

DEFICIÊNCIA DE FERRO INTRAMIOCÁRDICO
AVALIADO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
CARDÍACA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Dissertação de Mestrado

Guilherme Augusto Reissig Pereira

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

Deficiência de ferro intramiocárdico avaliado por ressonância magnética cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Autor: Guilherme Augusto Reissig Pereira

Orientador: Luis Beck da Silva Neto

Co-Orientador: Murilo Foppa

Dissertação submetida como requisito para obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre

2020

Agradeço aos orientadores Professor Luis Beck e Professor Murilo pelo conhecimento compartilhado comigo, por guiar o processo de construção e execução do projeto, pela paciência ao responder os questionamentos e por estarem disponíveis sempre que foi necessário.

Agradeço minha esposa Karine por ser uma amiga e incentivadora desse desafio, além de ser uma pesquisadora com grande conhecimento científico a quem eu admiro tanto. Foi muito importante em me auxiliar com algumas dúvidas durante a confecção da dissertação.

Agradeço minha família e amigos próximos. Por último, um obrigado especial a minha querida avó dona Hilma que nos deixou há algumas semanas. Ficará na minha memória seu sorriso leve e a capacidade de reunir as pessoas à sua volta.

É preciso força pra sonhar e perceber que a estrada vai além do que se vê.

Marcelo Camelo

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	6
RESUMO.....	7
1.INTRODUÇÃO.....	9
2.REVISÃO DA LITERATURA.....	11
3.JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	24
4.REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	26
5.ARTIGO.....	31
6.CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP = adenosina trifosfato

BNP= brain natriuretic peptide (peptídeo natriurético cerebral)

DF = deficiência de ferro

DRC = doença renal crônica

ECR = ensaio clínico randomizado

EV = endovenoso

FE = fração de ejeção

IC = insuficiência cardíaca

ICFER = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

MACE = major adverse cardiovascular events (eventos cardiovasculares adversos maiores)

Min = minuto

NYHA FC = New York Heart Association Functional Classification

RMC = ressonância magnética cardíaca

r = coeficiente de correlação

T2* = T2 Estrela

TfR1 = receptor de transferrina tipo 1

VO2 = consume de oxigênio

Resumo

Quadro Teórico. A ferropenia tem sido alvo terapêutico em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). A reposição de ferro por via endovenosa parece ter efeito funcional sobre a eficiência muscular. Não é sabido se a deficiência de ferro intramiocárdico está correlacionada com ferropenia.

Objetivos. Avaliar a correlação da sequência T2* na ressonância magnética cardíaca (RMC) com marcadores séricos do ferro em pacientes com insuficiência cardíaca.

Métodos. Este estudo transversal incluiu pacientes ≥ 18 anos com insuficiência cardíaca, $FE \leq 50\%$ e RMC. Coeficiente de correlação de Pearson e Teste t para amostras independentes foram realizados.

Resultados. Foram analisados 47 pacientes. O valor médio T2* e a FEVE na RMC foram de $36,5 \pm 6,6$ ms e $30,7 \pm 12\%$, respectivamente. A principal etiologia foi não isquêmica (76,6%). Deficiência de ferro ocorreu em 40,4%. Não houve correlação entre T2* e saturação de transferrina ($r = -0,063$, $P = 0,678$), ferritina ($r = -0,164$, $P = 0,272$) e ferro ($r = 0,099$, $P = 0,512$). A idade ($r = -0,330$; $P = 0,024$) e a frequência cardíaca em repouso ($r = -0,427$; $P = 0,003$) foram correlacionadas.

Conclusão. A sequência T2* na RMC não teve correlação com a saturação da transferrina, ferritina ou ferro sérico.

Palavras chave: Deficiência de ferro; Saturação de transferrina; Insuficiência cardíaca sistólica; Ressonância magnética; Sequência T2*

ABSTRACT

Background. The iron deficiency has been a therapeutic target in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). The iron endovenous treatment appear to have functional effect in muscle efficiency. It remains unknown if intramyocardial iron lack is correlated with iron deficiency.

