



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

LUÍSA BATISTA DUQUE

**FREQUÊNCIA DE ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO EM PACIENTES
HOSPITALIZADOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE
EJEÇÃO PRESERVADA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2022

LUÍSA BATISTA DUQUE

**FREQUÊNCIA DE ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO EM PACIENTES
HOSPITALIZADOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE
EJEÇÃO PRESERVADA**

Anteprojeto de pesquisa apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no componente Introdução à Metodologia da Pesquisa (IMP).

Orientadora: Dra Marianna Deway
Andrade Dracoulakis

SALVADOR

2022

RESUMO

Introdução: A deficiência de ferro é uma condição altamente prevalente em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca. Ainda, é uma condição que está relacionada com a prevalência de óbitos dos pacientes agudizados. **Objetivos:** Conhecer a frequência de anemia por deficiência de ferro em pacientes hospitalizados com Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada (ICFEP) no Hospital da Bahia e comparar os pacientes com ICFEP com e sem anemia por deficiência de ferro quanto ao tempo médio de permanência hospitalar, taxa de óbito, fibrilação atrial e uso de anticoagulante oral, diagnóstico de doença renal crônica e diagnóstico de câncer. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional prospectivo, analítico, clínico. Foram analisados pacientes com ICFEP hospitalizados no Hospital da Bahia em um período de 6 meses, de 2022 a 2023. O instrumento da coleta foi um questionário preenchido com base nos prontuários online. Os dados foram armazenados em um banco de dados no Programa Excel® e analisados no SPSS. Teste de Quiquadrado ou Exato de Fisher foi utilizado para comparação de proporções e o teste T de Student para comparar médias. Erro tipo $\alpha < 0,05$ foi considerado para todas as análises estatísticas. O aprovado pelo (CEP) do Hospital da Bahia, sob o nº 58318022.6.0000.5606. **Resultados:** Dos 56 pacientes analisados, 18 possuíam ICFEP e diagnóstico de anemia por deficiência de ferro. Em relação a fibrilação atrial, 10,7% (n=6) do total possuía a anemia. Ainda em relação à esse perfil de paciente, quando comparado com total, 8,9% (n=5) fazia uso de anticoagulante oral e tinha fibrilação, 17,85% (n=10) foi diagnosticado previamente dom doença renal crônica e 2 pacientes era oncológicos. O tempo de internação médio dos pacientes com anemia por deficiência de ferro foi de 20 dias. **Conclusão:** A frequência de anemia por deficiência de ferro em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada é significativamente relevante.

ABSTRACT

Introduction: Iron deficiency is a highly prevalent condition in hospitalized patients with heart failure. Furthermore, it is a condition that is related to the prevalence of deaths in acute patients. **Objectives:** To find out the frequency of iron deficiency anemia in hospitalized patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) at the Hospital da Bahia and compare patients with HFpEF with and without iron deficiency anemia regarding the mean length of hospital stay, death rate, atrial fibrillation and use of oral anticoagulants, diagnosis of chronic kidney disease and diagnosis of cancer. **Methodology:** This is a prospective, analytical, clinical observational study. Patients with HFpEF hospitalized at the Hospital da Bahia over a period of 6 months, from 2022 to 2023, were analyzed. The collection instrument was a completed one based on online medical records. Data were stored in a database in the Excel® program and analyzed in SPSS. Chi-square or Fisher's exact tests was used to compare proportions and Student's t test to compare means. Type α error < 0.05 was considered for all statistical analyses. The one approved by the (IRB) of the Hospital da Bahia, under nº 58318022.6.0000.5606. **Results:** Of the 56 patients analyzed, 18 had HFPEF and a diagnosis of iron deficiency anemia. Regarding atrial fibrillation, 10.7% (n=6) of the total had anemia. Still regarding this patient profile, when compared to the total, 8.9% (n=5) used oral anticoagulants and had fibrillation, 17.85% (n=10) had previously had chronic kidney disease and 2 patients were oncology. The mean length of stay for patients with iron deficiency anemia was 20 days. **Conclusion:** The frequency of iron deficiency anemia in hospitalized patients with preserved ejection heart is significantly relevant.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	3
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	5
3	OBJETIVO.....	8
	3.1 Primário.....	8
	3.2 Secundários.....	8
4	METODOLOGIA.....	9
	4.1 Desenho do estudo.....	9
	4.2 Amostra a ser estudada.....	9
	4.3 Cálculo amostral.....	9
	4.4 Riscos.....	9
	4.5 Benefícios.....	9
	4.6 Critérios de inclusão.....	9
	4.7 Critérios de exclusão.....	9
	4.8 Instrumentos de coleta de dados.....	9
	4.9 Tipos de variáveis em saúde.....	10
	4.10 Análise estatística.....	11
5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	122
6	RESULTADOS.....	Erro! Indicador não definido. 3
7	DISCUSSÃO.....	Erro! Indicador não definido. 7
8	CONCLUSÃO.....	21
	REFERÊNCIAS.....	22
	ANEXOS.....	27

1 INTRODUÇÃO

A deficiência de ferro é uma condição de alta prevalência, que está presente em cerca de 50% dos pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca. Associado a isso, a incidência de deficiência de ferro (DFe) está relacionada com um número significativo de causa-morte em pacientes com IC aguda¹. Ainda, os estágios mais avançados de IC tanto de fração de ejeção preservada (ICFEP) como de insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFER), resultam em repetição presente de caquexia cardíaca e está associado com a frequência elevada de DFe, o que coloca o paciente em uma condição desfavorável em relação à evolução da IC². Paralelamente, a DFe em pacientes com IC ocasiona fadiga, intolerância à exercícios físicos, diminuição da qualidade de vida, aumento dos índices de hospitalização e aumento do risco de mortalidade em cerca de 40 – 60%³. É relevante ressaltar que a DFe em pacientes com ICFEP está relacionada ao uso de terapia anticoagulante, uma vez que 20% dos pacientes com IC apresenta fibrilação atrial, e essa classe medicamentosa é usada em 80% dos pacientes como profilaxia de eventos tromboembólicos^{4,5}.

