



ARTIGO DE REVISÃO

Anemia e deficiência de ferro na insuficiência cardíaca



Victor M. Gil^{a,*}, Jorge S. Ferreira^b

^a Serviço de Cardiologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

^b Serviço de Cardiologia, Hospital Santa Cruz – CHLO, Carnaxide, Portugal

Recebido a 8 de junho de 2013; aceite a 25 de junho de 2013
Disponível na Internet a 9 de novembro de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Anemia;
Deficiência de ferro;
Insuficiência
cardíaca;
Terapêutica
com ferro

KEYWORDS

Anemia;
Iron deficiency;
Heart failure;
Iron therapy

Resumo A insuficiência cardíaca é uma patologia comum e uma causa importante de mortalidade, morbidade e deterioração da qualidade de vida. A anemia é uma comorbidade frequente na insuficiência cardíaca e agrava o seu prognóstico e capacidade funcional. Independentemente da presença ou não de anemia, a deficiência de ferro é um problema associado à insuficiência cardíaca muitas vezes não identificado. Este artigo revê os mecanismos, impacto prognóstico e tratamento da anemia e deficiência de ferro.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Anemia and iron deficiency in heart failure

Abstract Heart failure is a common problem and a major cause of mortality, morbidity and impaired quality of life. Anemia is a frequent comorbidity in heart failure and further worsens prognosis and disability. Regardless of anemia status, iron deficiency is a common and usually unidentified problem in patients with heart failure. This article reviews the mechanisms, impact on outcomes and treatment of anemia and iron deficiency in patients with heart failure.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Caso clínico

Uma mulher com 72 anos, com antecedentes de hipertensão mal controlada com diurético nos últimos dez anos, foi avaliada por queixas de cansaço e dispneia para pequenos esforços (classe NYHA III). Apresentava PA 150/85 mmHg,

FC 88 bpm, discretos ferveres de estase nas bases pulmonares e edema maleolar. O ECG apresentava critérios de voltagem para hipertrofia ventricular esquerda. Tinha hemoglobina de 11,0 g/dL com volume globular médio de 85 fl, glicemia de 102 mg/dL, colesterol total de 190 mg/dL e creatinina de 1 mg/dL. Foi medicada com furosemido, inibidor do sistema renina-angiotensina, bloqueador beta e referenciada para realização de ecocardiograma.

Qual o impacto da hemoglobina de 11 g/dL no quadro clínico da doente?

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: victorgilmd@gmail.com (V.M. Gil).

Tabela 1 Fatores associados a anemia em doentes com IC

1. Carência nutricional
2. Mal-absorção intestinal
3. Hipervolemia com hemodiluição
4. Insuficiência renal
5. Hipotireoidismo
6. Hemorragia
7. Inflamação: aumento de citocinas (IL-6, TNF- α) e proteínas de fase aguda (PCR) séricas
8. Terapêutica com IECA

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; IL-6: interleucina-6; PCR: proteína C-reativa; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa.

Introdução

A prevalência da insuficiência cardíaca (IC) é de aproximadamente 1-2% mas pode ultrapassar os 10% nos indivíduos acima dos 70 anos^{1,2}. Em Portugal e em contexto dos cuidados de saúde primários, a prevalência de IC com disfunção sistólica foi avaliada em 1,3% e a de IC com função sistólica preservada em 1,7%³.

A IC associa-se a acentuada diminuição da qualidade de vida e a elevada morbidade e mortalidade⁴. Apesar do tratamento efetivo com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e bloqueadores adrenérgicos beta a um ano, a mortalidade atinge 20% e os reinternamentos por IC cerca de 30%⁵. No entanto, a evolução clínica da IC é variável devido à interação de diversas características demográficas e clínicas com impacto no prognóstico, onde figuram a anemia e a deficiência de ferro⁶⁻⁸.

Anemia na insuficiência cardíaca

A anemia é uma comorbidade frequente na IC, com diferentes prevalências descritas na literatura, de 4-55% conforme a população estudada e os valores de hemoglobina considerados como limite inferior do normal⁹. No grande estudo de coorte populacional publicado em 2003, que envolveu 12 065 doentes com IC diagnosticada de novo em 138 centros no estado de Alberta, no Canadá, essa prevalência foi de 17%¹⁰. A anemia é mais frequente nas mulheres, nos idosos e em doentes com insuficiência renal.