Objectives. Assess the correlation of T2* sequence in cardiac magnetic resonance (CMR) with blood tests for iron metabolism in patients with heart failure (HF).

Methods. This cross-sectional study included patients ≥ 18 years with symptomatic HF, left ventricular ejection fraction $\leq 50\%$ and that had a CMR. Pearson correlation coefficient and Independent Samples t-Test were performed. **Results.** A total of 47 patients were analyzed. The mean T2* value and LVEF in CMR were $36,5 \pm 6,6$ ms and $30,7 \pm 12\%$ respectively. The main etiology's HF was non-ischemic (76,6%). The diagnosis of iron deficiency was done in 40,4%. No significant correlation was found between T2* and transferrin saturation ($r = -0,063$, $P = 0,678$), ferritin ($r = -0,164$, $P = 0,272$) and iron ($r = 0,099$, $P = 0,512$). The age was negatively correlated ($r = -0,330$; $P = 0,024$) and heart rate at rest ($r = -0,427$; $P = 0,003$) too. **Conclusion.** The T2* sequence in CMR had no correlation with transferrin saturation, ferritin or serum iron.

Keywords: Iron deficiency; Transferrin saturation; Systolic heart failure; Magnetic resonance imaging; T2* sequence

INTRODUÇÃO

A Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares, ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. Tal síndrome pode ser causada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, que resultam da redução no débito cardíaco e ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço (1).

A IC tem sido apontada como um tema de saúde pública devido sua alta prevalência, morbidade, mortalidade e custos. Segundo dados dos Estados Unidos da América de 2012, a prevalência de IC na população foi de 2,4%, ocorrendo aumento com avançar da idade, chegando a 12% em pessoas acima de 80 anos. Há projeções de a prevalência aumentar 46% entre 2012 e 2030, resultando em mais de 8 milhões de adultos com IC (1 em cada 33 norte-americanos). Além de muito prevalente, a mortalidade permanece alta, 50% dos pacientes diagnosticados com IC estarão mortos dentro de um período de 5 anos (2). Espera-se que os custos diretos no tratamento da IC em 2030 em comparação com 2012 aumentarão de 21 para 53 bilhões de dólares (3).

A anemia é uma doença muito comum na IC (4). Define-se como a concentração de hemoglobina < 13,0g/dl em homens e < 12,0 g/dl em mulheres (5). Em 2010 uma pesquisa mundial revelou que a anemia afetava um terço da população mundial, sendo que 50% dos pacientes tinham a deficiência de ferro (DF) como causa da anemia (6,7). A DF também é uma importante comorbidade na IC, estando presente em metade dos pacientes (8,9), não estando restrita apenas aos anêmicos, visto que a DF está presente em 46% dos pacientes não anêmicos com IC estáveis (10).

Em pesquisa com humanos com Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) que foram submetidos a transplante cardíaco, foi realizada análise do ferro intramiocárdico, apresentando diminuição quando comparado com os corações (saudáveis) selecionados para o transplante, sugerindo que a deficiência de ferro intramiocárdico pode ter um papel na patogênese e progressão da IC (11). Entretanto, o impacto clínico da DF intramiocárdico ainda não foi esclarecido, principalmente devido à falta de uma técnica não invasiva, amplamente disponível e confiável para quantificar o déficit de ferro intramiocárdico (12).

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é uma ferramenta valiosa para avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca e vem apresentando impacto no diagnóstico, manejo clínico e na tomada de decisão. Através da sua habilidade para caracterizar o miocárdio utilizando múltiplos parâmetros de imagens diferentes, a RMC fornece informações a respeito da etiologia de IC, assim como seu prognóstico (13). Foi desenvolvida a técnica da sequência T2* (T2 estrela) dentro da RMC, sendo demonstrado que valores < 20 ms estão associados à sobrecarga de ferro e disfunção ventricular (14).

Em um editorial assinado por McMurray e Ponikowski, os autores levantam a possibilidade de adotar novas técnicas para diagnóstico de DF como por exemplo a RMC, ao invés de submeter o paciente a um procedimento invasivo como a biópsia (15). O papel do uso da RMC para avaliar a deficiência de ferro intramiocárdico permanece pouco compreendido, sendo levantada a questão se a ferramenta T2* poderia ser útil nesta avaliação.