Poucas terapias foram testadas e se mostraram benéficas nos pacientes com ICFEP. A recomendação da mais recente diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁶ e da Sociedade Europeia de Cardiologia⁷ para tratamento de IC traz a reposição endovenosa de ferro em pacientes com ferropenia que tenham outras classificações de IC, mas não ICFEP, com o objetivo de melhorar a capacidade funcional e reduzir a hospitalização por IC⁸. Simultaneamente, há uma negligência no estudo de pacientes com ICFEP, quando comparado com outros estudos que abordam as demais ICs⁸. Isso é corroborado pelo fato de que o algoritmo para tratamento de pacientes com ICFEP não é tão bem consolidado, o que gera uma lacuna importante para a atuação do profissional de saúde⁹.

Outro ponto importante a ser discutido é o fato de que parte dos ensaios clínicos realizados em pacientes com ICFEP não diferencia os subgrupos dessa população, tornando a informação científica menos específica¹⁰. Associado a isso, há um déficit de estudos relacionados à terapia com reposição de ferro em pacientes com ICFEP¹¹. Ainda, é necessário que haja uma melhor avaliação dos efeitos dos anticoagulantes nos pacientes com ICFEP, para melhor elucidar sua relação com a DFe⁴.

A importância de estudar a frequência de DFe em pacientes com ICFEP é justificada pelo fato de que a reposição de ferro, principalmente por terapia intravenosa, acarreta na melhora das atividades cotidianas dos pacientes, observadas tanto por avaliação realizada pelo próprio paciente, como por testes de esforço¹². Estudos epidemiológicos sugerem que a taxa de mortalidade relacionada a problemas cardiovasculares é menor, e a taxa de mortalidade por doenças não cardiovasculares é maior em pacientes com ICFEP quando comparados com pacientes com ICFER¹³. Assim, como a ICFEP está presente em cerca de 51% a 53% em pacientes com IC na comunidade¹⁴, torna-se relevante delinear a frequência desses pacientes no ambiente hospitalar, bem como a presença da deficiência de ferro, objetivando entender a relação entre os dois fatores de maneira mais específica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que pode ser causada por alterações cardíacas estruturais ou funcionais e se caracteriza pela inaptidão do coração em bombear o sangue de maneira eficaz à atender demandas metabólicas dos tecidos. A IC pode ser classificada quanto a fração de ejeção, a gravidade dos sintomas e a progressão da doença. Os pacientes que possuem IC com fração de ejeção preservada apresentam uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) igual ou acima de 50%. A FEVE abaixo de 40% é classificada como IC com fração de ejeção reduzida. Já a FEVE entre 40 e 49% está definida como IC com fração de ejeção intermediária. A NYHA traz uma classificação funcional que se embasa no nível de tolerância ao exercício. No grau I o paciente é assintomático. No Grau II, pode haver sintomas leves. No Grau III os sintomas tendem a ser moderados nas atividades menos intensas que as habituais e melhoram no repouso. No grau IV, atividades mínimas, que usualmente seriam realizadas com facilidade, passam a ser executadas com desconforto. Na classificação relacionada com a progressão da doença, os pacientes são classificados em estágios A, B, C e D, nos quais A representa aqueles apenas apresentam risco de desenvolvimento da IC, B, os que possuem doença estrutural cardíaca presente, nas não apresentam sintomas de IC, C, os que possuem, sintomas de IC e D, IC refratária¹⁵.

Ainda nesse contexto, no Brasil, entre os anos de 2008 e 2019, foram observadas 2.766.615 internações hospitalares por insuficiência cardíaca em adultos, o que corresponde a cerca de 20% das internações relacionadas ao aparelho respiratório. Nesse mesmo período, houve 272.051 óbitos hospitalares por insuficiência cardíaca em adultos, sendo que esse número traduz $\frac{1}{4}$ dos óbitos relacionados ao aparelho circulatório¹⁶. Em relação à qualidade de vida desses pacientes, muitos aspectos estão relacionados com os impactos da intolerância ao exercício físico, situação comum nesses pacientes por conta de alterações morfológicas e estruturais das fibras musculares, resultando na impossibilidade ou dificuldade de realizar determinadas atividades¹⁷. Um estudo realizado no Brasil determinou que a percepção dos pacientes sobre a interferência da insuficiência cardíaca nas variadas dimensões identifica, principalmente, que a doença afeta saúde mental, vitalidade, aspectos sociais, dor, estado geral de saúde, capacidade funcional, aspectos emocionais e aspectos físicos¹⁸.

A fibrilação atrial, por sua vez, é uma condição comum entre os pacientes com insuficiência cardíaca¹⁹. Nesse sentido, a terapia com anticoagulantes objetiva diminuir a probabilidades de fenômenos tromboembólicos e, para isso, utiliza-se escores de risco. O mais completo é o escore CHA₂ DS₂ VASc, no qual avalia-se a piora da insuficiência cardíaca, história de hipertensão, idade, diabetes, AVC ou AIT, infarto agudo periférico ou doença vascular periférica ou placa na aorta. No entanto, esse escore não é específico para IC. Outro ponto a ser discutido é o aumento do risco de sangramento nos pacientes que fazem uso de anticoagulantes²⁰.

