazo acerca desse assunto tão evidente, desde a causa da comorbidade até a como a ferroterapia pode ajudar. Além disso, é interessante buscar entender porque esse assunto é mais negligenciado em países desenvolvidos, caso seja por possuir maior prevalência, estudar as raízes que estão associadas a tal feito.

Referências

- Amenós, A. C.; López, R. O.; & Pérez, J. M. P. (2017). Insuficiencia cardíaca en la enfermedad renal y déficit de hierro: importancia de la ferroterapia. *Nefrología*, [S.L.], 37(6), 587-591, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.027>.
- Barretto, A. C. P.; Cardoso, Milena N.; & Cardoso, Juliano N. (2010). Deficiência de ferro na insuficiência cardíaca. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, [S.L.], 32, 89-94, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842010005000053>.
- Blasco, P. G.; Levites, M. R.; & Mônaco, C. (2010). Ferro endovenoso melhora sintomas de pacientes com insuficiência cardíaca que têm deficiência. *Sociedade Brasileira de Medicina de Família*, Bela Vista, 15(3), 125-126, jul. 2010.
- CArdozo, J. *al.* (2010). Anemia nos Pacientes com Insuficiência Cardíaca Avançada. *Anemia In Patients With Advanced Heart Failure*, Água Branca, 95(4) 524-529, mar. 2010.
- Duarte, T.; Gonçalves, S.; Sá, C.; Rodrigues, R.; Marinheiro, R.; Fonseca, M.; Seixo, F.; & Caria, R. (2018). Prognostic Impact of Iron Metabolism Changes in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [S.L.], 111(2), 144-150, maio 2018. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180116>.
- Gil, V. M.; & Ferreira, Jorge S. (2014). Anemia e deficiência de ferro na insuficiência cardíaca. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, [S.L.], 33(1), 39-44, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2013.06.003>.
- Pereira, C. A.; Roscani, M. G.; Zanati, S. G.; & Matsubara, B. B. (2013). Anemia, heart failure and clinical management. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [S.L.], 101(1), 87-92, dez. 2013. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20130126>.
- Perel, C.; & Bevacqua, R. J. (2016). Deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca. *Iron Deficiency And Heart Failure*, Cidade Autónoma de Buenos Aires, 11(2), 78-97, maio 2016.
- Rocha, B.; Cunha, G.; & Falcão, L. M. (2019). Ferroopenia no Doente com Insuficiência Cardíaca: Abordagem Racional a uma Problemática Prevalente. *Medicina Interna*, Lisboa, 26(2), 141-146, jun. 2019.
- Rodulfo, J. I. A. *et al.* (2015). Deficiencia de hierro y/o anemia en insuficiencia cardíaca, ¿tratar o no tratar? *Sociedad Venezolana de Cardiología*, Caracas, 31(3), 119-128, 2015.
- Sánchez, F. (2006). Marcos *et al.* Prevalencia de anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca. *An. Med. Interna*, Madrid, 23(10), 508-508, out.
- Falavigna, M. (2015). Utilizando o Sistema GRADE em Revisões Sistemáticas e Metanálises. *Htanalyze - Economia e Gestão em Saúde*, [s. l.], p. 1-1, 26 nov.

Marcondes-Braga F. G, Moura L A Z, Issa V S, Vieira J L, Rohde L E, Simões M V, et al. (2021). Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;[online].ahead print, PP.0-0.

Rohde, L. E. P.; Montera, M. W.; Bocchi, E. A.; Clausell, N. O.; Albuquerque, D. C.de; Rassi, S; Colafranceschi, A S; Freitas Junior, A. F. de; Ferraz, A. S. & Biolo, A. (2018). Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [S.L.], 3(111), 436-539, set. 2018. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180190>.

Fernandes, A D. F.; Fernandes, G C.; Mazza, M. R.; Knijnik, L M.; Fernandes, G. S.; Vilela, A T de; Badiye, A; & Chaparro, S V.. (2019). Insuficiência Cardíaca no Brasil Subdesenvolvido: análise de tendência de dez anos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [S.L.], 2(114), 222-231, abr. 2019. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20180321>.

Esquita, E. T.; Jorge, A. J. L.; Rabelo, L. M.; & Souza Junior, C. V. (2016). Understanding Hospitalization in Patients with Heart Failure. *International Journal Of Cardiovascular Sciences*, [S.L.], 1 (30), 81-90, jul. 2016. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20160060>.

Jankowska, E. A.; Von Haehling, S.; Anker, S. D.; Macdougall, I. C.; & Ponikowski, P.. (2012). Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *European Heart Journal*, [S.L.], 34(11), 816-829, 25 out. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs224>.

Lorite, N. M.. (2017). Consenso SEC-SEMI para el manejo del déficit de hierro en la IC: insuficiencia cardíaca y miocardiopatías. *Insuficiencia Cardíaca y Miocardiopatías*. 2017. Sociedad Española de Cardiología. Disponível em: <https://secardiologia.es/blog/8282-documento-consenso-sec-semi-para-manejo-deficit-hierro-ic>.

Lopes, G. Q.. (2020). Repor ferro em pacientes com insuficiência cardíaca é benéfico? 2020. PEBMED. Disponível em: <https://pebmed.com.br/aha-2020-repor-ferro-em-pacientes-com-insuficiencia-cardiaca-e-benefico/>.

Castro, A; & Esteban, A. (2018). Insuficiencia cardíaca y déficit de hierro, ¿cómo se relacionan? 2018. Fundación Española del Corazón. Disponível em: <https://fundaciondelcorazon.com/blog-impulso-vital/3227-insuficiencia-cardiaca-y-deficit-de-hierro-icomose-relacionan.html>.