REVISÃO DA LITERATURA

O Ferro é um micronutriente metabolicamente ativo com características bioquímicas únicas. Encontra-se em dois estados oxidativos: ferroso (Fe^{2+}), encontrado no meio intracelular; e, férrico (Fe^{3+}), encontrado no meio extracelular (16).

O consumo médio de ferro é 10–20 mg/dia, mas apenas 10–20% do ferro da dieta é normalmente absorvido utilizando sistemas de transporte específicos, principalmente através dos enterócitos duodenais. Em circunstâncias normais, o ferro é perdido através da descamação das células do trato gastrointestinal e sangramentos (ex.: menstruação). Maior parte do ferro necessário para eritropoiese, aproximadamente 20-25mg é derivado da reciclagem de ferro dos eritrócitos senescentes feita através da fagocitose dos macrófagos do sistema reticuloendotelial. Já o ferro ligado à transferrina está em proporção muito menor, em torno de 3mg (16,17).

A maior parte do ferro é distribuído na hemoglobina das hemácias (65%). Aproximadamente 10% é encontrado em fibras musculares (na mioglobina). O restante é armazenado no fígado, macrófagos do sistema reticuloendotelial e medula óssea (18).

Dentro da homeostase do ferro, há duas formas de tráfego do elemento, uma relacionada com absorção de ferro e transporte para os tecidos em todo organismo (metabolismo sistêmico), o outra relacionada ao transporte de ferro no nível intracelular (metabolismo intracelular) (16).

O metabolismo sistêmico do ferro é controlado por mecanismos envolvendo hepcidina e seu receptor (ferroportina). A hepcidina, um peptídeo hormonal sintetizado

principalmente pelos hepatócitos, é considerado o principal regulador do metabolismo do ferro (17). A hepcidina tem ação central através da sua influência sobre a ferroportina, um canal transmembrana de ferro localizado na superfície de hepatócitos, enterócitos e macrófagos. A ferroportina é fundamental para o transporte do ferro de dentro das células para o plasma, logo a hepcidina induz a internalização e degradação da ferroportina, conseqüentemente bloqueia a absorção intestinal de ferro e desvia ferro da circulação para o sistema reticuloendotelial. A síntese de hepcidina é regulada com objetivo de otimizar e sincronizar o metabolismo do ferro, reagindo às mudanças de demanda de ferro no organismo (16,17).

O ferro armazenado está no fígado, medula óssea e baço em uma proteína não tóxica chamada ferritina, considerada a principal proteína de reserva de ferro. Em situações de sobrecarga de ferro ou inflamação, ocorre aumento da ferritina tecidual. Entretanto, as funções precisas da ferritina no meio intracelular e extracelular e a fonte da ferritina circulante ainda permanecem pouco compreendidas (16).

Há dois tipos de ferropenia. A DF absoluta reflete as reservas de ferro depletadas, seguidamente com homeostase do ferro e eritropoiese intactas. As causas mais comuns são: dieta pobre em ferro, pior absorção gastrintestinal e perdas de sangue pelo trato gastrintestinal ou menorragia. A DF funcional reflete o suprimento de ferro inadequado para atender a demanda apesar das reservas de ferro normais ou abundantes, devido o ferro estar preso dentro das células do sistema retículo endotelial e estar indisponível para o metabolismo celular. Acredita-se ser causado principalmente por ativação pró-inflamatória com produção aumentada de hepcidina (16).

O ferro tem um papel fundamental no transporte de oxigênio através da hemoglobina, armazenamento de oxigênio por parte da mioglobina (células muscular

esquelética e cardíaca), age como componente das enzimas envolvidas na oxidação (fosforilação oxidativa e geração de energia) e nas proteínas da cadeia respiratória das mitocôndrias. Também age na síntese e degradação de proteínas, lipídeos e ácidos ribonucleicos (12,16).