Dentro da complexidade da síndrome de insuficiência cardíaca, têm-se que a anemia por deficiência de ferro e a deficiência de ferro são fenômenos importantes a serem abordados por conta da sua frequência e impacto no prognóstico desses pacientes. De maneira geral, a anemia associa-se ao aumento de mortalidade em pacientes com fração de ejeção de VE reduzida ou preservada, independentemente do sexo ou se a forma da doença é crônica ou descompensada¹⁵. A origem da anemia na IC pode advir de diversos mecanismos, sendo eles principalmente a hemodiluição e diminuição da massa de células vermelhas²¹. A anemia por redução de ferro é a forma mais comum de anemia na população geral. A redução da PO₂ é o principal estímulo para a produção de eritropoetina e, como essa situação é frequente na IC, ocorre um aumento dos níveis desse hormônio. Dessa maneira, quanto mais severa for a IC, maior a produção de eritropoetina. Porém, essa produção não é capaz de acompanhar o grau de anemia, o que sugere uma produção insuficiente de eritropoetina. A inflamação também interfere na produção de eritropoetina, já que as citocinas envolvidas no processo inibem essa produção. Outras influências no papel da eritropoetina são o sistema renina-angiotensina²². A deficiência de ferro, por sua vez, também possui múltiplas causas, sendo que as principais são déficit de ingestão do nutriente, prejuízo da absorção relacionada com edema de alças intestinais, ação de anticoagulantes e antiplaquetários que acarretam sangramentos no trato gastrointestinal, gastrites urêmicas e influência do aumento na atividade de citocinas no transporte de Fe²¹. A insuficiência desse nutriente é uma comorbidade comum nos portadores de insuficiência cardíaca e pode ser absoluta, quando o nível total de ferro está baixo ou funcional, quando o nível total de ferro está normal ou aumentado, mas ocorre uma má distribuição²², uma vez que o elemento se encontra aprisionado nas células do sistema reticuloendotelial²³. A deficiência de ferro miocárdico implica na diminuição da atividade das enzimas do ciclo do ácido cítrico aconitase e citrato

sintase, o que interfere na bioenergética dos cardiomiócitos. Além disso, a redução das enzimas de limpeza das ROS catalase provoca um estresse oxidativo local que pode aumentar com a subsequente lesão miocárdica²⁴.

A anemia na IC pode ser considerada um potente preditor de mortalidade²⁵. Demonstra um comprometimento sistêmico dos pacientes, que podem cursar com inapetência, redução da perfusão renal, aumento da estimulação neuro-hormonal e das citocinas²¹. Essa comorbidade ainda causa a exacerbação de sinais característicos como dispneia, fadiga, edema e isquemia²¹. A taxa de sobrevivência dos pacientes com anemia em uma pesquisa realizado por Ezekowitz JÁ et al foi pior nos pacientes com anemia mesmo depois de ajustes dos fatores prognósticos e comorbidades analisados no estudo em questão²⁶. A deficiência de ferro é comum na IC estável, podendo abranger de 30 a 50% dos casos, sendo que a maior parte é absoluta²⁴.

Ao comparar as classes funcionais de acordo com NYHA, embora os níveis de hemoglobina fossem similares, houve uma maior quantidade de pacientes com anemia nas classes III e IV quando comparadas com classes I e II²⁷. Numa outra análise realizada com pacientes apenas de classe funcional IV que foram admitidos no hospital, no grupo de 37 pacientes anêmicos, 27 (73%) possuíam deficiência de ferro. No grupo de pacientes que estavam em estágio final da insuficiência cardíaca, houve uma prevalência maior de deficiência de ferro, seguida de uma produção baixa de eritropoetina²⁸. Em um estudo realizado com 157 pacientes, além da deficiência de ferro presente em 68 (48%), foi observado que quanto mais alta a classe funcional pela NYHA, maior a mortalidade no seguimento de 2 anos. Outro achado importante no mesmo estudo foi que a deficiência de ferro está diretamente relacionada com a intolerância à exercícios e hiperventilação²⁹.

Importante ressaltar que cerca de 50% dos pacientes com IC, com ou sem anemia, possuem baixos níveis de ferro²². Existe ainda uma hipótese de que a deficiência de ferro pode ser considerada tanto causa quanto consequência da IC²⁴.

3 OBJETIVO

3.1 Primário

3.1.1. Conhecer a frequência de anemia por deficiência de ferro em pacientes hospitalizados com Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada no Hospital da Bahia.

3.2 Secundários

3.2.1. Comparar o tempo médio de permanência hospitalar nos pacientes com Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada no Hospital da Bahia entre pacientes com e sem anemia por deficiência de ferro;

3.2.2. Comparar a taxa de óbito nos pacientes com e sem anemia por deficiência de ferro;

3.2.3. Conhecer a frequência de anemia por deficiência de ferro em pacientes hospitalizados com diagnóstico de Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada no Hospital da Bahia e Fibrilação Atrial em uso de terapia anticoagulante;

3.2.4. Conhecer a frequência de anemia por deficiência de ferro em pacientes com Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada no Hospital da Bahia com doença renal crônica grave e com câncer atual.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo observacional prospectivo, analítico, clínico.