A anemia associa-se a aumento da morbidade e mortalidade, além de contribuir de forma importante para a diminuída capacidade funcional, já de si comprometida pela IC^{6-8,11,12}. No maior registo observacional publicado a anemia mostrou ser um marcador independente de prognóstico, após correção para inúmeras variáveis confundedoras¹².

As causas de anemia associada à IC podem ser múltiplas (Tabela 1), incluindo a insuficiência renal e o hipotireoidismo. Em raros casos foram descritos níveis baixos de vitamina B12 e ácido fólico¹³. Outro fator pode ser a hemodiluição em que a expansão do volume plasmático pode provocar anemia, sem que ocorra uma diminuição efetiva dos glóbulos vermelhos. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina, habitualmente utilizados no tratamento da IC podem estar relacionados com baixos níveis de hemoglobina, provavelmente por supressão da eritropoetina. Além disso, as citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 e -6 e o

fator de necrose tumoral- α , que se encontram elevados nas formas graves de IC, poderão provocar uma diminuição da produção de eritropoetina ou um aumento da resistência à sua ação. Finalmente, pode haver perdas gastrointestinais potenciadas pela medicação antiagregante plaquetar ou anticoagulante concomitante¹⁴.

Apesar de a possibilidade de ocorrência das situações anteriores, é a anemia ferropénica (AF) que ocorre com frequência na insuficiência cardíaca.

A AF associada à IC pode ser *absoluta* ou *funcional*. No caso da AF *absoluta*, em que há depleção dos depósitos associada a níveis de ferritina < 30 ug/l, podem estar envolvidos os seguintes mecanismos¹⁵:

1. Insuficiente ingestão de ferro alimentar.
2. Má absorção, perturbação do transporte duodenal de ferro, interações farmacológicas (p. ex. omeprazol) ou redução alimentar da absorção.
3. Perdas gastrointestinais.

Num estudo publicado em 2006, em que foram estudadas as causas de anemia em doentes com IC, de Silva et al. encontraram níveis baixos de ferro ou de ferritina em 43% dos doentes embora a microcitose só estivesse presente em 6%¹⁶.

Em contraste, Nanas et al. encontraram depleção medular de ferro nos doentes estudados, apesar de níveis séricos normais de ferro, ferritina e eritropoetina¹⁷. Este facto pode ser explicado por desvio do ferro da medula para outros depósitos reticuloendoteliais, onde não está disponível para a eritropoiese apesar de níveis de ferro e ferritina normais ou elevados, tal como sucede na doença crónica¹⁸.

Um aspeto importante refere-se ao impacto da saturação da transferrina (STF) nesta situação. Os limites normais de STF situam-se entre os 20-50%, encontrando-se valores inferiores a 20% na anemia por deficiência de ferro, mas também na anemia da inflamação. Num estudo que envolveu 157 doentes, o número de doentes que apresentava STF < 20% aumentava de acordo com a classe funcional NYHA associando-se a menor consumo de oxigénio e maior mortalidade no seguimento de dois anos¹⁹.

A AF *funcional* ocorre quando existe um fornecimento inadequado de ferro para fazer face à demanda, apesar de depósitos abundantes. Isto ocorre porque o ferro é aprisionado dentro das células do sistema reticuloendotelial ficando indisponível para o metabolismo celular.

Um dos mecanismos parece ser intermediado pela hepcidina. Os níveis de hepcidina, uma proteína fundamental na regulação do metabolismo do ferro, encontram-se elevados nas fases iniciais da IC e vão baixando progressivamente à medida que a IC avança, estando baixos níveis associados de forma independente a pior prognóstico¹⁵.

A hepcidina, ligando-se à ferroportina, que é a única proteína responsável pela exportação celular de ferro resulta numa degradação da ferroportina e bloqueio do regresso celular de ferro¹⁵. Desta forma, a absorção duodenal do ião ferro é diminuída e ocorre retenção de ferro no sistema reticuloendotelial reduzindo as concentrações e ferro e a sua disponibilidade para os tecidos alvo. A hepcidina tem ainda um papel na eritropoiese e na resposta imune inata antimicrobiana.

O ferro é essencial para a hematopoiese normal, sendo a sua maior parte captada pelos eritroblastos e reticulócitos para a síntese de hemoglobina, mas da sua deficiência resultando resistência dos fatores hematopoiéticos (eritropoetina) e de diferenciação da maturação de todos os tipos de células hematopoiéticas¹⁵.