O ferro constitui cofatores e proteínas como a proteína ferro enxofre (Fe-S) e Heme, sintetizados pela mitocôndria e necessários para o funcionamento adequado desta organela. As mitocôndrias são abundantes nos cardiomiócitos para suprimento de energia da contração muscular de repetição. A disfunção mitocondrial leva ao aumento das formas reativas de oxigênio e à produção insuficiente de ATP (adenosina trifosfato). Logo, a mitofagia (remoção de mitocôndrias) é um fenômeno importante para funcionamento normal do cardiomiócitos (19).

Células com alto potencial de mitose (neoplásicas, hematopoiéticas, imunológicas) e alta demanda energética (hepatócitos, adipócitos, células renais, células musculares esqueléticas e cardíacas) são particularmente sensíveis à diminuição das reservas de ferro e utilização anormal do elemento no organismo. A geração insuficiente e utilização anormal de ferro no miocárdio e músculo esquelético contribuem para fisiopatologia da insuficiência cardíaca (16,18).

O ferro circulante é ligado à transferrina, uma proteína transportadora que entrega ferro para células alvo, principalmente células eritróides, mas também hepatócitos e células imunológicas. A transferrina age como um reservatório de ferro solúvel e neutraliza o radical livre do ferro. O ferro ligado à transferrina penetra nas células utilizando o receptor de transferrina tipo 1 (TfR1) via endocitose (18). Em um modelo animal onde foi realizado o knockout do gene que expressa o TfR1, os ratos morreram rapidamente após nascimento devido cardiomiopatia dilatada, a menos que doses elevadas de ferro endovenoso (EV) fossem administradas logo após nascimento.

Além do aumento das dimensões do coração, os animais com knockout apresentavam deficiência de ferro intramiocárdico, falha na respiração mitocondrial e mitofagia inefetiva (19).

Em estudo feito com duas linhagens de células de ratos, uma delas de músculo cardíaco e outra de músculo esquelético, foi acrescentado deferoxamina (substância quelante de ferro), levando à diminuição do ferro intracelular. Isso levou à menor viabilidade das células e diminuição da expressão de genes relacionados ao metabolismo do ferro. Também foi demonstrado que as células que receberam estímulo para aumento do ferro intracelular (através da adição de citrato férrico de amônio) tiveram maior viabilidade do que as deficientes, porém menor viabilidade do que os controles, estes sem deficiência e sem excesso de ferro (20).

Em outro estudo com ratos submetidos à dieta deficiente em ferro durante 12 semanas comparado com controles, os deficientes em ferro apresentaram coração de peso e tamanho maior. O exame através de microscopia demonstrou desorganização estrutural dos sarcômeros e mitocôndrias aberrantes no tecido miocárdico (21).

Em estudo com humanos (n=91) submetidos a transplante cardíaco, coletou-se amostras de material dos corações doentes, sendo comparados com corações saudáveis de doadores (n=38), sendo encontrado redução acentuada das enzimas da respiração mitocondrial e do ciclo do ácido cítrico (Ciclo de Krebs) nos pacientes com IC. Essas alterações não eram influenciadas pela etiologia da IC ou comorbidades, indicando que a disfunção mitocondrial representa um resultado final para vários tipos de injúria miocárdica. Analisou-se os níveis de ferro nas amostras, os pacientes com IC e deficiência de ferro (DF) intramiocárdico apresentaram resultado semelhante das enzimas da respiração mitocondrial quando comparados com IC sem DF intramiocárdico. Já em relação às outras enzimas, IC e DF tiveram menor atividade

das enzimas do ciclo do ácido cítrico (aconitase e citrato sintase com redução em 26% e 15% respectivamente; ambas $p < 0,05$) e menor expressão das enzimas envolvidas com eliminações das formas reativas de oxigênio (catalase, glutathione peroxidase e superóxido dismutase com redução em 23%, 21% e 20% respectivamente; todos $p < 0,05$), sugerindo que a deficiência de ferro intramiocárdico pode contribuir para o estresse oxidativo local e conseqüente dano miocárdico (22).