4.2 Amostra a ser estudada

Pacientes internados com diagnóstico de insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (ICFEP) no Hospital da Bahia, na cidade de Salvador – BA, no período de 6 meses a partir do início da coleta de dado do estudo.

4.3 Cálculo amostral

Para garantir um intervalo de confiança de 95%, com uma margem de erro de 5%, estima-se que, com base da frequência de internações por essas causas habituais, seria necessária a população de 62 pacientes.

4.4 Riscos

Os riscos dessa pesquisa envolvem o vazamento de informações dos pacientes. No entanto, declaramos confidencialidade, uma vez que a identificação do prontuário dos participantes será codificada pelas iniciais.

4.5 Benefícios

Os resultados da pesquisa trarão benefícios aos pacientes com insuficiência cardíaca de fração com fração de ejeção preservada, pois uma análise mais criteriosa dessa população poderá auxiliar na identificação da fonte da deficiência de ferro e contribuirá no delineamento do tratamento da ICFEP desses pacientes.

4.6 Critérios de inclusão

Pacientes internados na unidade cardiológica do Hospital da Bahia, diagnosticado com ICFEP.

4.7 Critérios de exclusão

Pacientes que não apresentam informações suficientes no prontuário para a análise estatística.

4.8 Instrumentos de coleta de dados

Os dados foram coletados a partir da avaliação do prontuário eletrônico de uma amostra aleatória dos pacientes admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva Cardiológica do Hospital da Bahia com o diagnóstico de ICFEP. O diagnóstico de ICFEP foi confirmado a partir do diagnóstico de IC e ecocardiograma dos últimos 6 meses demonstrando FE \geq 50%. O diagnóstico de FA foi confirmado a partir de um traçado eletrocardiográfico com duração igual ou superior a 30 segundos. A terapia anticoagulante oral foi considerada se o paciente esteve em uso de varfarina ou um anticoagulante oral direto (rivaroxabana, dabigatrana, apixabana ou edoxabana) há > 3 meses. O clearance de creatinina foi estimado pelo CKD-Epi e foi definido como doença renal crônica grave (quando o clearance foi < 30ml/minuto). O diagnóstico de câncer atual foi baseado em história médica, coletada na anamnese, relatado pelo próprio paciente.

A definição de anemia utilizada foi hemoglobina < 12g/dL para mulheres e < 13g/dL para homens. A deficiência de ferro foi definida por Ferritina < 100 ng/mL ou entre 100 e 300 ng/mL associada a saturação da transferrina < 20%.

4.9 Tipos de variáveis em saúde (quanto à natureza, escala e relação expressa)

As variáveis em saúde que foram trabalhadas no presente estudo são:

- I. Idade (numérica discreta – idade será obtida em anos; independente)
- II. Sexo (categórica nominal; dicotômica; independente);
- III. Classificação de Killip (categórica ordinal; policotômica; dependente)
- IV. Fração de ejeção (numérica discreta- será obtida em %; independente)
- V. ICFEP (categórica nominal; dicotômica; independente);
- VI. Fibrilação Atrial (categórica nominal; dicotômica; independente);
- VII. Deficiência de ferro (categórica nominal; dicotômica; independente);
- VIII. Anemia por deficiência de ferro (categórica nominal; dicotômica; independente);
- IX. Ferritina (numérica discreta- será obtida em %; independente);
- X. Saturação da transferrina (numérica discreta- será obtida em %; independente);
- XI. Hemoglobina (numérica discreta- será obtida em %; independente);
- XII. Tempo de permanência hospitalar (numérica discreta – será obtida em dias; independente);

- XIII. Clearance de creatinina (numérica discreta – será obtida em ml/minuto; independente);
- XIV. Taxa de óbito intra-hospitalar (categórica nominal; dicotômica; independente).

4.10 Análise estatística

As informações foram coletadas a partir do prontuário eletrônico e foi formado um banco de dados no Programa Excel®. Foram utilizados os testes de Shapiro Wilk e de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas.

Para comparar as proporções entre as variáveis analisada, foi utilizado o teste de Qui-quadrado ou Extrato de Fischer. Para avaliar as variáveis gaussianas foi aplicado o teste T de Student e, para as não gaussianas, o teste de Mann Whitney. Um $p < 0,05$ foi o referencial utilizado para considerar como significância estatística. A análise estatística dos dados que foram coletados foi feita através do software Statistical Package for Social Sciences, versão 22.0 para Windows (SPSS inc, Chicago, IL).