Estratégias terapêuticas na anemia da insuficiência cardíaca

A definição de anemia não é consensual, sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde como valores da hemoglobina inferiores a 13 g/dL nos homens e a 12 g/dL nas mulheres²⁰. Alguns autores definem anemia como valores de hematócrito inferiores a 35-39%²¹. O alvo terapêutico da hemoglobina em doentes com anemia também não é consensual, mas o valor de 12 g/dL é apontado como seguro²².

A associação da anemia a pior prognóstico, menor capacidade funcional e pior qualidade de vida na IC, tem motivado esforços para corrigir esta importante comorbidade. Para além do suporte transfusional sanguíneo, recomendado em doentes com anemia grave²³, o tratamento da anemia na IC tem seguido duas vias: a da utilização de agentes estimuladores da eritropoiese e a da suplementação de ferro.

A. Agentes estimuladores da eritropoiese

A eritropoietina é produzida no rim em resposta à hipoxia e o seu mecanismo de ação consiste em atuar sobre a medula óssea promovendo a sobrevivência e proliferação de células precursoras eritroides, aumentando a produção de glóbulos vermelhos. A eritropoetina humana recombinante (rh-EPO) ou um análogo de eritropoetina mais recente, a darbepoetina alfa, têm vindo a ser utilizadas em diversos estudos, para o tratamento da anemia associada à IC. A darbepoetina alfa tem em relação à rh-EPO a vantagem de ter uma semivida mais longa. A utilização de agentes estimuladores da eritropoiese baseia-se no facto de apesar de a anemia na IC ser multifatorial poder envolver um défice absoluto, relativo ou resistência à eritropoetina endógena.

O grupo de Silverberg et al. foi o primeiro a utilizar agentes estimulantes da eritropoiese em doentes com anemia e IC, num estudo aleatorizado aberto com 32 doentes com IC moderada a grave e hemoglobina 10-11,5 g/dL²⁴. Após tratamento com rh-EPO e ferro endovenoso ocorreu melhoria da classe funcional NYHA, aumento da fração de ejeção ventricular esquerda e diminuição dos internamentos e da necessidade de diurético. Diversos pequenos estudos com rh-EPO ou darbepoetina alfa mostraram melhoria no consumo de oxigénio e da capacidade funcional, diminuição dos níveis de BNP e melhoria dos indicadores de qualidade de vida²⁵⁻²⁷. No entanto, os resultados dos estudos não foram sempre concordantes, como observado no estudo de van Veldhuisen et al. em que a darbepoetina alfa foi usada em 165 doentes com IC e valores de hemoglobina entre 9,0 e 12,5 g/dL para alcançar e manter a hemoglobina alvo de 14 g/dL²⁸. Com o tratamento, os níveis de hemoglobina subiram e ocorreu melhoria nalguns índices de qualidade de vida avaliados pelo *Kansas City Questionnaire*. No entanto, não houve melhoria no teste de seis minutos de marcha,

na classe funcional NYHA e no *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*.

Uma meta-análise de 11 ensaios clínicos aleatorizados, nove controlados com placebo e cinco em dupla ocultação, que incluíram um total de 794 doentes com anemia e IC tratados com agentes estimuladores da eritropoiese, publicada em 2011, sugeria uma melhoria sintomática e da capacidade funcional, bem como um benefício potencial na redução de eventos clínicos²⁹. Convém referir que nos pequenos estudos publicados, em muitos casos foi usada a suplementação de ferro em associação aos agentes estimuladores da eritropoiese.

A evidência mais recente, todavia, não suporta o uso de agentes estimuladores da eritropoiese no tratamento da anemia associada à IC. A falta da evidência de benefício e inclusivamente a existência de riscos foi evidenciada no estudo *Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure (RED-HF)* que aleatorizou 2278 doentes com IC por disfunção sistólica e anemia, para tratamento com darbepoetina alfa ou placebo, tendo como objetivo atingir um valor-alvo de hemoglobina de 13 g/L³⁰. Neste estudo foi usada suplementação de ferro, por via oral ou endovenosa, conforme tolerado, sempre que a STF estivesse abaixo de 20%. Não ocorreu diferença significativa entre os dois grupos no resultado principal de morte de qualquer causa ou internamento por agravamento de IC no período médio de seguimento de 28 meses (50,7% para a darbepoetina alfa versus 49,5% para o placebo; HR 1,01; 0,90-1,13). As taxas de AVC não diferiram significativamente entre os dois grupos (embora tendencialmente maior no grupo da darbepoetina alfa, 3,7 versus 2,7%), mas os eventos tromboembólicos foram mais frequentes no grupo tratado com darbepoetina alfa (13,5 versus 10%). Estes resultados são semelhantes aos do ensaio clínico *Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT)*, que comparou darbepoetina alfa com placebo em 4028 doentes com diabetes, insuficiência renal crónica e anemia, tendo um terço com IC³¹. Neste estudo, o grupo tratado com darbepoetina teve uma taxa significativamente maior de eventos tromboembólicos, bem como maior taxa de AVC. Os possíveis mecanismos subjacentes aos efeitos adversos do tratamento com eritropoetina incluem agravamento da hipertensão, aumento do risco de eventos trombóticos e aumento da libertação de endotelina.