Quando analisamos o papel do ferro na célula muscular esquelética, na ferropenia, esta passa a gerar energia predominantemente através da glicólise em detrimento à fosforilação oxidativa nas mitocôndrias, ou seja, quando há falta do substrato (ferro), a célula passa a limitar a respiração mitocondrial. Nota-se também alterações mitocondriais, havendo diminuição do número e tamanho, assim como diminuição da densidade de suas cristas (23). Essas alterações na rota energética e modificações estruturais das mitocôndrias pode levar à diminuição da capacidade de exercício aeróbico e resistência em pacientes com IC (16).

Não apenas a DF causa a IC, como também a IC parece ser capaz de induzir DF, logo a teoria de um ciclo vicioso pode ser formulada (9). As explicações para o surgimento da deficiência de ferro podem ser devido à baixa captação de ferro devido desnutrição e sobrecarga de volume; sangramentos associados com uso de antiplaquetários e anticoagulantes e desordem na utilização e armazenamento do ferro devido ao estado inflamatório da IC (24,25).

Pacientes com estados inflamatórios crônicos como IC, doença renal crônica (DRC), câncer e doença inflamatória intestinal apresentam maior risco de desenvolver DF (8). Pacientes com IC apresentam aumento na produção de hepcidina no fígado, como já visto, que compromete a absorção de ferro do trato gastrintestinal e a

mobilização de ferro proveniente dos estoques de ferro incluindo o sistema reticuloendotelial (16,25,26).

A distinção da anemia com deficiência de ferro de anemia da doença crônica (deficiência relativa de ferro) é notoriamente difícil. Na ausência de inflamação, níveis séricos de ferritina $< 30\text{ng/ml}$ indicam deficiência de ferro (27). Em trabalho com pacientes com IC avançada e anemia, foi medido o conteúdo de ferro na biópsia de medula óssea; 73% tinham reservas de ferro reduzidas, sendo que a média de ferritina foi 75 ng/ml nos deficientes e 211 ng/ml nos sem deficiência. Na IC a ferritina pode estar aumentada ou com nível normal, mesmo em situações como a DF. Logo, o uso de marcadores bioquímicos e pontos de corte convencionais derivados de coortes não-inflamatórias para identificar DF na IC é questionável (28).

Convencionou-se a deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida da seguinte forma: absoluta, quando ferritina $< 100\text{mg/l}$; e funcional, quando ferritina $100\text{-}299$ + saturação de transferrina $< 20\%$ (29–31).

Existem estudos onde se buscou o tratamento da DF. O estudo FERRIC foi um ensaio clínico randomizado aberto realizado no Reino Unido e Polônia com 35 pacientes com ICFER New York Heart Association (NYHA) Functional Classification (FC) II ou III ($\text{FE} \leq 45\%$) e DF, sendo comparado o Sacarato de hidróxido férrico injetável com placebo. Foi avaliado a variação do pico de consumo máximo de oxigênio (peak Vo_2) com 18 semanas em relação ao basal, não sendo encontrada diferença entre os braços de tratamento ($p=0,08$). O estudo FERRIC apresenta algumas limitações como o fato de não ter sido cegado, assim como a ausência de placebo no Reino Unido (32). Em outro ECR duplo-cego placebo controlado em pacientes com ICFER, anemia e doença renal crônica, os pacientes que receberam

tratamento endovenoso (EV) com sacarato de hidróxido férrico tiveram diminuição dos diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo e melhora da fração de ejeção (33).

Além do ferro parenteral, também foi testado o uso de ferro oral em pacientes com ICFER e DF. O IRON (34), ensaio clínico randomizado (ECR) duplo-cego placebo-controlado, realizado no Brasil, foi o primeiro a comparar uso de ferro EV (sacarato de hidróxido férrico), ferro oral e placebo, onde o desfecho primário foi a variação do VO₂ de pico através de teste ergoespirométrico. Houve um aumento de 3.5 ml/kg/min no grupo do ferro EV, com uma diferença de 4,36 ml/Kg/min em relação grupo que recebeu oral, sem alcançar diferença estatística. Não houve aumento no VO₂ de pico no grupo que recebeu ferro por via oral. Em outro ECR maior, o IRONOUT, foi novamente comparado apenas o uso de ferro oral com placebo. Neste estudo não houve participação do ferro EV. O desfecho primário foi o mesmo e não houve diferença significativa entre os grupos (+23 mL/min vs -2 mL/min; diferença, 21 mL/min [IC95%, -34 to +76 mL/min]; p = 0,46) (35). Levando a corroborar que o ferro por via oral não traz benefício clínico em pacientes com ICFER e DF.