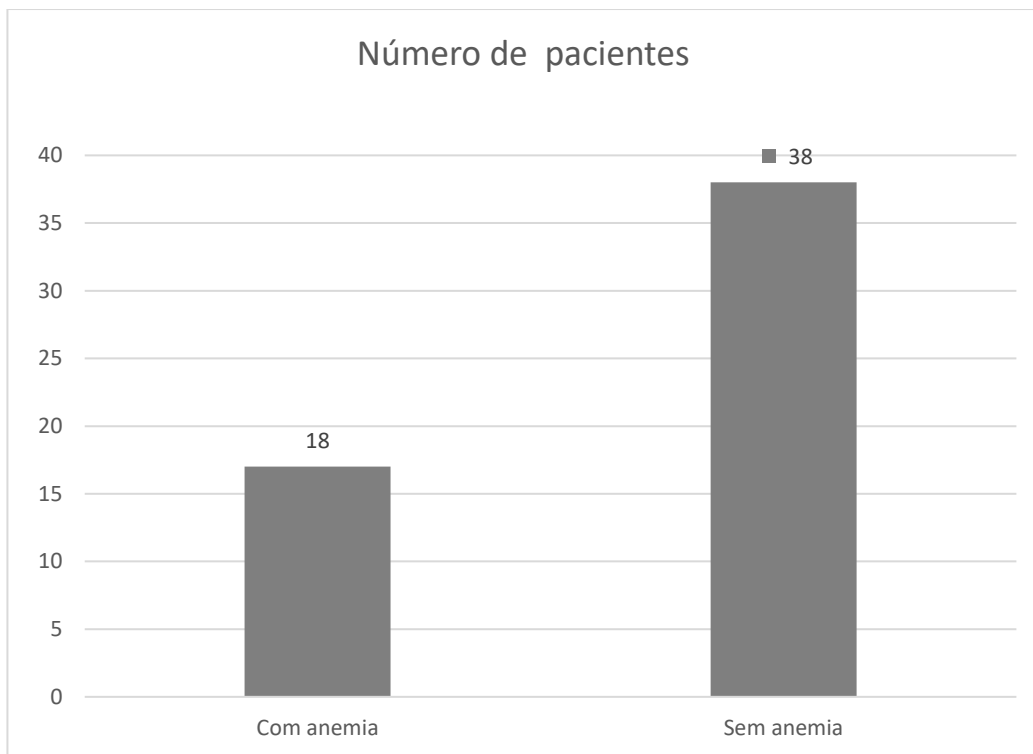
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa foi submetida à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, respeitando as normas para a realização de pesquisa em humanos de acordo com a resolução nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), sendo o certificado de apresentação e apreciação ética 58318022.6.0000.5606. Os pacientes foram apresentados ao termo de consentimento livre e esclarecido do estudo (anexo 2), foi assentido verbalmente pelos participantes.

6 RESULTADOS

A amostra desse estudo foi composta por 56 pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, internados no Hospital da Bahia. Desses pacientes, 18 (32,15%) possuíam anemia por deficiência de ferro e 38 (67,85%) não possuía tal condição.

Gráfico 1 – Comparação do número de pacientes com e sem anemia por deficiência de ferro. Salvador, Bahia, 2023.



As características clínicas e biológicas dos participantes estão expostos na tabela 1. De maneira geral, pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada foram, em sua maioria, mulheres (53,6%) e a média de idade foi de 76 anos. As condições clínicas analisadas mostraram que o número de pacientes com fibrilação atrial foi de 16, com doença renal crônica foi de 22 e com câncer atual foi de 6. No que diz respeito ao uso prévio de anticoagulante via oral, 13 pacientes se encaixaram nesse grupo. Em relação a terapia intra-hospitalar, 6 pacientes receberam reposição de ferro endovenoso e 20 pacientes receberam transfusão sanguínea. Quanto ao desfecho, o tempo médio de permanência hospitalar foi de 15 dias e o número de óbitos intra-hospitalares foi de 10 dias.

Tabela 1 – Perfil clínico e biológico da amostra analisada (n=56). Salvador, Bahia, 2023

Variáveis	Valores
Idade em anos (média ± DP)	76 ± 11
Sexo feminino n (%)	30 (56,6%)
Fibrilação atrial n (%)	16 (28,6%)
Doença Renal Crônica n (%)	22 (39,3%)
Câncer atual n (%)	6 (10,7%)
Uso prévio de anticoagulante oral n (%)	13 (23,2%)
Transfusão sanguínea n (%)	20 (35,7%)
Reposição de ferro endovenoso n (%)	6 (10,7%)
Óbito intra-hospitalar n (%)	10 (17,9%)
Tempo de internação em dias (média ± DP)	15 ± 14

As variáveis qualitativas foram descritas em número absoluto com porcentagem e as qualitativas, em médias ± desvio padrão ou medianas (intervalo interquartil-IIQ).

A média de idade dos pacientes internados que atenderam aos critérios de anemia por deficiência de ferro foi de 73 anos, sendo 11 mulheres e 7 homens. Os pacientes que não possuíam anemia por deficiência de ferro tinham uma média de idade de 77 anos e 18 eram no sexo masculino e 19 eram do sexo feminino. 35,7% (n= 20) dos pacientes realizou transfusão sanguínea, sendo 10,7% (n=6) a taxa de pacientes que realizou transfusão sanguínea e possui anemia por deficiência de ferro. Quanto à realização de reposição de ferro endovenoso nos pacientes com anemia por deficiência de ferro, a taxa foi de 10,7% (n=6) em relação ao total, não havendo nenhuma reposição em pacientes internados sem anemia por deficiência de ferro.

A presença de fibrilação atrial foi detectada em 28,6% (n=16) dos pacientes sendo que a taxa de pacientes com fibrilação atrial e que possuem anemia por deficiência de ferro é de 10,7% (n=6) em relação à amostra total, já os que não possuem anemia por deficiência de ferro, a taxa de pacientes em relação a população total é de 17,5% (n=10). Em relação ao uso de anticoagulante oral, a taxa de pacientes que atendia tanto ao critério de anemia quanto ao de fibrilação atrial foi de 8,9% (n=5) em comparação com a população total. A taxa de pacientes que possuía fibrilação atrial, realizava uso contínuo de anticoagulante oral, mas não possuíam deficiência ferro foi de 12,5% (n=7). Apenas 1 paciente sem fibrilação atrial e com anemia por deficiência de ferro fazia uso regular prévio dessa classe medicamentosa.