B. Suplementação de ferro endovenoso

Os resultados pouco animadores descritos para os estimuladores da eritropoiese contrastam com os que têm vindo a ser descritos com ferro endovenoso apenas em doentes com IC e deficiência de ferro, mesmo sem anemia manifesta.

A utilização de ferro endovenoso sob a forma de carboximaltose no tratamento da anemia de várias etiologias foi revista numa meta-análise publicada em 2011, que incluiu 10 ensaios clínicos e quatro estudos³². A meta-análise comparou 2348 doentes aleatorizados para carboximaltose férrica endovenosa com 832 doentes tratados com ferro oral, 762 doentes sob placebo e 384 doentes tratados com sacarato de ferro endovenoso³. Face ao ferro oral, que foi o comparador mais frequente, o tratamento com carboximaltose férrica endovenosa apresentou um aumento de 4,8 g/dL na hemoglobina, de 163 µg/L na

Tabela 2 Estudos com suplementação de ferro endovenoso em doentes com IC e anemia ou deficiência de ferro

Estudo	Desenho	N	Contexto	Resultados
Bolger et al. ³³	Aberto; sacarato de ferro EV não controlado	16	Hb \leq 12 g/dL; NYHA II/III	\uparrow Hb (1,4 g/dL); \uparrow QoL (MLHF); \uparrow 6 min WT (44 m)
Usmanov et al. ³⁴	Aberto; não controlado; Ferro endovenoso	32	Hb < 11 g/dL; NYHA III/IV	\uparrow Hb (3-3,3 g/dL); \downarrow remodelação VE
Comin-Colet et al. ³⁵	Aberto; sacarato de ferro EV+EPO versus nenhum tratamento	65	Hb \leq 12 g/dL; NYHA III/IV	\uparrow Hb (13,5 versus 11,3 g/dL); \downarrow NT-proBNP; \downarrow internamentos (25,9 vs. 76,3%)
FERRIC-HF ³⁶	Aleatorizado, dupla ocultação, sacarato de ferro EV versus nenhum tratamento	35	FT < 100 ng/mL ou FT 100-300 + STF < 20%	\uparrow VO2 max 96 mL/min (p=0,08)
Toblli et al. ³⁷	Aleatorizado, dupla ocultação, sacarato de ferro EV versus placebo	40	Hb < 12,5 g/dL; FT < 100 ng/mL; STF < 20%; FEVE \leq 35%	\downarrow NT-proBNP; \uparrow QoL (MLHF); \uparrow 6-min WT
FAIR-HF ³⁸	Aleatorizado, dupla ocultação, carboximaltose férrica versus placebo	459	NYHA II/III; FEVE \leq 40%; FT < 100 ng/mL ou FT 100-299 + STF < 20%; Hb 9,5-13,5 g/dL	\uparrow PGA (50 versus 28%); NYHA I/II (47 vs. 30%)

EPO: eritropoetina; EV: endovenoso; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; FT: ferritina; Hb: hemoglobina; MLHF: *Minnesota living with heart failure*; PGA: questionário *patient global assessment*; QoL: qualidade de vida; STF: saturação de transferrina; WT: «walk test».

ferritina e de 5,3% na saturação de transferrina. A carboximaltose férrica endovenosa foi significativamente superior ao comparador na obtenção da hemoglobina alvo (NNT 5,9). A incidência de efeitos adversos graves foi semelhante entre a carboximaltose férrica endovenosa e comparador, mas a ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais foi significativamente superior nos doentes tratados com ferro oral.

Na IC foram publicados sete estudos com suplementação de ferro, dos quais dois estudos abertos não controlados^{33,34}, um estudo aberto controlado³⁵ e três estudos aleatorizados controlados com placebo e com dupla ocultação (Tabela 2)³⁶⁻³⁸.