Quanto ao perfil de pacientes submetidos a transfusão sanguínea durante a internação, 6 pacientes possuíam anemia por deficiência de ferro e 14 pacientes não possuíam anemia por deficiência de ferro. A reposição endovenosa de ferro foi

realizada em 10,7% (n=6) dos pacientes internados, sendo que todos possuíam diagnóstico de anemia por deficiência de ferro.

A doença renal crônica foi diagnosticada previamente em 39,3% (n=22) dos pacientes, sendo que a taxa de pacientes que possuía concomitantemente anemia por deficiência de ferro e doença renal crônica é de 17,85% (n=10). A taxa daqueles que tinham doença renal crônica, mas não tinham anemia por deficiência de ferro foi de 21,42% (n=12). Quanto ao diagnóstico de câncer atual, 2 pacientes possuíam anemia por deficiência de ferro e 4 pacientes não possuíam tal condição.

Em relação ao tempo médio de internação, a média de tempo para os pacientes sem anemia por deficiência de ferro foi de 12 dias, enquanto para os pacientes com anemia por deficiência de ferro foi 20 dias. O número de óbitos hospitalares em pacientes com e sem anemia por deficiência de ferro foi igual, equivalente a 5,3% do total de pacientes internados para cada categoria de perfil anêmico.

Tabela 2 – Comparativo das variáveis do grupo amostral com (n=18) e sem (n=37) anemia por deficiência de ferro

Variável	Com anemia por deficiência de ferro (n=18)	Sem anemia por deficiência de ferro (n=38)	Valor de P
Idade em anos	73 ± 12	77 ± 10	0,097
Sexo			
Masculino	7 (38,8%)	18 (47,4%)	0,551
Feminino	11 (61,2%)	19 (52,6%)	0,436
Terapia			
Transfusão sanguínea	6 (33,3%)	14 (36,8%)	0,798
Ferro endovenoso	6 (33,3%)	0	0,0001
Fibrilação atrial	6 (33,3%)	10 (26,3%)	0,587
Uso de anticoagulante oral	6 (33,3%)	7 (18,4%)	0,217
Com fibrilação atrial	5 (27,7%)	7 (18,4%)	0,425
Sem fibrilação atrial	1(5,5%)	0	0,143
Doença renal crônica	10 (55,5%)	12 (31,5%)	0,086
Câncer atual	2 (11,1%)	4 (10,5%)	0,947
Desfecho intra-hospitalar			
Dias de internação	20 ± 20	12 ± 7	0,133
Óbito hospitalar	3 (16,6%)	3 (7,8%)	0,321

As variáveis qualitativas foram descritas em número absoluto com porcentagem e as quantitativas, em médias ± desvio padrão ou medianas (intervalo interquartil-IIQ).

7 DISCUSSÃO

No presente estudo, a partir da análise de prontuários eletrônicos, foi possível observar a frequência de anemia por deficiência de ferro em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada, que foi de 30,35%. O estudo OFICSel foi um estudo multicêntrico que comparou o diagnóstico e tratamento da deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca. Aqueles que possuíam fração de ejeção preservada correspondiam a 21% dos pacientes com insuficiência cardíaca diagnosticados com deficiência de ferro. Os critérios diagnósticos para anemia foram laboratoriais, sendo a ferritina menor que 300 µg/L e a saturação de transferrina <20%³⁰. Um estudo americano, com um tamanho amostral menor, sem distinção de fração e ejeção, mostrou que a prevalência de anemia por deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca foi de 47,45%³¹. Beale et al encontraram uma prevalência de deficiência de ferro equivalente a 59% dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, englobando tanto a análise de pacientes clínicos quanto a de pacientes hospitalizados³². Ainda para pacientes com fração de ejeção preservada, com uma amostra de 1189 pacientes, Martens et al. obtiveram uma frequência de anemia por deficiência de ferro equivalente a 25% do total da população analisada³². É importante destacar que estudos sugerem que a prevalência por deficiência de ferro seja 50% maior em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada do que em pacientes com fração de ejeção reduzida³³. Ainda, correlacionando a insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada com a anemia por deficiência de ferro, Dalen et al encontraram uma taxa 26,2% em relação a amostra total do estudo³⁴. Dessa forma, existe uma relação significativa dos pacientes internados com fração de ejeção preservada e anemia por deficiência de ferro.

Em relação a reposição endovenosa de ferro no vigente estudo, o número de pacientes submetidos a tal terapia foi muito baixo quando comparada com a necessidade da reposição desse nutriente. Em um estudo, realizou a reposição de ferro em 46% dos pacientes diagnosticados com anemia por deficiência de ferro, sendo que 76% dessa terapia foi administrada por via endovenosa³⁰. Quanto a eficácia, o estudo FAIR HF demonstrou, através de um ensaio clínico, uma melhora substancial na qualidade de vida dos pacientes que receberam ferro endovenoso,

independentemente de terem ou não anemia por deficiência de ferro, embora possuísem saturação de transferrina <20% e ferritina <100 mg/l³⁵. É possível detectar uma melhora da capacidade funcional dos pacientes, após a reposição endovenosa de ferro, por conta do volume de oxigênio consumido em picos de tolerância a exercícios, embora não tenha tido diferença na classificação de NYHA relacionada com a insuficiência de ferro³². No entanto, ainda é difícil determinar se existe um impacto da reposição venosa de ferro na taxa de óbito e na hospitalização desses pacientes, embora tal melhora da capacidade funcional seja preferível nesses pacientes, principalmente quando se trata da população idosa³². Ainda, em um estudo multicêntrico, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em pacientes com fração de ejeção preservada, houve uma comparação entre reposição de ferro oral e venoso, sendo que a terapia endovenosa obteve sucesso em aumentar a capacidade aeróbica desses pacientes, diferentemente da terapia oral³⁶. Já em um estudo brasileiro realizado em pacientes de clínicas hospitalares, independentemente de fração de ejeção, a reposição de ferro endovenosa foi capaz de alterar a classe funcional NYHA desses pacientes, embora tenha sido em um período de 90 dias³⁷. Por conta disso, é importante que haja uma reavaliação da necessidade da reposição de ferro em pacientes hospitalizados com fração de ejeção preservada e que ocorra uma comparação dos desfechos hospitalares desses pacientes.

O uso de anticoagulante oral está associado com o tratamento da fibrilação atrial e, por esta ser uma condição previamente analisada, existe a hipótese de que a anemia por deficiência de ferro esteja diretamente ligada ao uso dessa classe terapêutica pelos pacientes com insuficiência cardíaca⁵. Um estudo europeu demonstrou que 13% dos pacientes com anemia por deficiência de ferro e insuficiência cardíaca realizaram uso de anticoagulantes orais, embora não tenha sido descrito o motivo do uso ou a separação de tais pacientes em grupo relacionado a fração de ejeção³⁰. Outro estudo realizado em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca e deficiência de ferro constatou que 67,7% desses pacientes realizavam uso de anticoagulante oral³⁷. Embora haja resultados discrepantes entre os estudos avaliados, essa é uma relação possível, mas talvez não seja a principal causa de anemia por deficiência de ferro, uma vez que, no presente estudo, 1/3 dos pacientes com anemia por deficiência de ferro faziam uso de anticoagulante oral.

A frequência de fibrilação atrial na população estudada nessa pesquisa foi mais baixa do que o esperado, quando comparado com resultados de estudos semelhantes. No entanto, é possível perceber que existe uma variabilidade de resultados na literatura. Um estudo mostrou que 25% da amostra estudada era composta por pacientes que possuíam fibrilação atrial, apesar de não especificar a fração de ejeção dos pacientes que apresentavam tal condição³⁰. Em uma coorte realizada na Bélgica, dos 637 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e anemia por deficiência de ferro, 43% (271), também possuíam fibrilação atrial³³. López-Villella et al, de forma retrospectiva, puderam determinar que 21,3% dos pacientes com anemia por deficiência de ferro e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada também possuíam fibrilação atrial³⁷. Já Palau et al, em um estudo multicêntrico realizado com pacientes com insuficiência cardíaca, 48,7%, além da deficiência de ferro, foram previamente diagnosticados com fibrilação atrial³⁸. De forma semelhante, um estudo retrospectivo recente, realizado com pacientes com fração de ejeção preservada e anemia, 55,3% foram diagnosticados com fibrilação atrial³⁹.

Pacientes com doença renal crônica representam mais de 50% das pessoas com anemia por deficiência de ferro na população estudada. Apesar de também haver grande discrepância entre os resultados obtidos na literatura atual, numa coorte retrospectiva, dos pacientes que possuíam fração de ejeção preservada e deficiência por anemia de ferro, 70,3% possuía doença renal crônica³⁴. Paralelamente, uma coorte retrospectiva que analisou uma população semelhante, trouxe como resultados a taxa de 41,5% de pacientes analisados com essa condição³⁹. Por outro lado, um estudo realizado na França permitiu observar uma frequência muito baixa de doença renal nesses pacientes, sendo apenas 2,4% a taxa de pacientes que apresentou insuficiência cardíaca e anemia por deficiência de ferro³⁰.

A taxa de óbito dos pacientes avaliados no presente estudo foi relativamente elevada, dado esperado uma vez que a deficiência de ferro na insuficiência cardíaca afeta diretamente o desfecho clínico do paciente internado^{1,2,26,27}. Grote et al descreveram em um estudo coorte que a deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca está relacionada com um pior prognóstico, relacionado de forma significativa com o número de óbito nos pacientes analisados⁴⁰. Martens et al., através de um estudo observacional, relacionaram a ocorrência de anemia por deficiência de

ferro em pacientes com fração de ejeção preservada e a ocorrência de óbito dessa população, sendo 15% a taxa de pacientes que se encaixavam nesse grupo³³. Paralelamente, outro estudo observacional demonstrou que apenas 2,6% dos pacientes internados tiveram óbito intra-hospitalar, sendo mantidos os critérios de fração preservada e deficiência de ferro³⁴. Uma pesquisa realizada com pacientes com essas mesmas características clínicas comparou a mortalidade em pacientes que receberam tratamento para deficiência de ferro e os que não receberam, o que resultou em uma diferença de 9% da ocorrência de óbito entre esses grupos, sendo a taxa de mortalidade maior nos pacientes que não receberam o tratamento para deficiência de ferro e a taxa de mortalidade total desses pacientes foi de 19,4%³⁷. Por fim, Aizpurua et al. trouxeram uma diferença significativa entre os desfechos intra-hospitalares de pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada com e sem anemia por deficiência de ferro. Nesse estudo realizado não houve diferença significativa entre a taxa de óbito entre os pacientes com e sem anemia por deficiência de ferro. No entanto, quando se trata do tempo de internação, o número de dias internados para pacientes com anemia por deficiência de ferro tende a ser significativamente maior quando comparado aos pacientes sem anemia por deficiência de ferro.