Nestes estudos verificou-se melhoria dos sintomas, da capacidade de exercício e da qualidade de vida, em paralelo com o aumento da hemoglobina. No estudo *Ferric Iron Sucrose in Heart Failure (FERRIC-HF)* os benefícios nos sintomas e capacidade de exercício observaram-se também, embora em menor grau, nos doentes não anémicos³⁶. Neste estudo, a melhoria no consumo de oxigénio não se deveu a uma elevação da hemoglobina em valor absoluto mas a um aumento na STF.

O estudo *Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (FAIR-HF)* é o de maior dimensão e é um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo³⁸. A carboximaltose férrica melhorou significativamente os dois resultados principais: 50% dos doentes aleatorizados para carboximaltose férrica referiram melhoria pelo menos moderada no questionário de avaliação global do doente, em comparação com 28% no grupo placebo tratados com placebo (*Odds ratio* para a melhoria de 2,51, IC 95% 1,75-3,61); 47% dos doentes tratados com carboximaltose férrica apresentaram uma classe funcional NYHA de I/II, em comparação com 30% no grupo placebo (*Odds ratio* para a melhoria de 2,40,

IC 95% 1,55-3,71). Ocorreu ainda uma melhoria na prova dos seis minutos de marcha e nas avaliações de qualidade de vida. Estas melhorias não tiveram impacto no prognóstico, embora se verificasse uma tendência para menos hospitalizações no grupo tratado com ferro, ainda que o estudo não tivesse sido desenhado para testar os efeitos da terapêutica com ferro no prognóstico. De notar que os benefícios se verificaram de igual forma no grupo com e sem anemia. Este dado é um pouco intrigante, mas potencialmente explicável pelo facto de que o nível de exercício testado no estudo foi de baixa intensidade, o que se correlaciona com a deficiência em ferro dos tecidos. Caso tivesse sido avaliada a capacidade aeróbica máxima muito provavelmente não se encontraria melhoria no grupo não anémico uma vez que este parâmetro depende da concentração de hemoglobina e não da capacidade oxidativa do músculo³⁹.

Podemos colocar-se a questão se resultados semelhantes poderiam ser obtidos com ferro oral? A absorção de ferro (II) por via oral é bloqueada pela hepcidina, a tolerância gastrointestinal a estes fármacos é geralmente má e existem diversas interações, tais como os inibidores da bomba de prótons⁴⁰. Além disso, mesmo que o ferro fosse absorvido, a sua entrega na medula seria bloqueada pela hepcidina numa forma parecida à existente na doença crónica, razão porque nestes casos a anemia não responde ao ferro oral. Nas formulações endovenosas, o ferro é administrado sob a forma de complexos carboximatados com ferro na forma Fe-III. Após a administração, são retirados do sangue e captados pelo sistema reticuloendotelial dentro de poucas horas, sendo a maior parte incorporada nos depósitos, mas mesmo assim existindo uma parte que se liga à transferrina e é fornecida à medula óssea, ultrapassando o bloqueio da hepcidina. Isto poderia promover a subutilização deste ferro com deposição tecidual, formação de radicais livres e maior

tendência à infecção por diminuição da imunidade celular e promoção do crescimento bacteriano⁴¹. No entanto, não ocorreram mais infecções ou eventos cardiovasculares no estudo FAIR-HF. Contrariamente ao ferro-dextrano previamente usado, as preparações atuais de ferro endovenoso como sacarato, gluconato ou carboximaltose férrica são bem toleradas e têm um potencial mínimo para hipersensibilidade, pelo que não necessitam de dose-teste⁴².

Um dos estudos mais recentemente publicados demonstra a melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) que previamente se encontrava diminuída, aparente após quatro semanas de tratamento com ferro carboximaltose, sendo estes efeitos independentes do estado de anemia prévio⁴³.

Finalmente, uma análise fármaco-económica do tratamento da anemia associada à insuficiência cardíaca com ferro carboximaltose, com incidência no Reino Unido, mostrou que esta terapêutica é custo-efetiva, abaixo do limiar de ganho 22 000-30 000 Euros/QALY exigido pelo *UK National Institute for Health and Clinical Excellence* e que se provou ser robusto na análise de sensibilidade⁴⁴.

Estão atualmente em curso três ensaios clínicos que comparam a carboximaltose férrica com placebo em doentes com IC e deficiência de ferro. O estudo CONFIRM-HF (NCT01453608) planeia incluir 300 doentes e deverá estar concluído em dezembro de 2013, o EFFECT-HF (NCT01394562) incluirá 160 doentes e deverá terminar em janeiro de 2014 e o iCHF (NCT01837082) deverá incluir 100 doentes e deve terminar em dezembro de 2013. Estes estudos permitirão confirmar a eficácia da carboximaltose férrica na melhoria da capacidade funcional e a segurança em doentes com IC e deficiência de ferro. A análise combinada do FAIR-HF e destes estudos permitirá também avaliar o impacto da carboximaltose férrica na redução de eventos clínicos, como mortalidade e internamentos por IC.

Guias clínicas das sociedades científicas

As guias clínicas europeias, adotadas pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia, e as americanas não têm recomendações específicas para a gestão de doentes com IC e anemia ou deficiência de ferro^{45,46}. Nas guias clínicas europeias existe uma recomendação genérica para a avaliação diagnóstica em doentes com anemia e tratamento das causas corrigíveis: «Os doentes com anemia devem ser submetidos a uma bateria de testes de diagnóstico. As causas que podem ser corrigidas devem ser tratadas da forma habitual». Nos doentes com deficiência em ferro, a terapêutica com carboximaltose férrica e.v. «pode ser considerada no tratamento destes doentes».

Caso clínico

Apesar de não ter sido valorizada na avaliação inicial, o valor de hemoglobina de 11 g/dL (anemia) contribuiu para a diminuição da capacidade funcional e tem impacto na morbidade e mortalidade. De acordo com as guias clínicas europeias, para além da terapêutica médica e avaliação ecocardiográfica deveria ter sido efetuada a avaliação diagnóstica da anemia. A deteção de ferritina sérica < 100 ng/mL ou entre 100-299 ng/mL associada

a saturação de transferrina < 20% identificaria uma provável causa inflamatória/doença crónica, corrigível com suplementação de ferro, preferencialmente por via parentérica.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J*. 2001;22:623-6.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-46.
3. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al., EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:531-9.
4. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:315-22.
5. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009;119:515-23.
6. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003;90:303-8.
7. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med*. 2005;165:2237-44.
8. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, et al. The impact of new onset anemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J*. 2006;27:1441-6.
9. Felker GM, Adams Jr KF, Gattis WA, et al. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:959-66.
10. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW, et al. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107:223-5.
11. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1780-6.
12. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol*. 2003;91:888-91.
13. Anand S. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:501-11.

14. Murphy NF, McDonald K. Treatment of anaemia in chronic heart failure—optimal approach still unclear. *Eur Heart J*. 2007;28:2185–7.
15. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013;34:816–26.
16. de Silva R, Rigby AS, Witte KK, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98:391–8.
17. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2485–9.
18. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1011–23.
19. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1241–51.
20. Blanc B, Finch CA, Hallberg L, et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser. 1968;405:1–40.
21. Tang WH, Yeo PS. Epidemiology of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2010;6:271–8.
22. Silverberg DS, Wexler D, Laina A, et al. The role of correction of anaemia in patients with congestive heart failure: a short review. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:819–23.
23. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006;113:2454–61.
24. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1775–80.
25. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:294–9.
26. Palazzuoli A, Silverberg D, Lovine F, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J*. 2006;152:1096 e9–e15.
27. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;20:753–62.
28. van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J*. 2007;28:2208–16.
29. Kotecha D, Ngo K, Walters JA, et al. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials. *Am Heart J*. 2011;161:822–31.
30. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. RED-HF Committees, RED-HF Investigators. *N Engl J Med*. 2013;368:1210–9.
31. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019–32.
32. Moore RA, Gaskell H, Rose P, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disorders*. 2011;11:4.
33. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1225–7.
34. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, et al. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol*. 2008;21:236–42.
35. Comin-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, et al. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *J Card Fail*. 2009;15:727–35.
36. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and non-anemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:103–12.
37. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1657–65.
38. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436–48.
39. Davies KJ, Maguire JJ, Brooks GA, et al. Muscle mitochondrial bioenergetics, oxygen supply, and work capacity during dietary iron deficiency and repletion. *Am J Physiol*. 1982;242:E418–27.
40. Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev*. 2008;13:393–404.
41. van Wyck D, Anderson J, Johnson K. Labile iron in parenteral iron formulations: a quantitative and comparative study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:561–5.
42. Silverstein SB, Gilreath JA, Rodgers GM. Intravenous iron therapy: A summary of treatment options and review of guidelines. *J Pharm Pract*. 2008;21:431–43.
43. Comin-Cole J, Lainscak M, Dickstein K, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: A subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J*. 2013;34:30–8.
44. Gutzwiller FS, Schwenkglens M, Blank PR, 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*. 2012;14:782–90.
45. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
46. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>.