Esse trabalho foi realizado com um número relativamente pequeno de pacientes, sendo essa uma limitação importante do estudo. Além disso, muitos pacientes foram excluídos da pesquisa por conta da impossibilidade de realizar os exames para detectar o perfil de ferro, mesmo com anemia não explicada. Por fim, o período de análise poderia ter sido maior, para permitir a análise de outras variáveis importantes para o estudo, como a repetição de internações desses pacientes.

8 CONCLUSÃO

Assim sendo, associando análises na literatura com os resultados obtidos nesse estudo, é possível perceber que existe uma frequência significativa de pacientes internados com insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada e anemia por deficiência de ferro.

REFERÊNCIAS

1. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Fail*.
2. Chien SC, Lo CI, Lin CF, Sung KT, Tsai JP, Huang WH, Yun CH, Hung TC, Lin JL, Liu CY, Hou CJY, Tsai IH, Su CH, Yeh HI, Hung CL. Malnutrition in acute heart failure with preserved ejection fraction: clinical correlates and prognostic implications. *ESC Heart Fail* 2019
3. Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases.
4. Paolillo S, Scardovi AB, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol*. 2020
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, 2020.
6. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, Fernandes-Silva MM, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021.
7. McDonagh TA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology

(ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021

8. Amgalan D, Kitsis RN. A mouse model for the most common form of heart failure. *Nature* 2019

9. Clark KAA, Velazquez EJ. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Time for a Reset. *JAMA*. 2020

10. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective.

11. Fukuta H, Hagiwara H, Kamiya T. Iron therapy in iron-deficiency patients with heart failure with preserved ejection fraction: A protocol for meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021

12. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018

13. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*.

14. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, Slama M, Massy Z. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008

15. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, Colafranceschi AS, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq. Bras. Cardiol*. 2018;111(3):436-59.

16. Da Silva V. Análise das internações hospitalares e taxa de mortalidade por insuficiência cardíaca no Brasil: estudo longitudinal. Santa Cruz – Rio Grande do Norte, Brasil.
17. Minotti JR, Christoph I, Oka R, Weiner MW, Wells L, Massie BM. Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure. Relationship to systemic exercise performance. *J Clin Invest.* 1991
18. Soares DJ et al. Qualidade de vida de portadores de insuficiência cardíaca. *Acta paul. enferm.* 2008
19. Rajalakshmi Santhanakrishnan, MBBS, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa. Volume 133, American Heart Association. 2016
20. Serrano Junior CV, Fenelon G, Soeiro AM, Nicolau JC, Piegas LS, Montenegro ST, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3 Supl.3):1-93.
21. Barretto ACP. Insuficiência cardíaca descompensada. Ed Phoenix, 1ª edição, 2007:7-26,93-120.
22. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation.* 2018
23. Gil V, Ferreira J. Anemia e deficiência de ferro na insuficiência cardíaca. 2013.

24. 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, PHDb,^c
25. Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J.* 2006;151(2):457-62
26. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. 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
27. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiiffner D, Hess OM, Mohacsi P (2002) The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 86:115–121
28. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006
29. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011
30. Pezel T, Audureau E, Mansourati J, et al. Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency in Heart Failure: OFICSel study by the French Heart Failure Working Group. *ESC Heart Fail.* 2021
31. Chobufo MD, Rahman E, Gayam V, et al. Prevalence and association of iron deficiency with anemia among patients with heart failure in the USA: NHANES 2017-2018. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021
32. Beale AL, Warren JL, Roberts N, et al. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2019

33. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol.* 2018
34. van Dalen DH, Kragten JA, Emans ME, et al. Acute heart failure and iron deficiency: a prospective, multicentre, observational study. *ESC Heart Fail.* 2022
35. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. FAIR-HF trial investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009
36. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, et al.: IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol.* 2013
37. López-Vilella R, Donoso Trenado V, Jover Pastor P, Sánchez-Lázaro I, Martínez Dolz L, Almenar Bonet L. Why Iron Deficiency in Acute Heart Failure Should Be Treated: A Real-World Clinical Practice Study. *Life (Basel).* 2022
38. Palau P, Llàcer P, Domínguez E, et al. Iron deficiency and short-term adverse events in patients with decompensated heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2021
39. Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, et al. Iron deficiency impacts prognosis but less exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021
40. Grote Beverborg N, Haye H, van der Wal HH, IJsbrand T, Klip IT, Stefan D et al. Differences in clinical profile and outcomes of low iron storage vs defective iron utilization in patients with heart failure: results from the DEFINE-HF and BIOSTAT-CHF studies. *JAMA Cardiol.* 2019

ANEXOS

Questionário

Iniciais do paciente/ paciente número:

1. Idade: _____ anos
2. Sexo
 Masculino Feminino
3. Qual a classificação de Killip?
 I II III IV
4. Tempo de permanência hospitalar: _____ dias
5. Fração de ejeção do ecocardiograma (últimos 6 meses): _____
%
6. Diagnóstico de fibrilação atrial
 Sim Não
7. Confirmação do uso de anticoagulante oral
 Sim Não
8. Anticoagulante oral
 Anticoagulante Oral Direto – DOAC
 Antagonista da vitamina K – AVK

9. Doença Renal Crônica

Sim Não

10. Valor de hemoglobina: _____ g/dl

11. Valor de ferritina: _____ ng/ml

12. Saturação da transferrina: _____ %

13. Houve óbito intra-hospitalar?

Sim Não

14. Fez transfusão sanguínea?

Sim Não

15. Fez reposição de ferro endovenoso?

Sim Não