Em 2009 foi publicado o estudo FAIR-HF, ECR duplo-cego placebo-controlado, multicêntrico, considerado o maior já realizado comparando reposição de carboximaltose férrica (tipo de ferro parenteral) com placebo. Incluiu 459 pacientes com FE≤40% e NYHA II ou FE≤45% e NYHA III que apresentassem DF (Ferritina < 100 µg/l ou 100-299 µg/l + Saturação Transferrina <20%). Os desfechos primários de interesse eram a classe funcional de IC NYHA e o Patient Global Assessment (PGA) com 24 semanas. O PGA é uma ferramenta onde o próprio paciente dá notas sobre severidade e evolução da sua doença. No braço carboximaltose férrica, 47% apresentavam classe funcional NYHA I ou II após 24 semanas, comparado com 30%

dos que receberam placebo (OR para melhora=2.40; IC 95%, 1.55-3.71; $p<0.001$). O PGA na semana 24 foi melhor no grupo intervenção, 50% relataram estar moderadamente ou muito melhor, comparado com 28% no grupo placebo (OR 2.51; IC 95%, 1.75-3.61; $p<0.001$). Também foi encontrado melhora no desempenho no Teste da caminhada de 6 minutos. Resultados foram semelhantes em pacientes com anemia e sem anemia, reforçando a ideia de que a deficiência de ferro é um alvo terapêutico independente válido (36).

O estudo CONFIRM-HF foi outro ECR multicêntrico, realizado em 9 países da Europa com 304 pacientes ambulatoriais, tendo maior seguimento (52 semanas) do que o FAIR-HF. De forma semelhante, comparou-se a carboximaltose férrica EV com placebo. O desfecho primário foi a mudança do Teste de caminhada de 6 minutos da semana 24 em relação ao basal, o qual apresentou uma diferença de 33 metros \pm 11 metros em favor do grupo que recebeu a carboximaltose, sendo mantido até o final do seguimento com 52 semanas. O efeito foi encontrado tanto nos anêmicos como não-anêmicos (37). Essa diferença excedendo 30 metros nos últimos 6 meses do estudo é robusta e clinicamente significativa, visto que em estudos de intervenção prévios, benefícios de tal magnitude foram apenas vistos com ressincronização cardíaca após revisão sistemática (38). Outros resultados encontrados com a carboximaltose foram menor risco de hospitalização por IC descompensada (HR 0.39; IC95%, 0.19–0.82; $p=0,009$) e redução do desfecho composto de hospitalização por IC mais morte (HR 0.53; IC95%, 0.30–0.95; $p=0,03$). Quando analisados isoladamente, não houve diferença nos desfechos de morte por qualquer causa (HR 0.89; IC95%, 0.41-1.93; $p=0,77$) ou morte cardiovascular (HR 0.96; IC95%, 0.42-2.16; $p=0,91$). Os valores laboratoriais de ferritina, saturação de transferrina e hemoglobina mostraram um aumento no grupo tratado com Ferro EV nas semanas 24 e 52 (37).

A DF também tem influência no prognóstico dos pacientes com IC. Em um estudo observacional com 546 pacientes com ICFER ($FE \leq 45\%$), a DF foi apontada como um forte preditor independente de morte ou necessidade de transplante cardíaco em período de acompanhamento de 3 anos, aumentando o risco desde desfecho em aproximadamente 60% (HR ajustado 1.58, IC95%, 1.14-2.17; $p < 0.01$) (39).

Em metanálise com 5 Trials randomizados, total de 851 pacientes, comparando o uso de ferro EV com placebo, não houve diferença na mortalidade de causa cardiovascular (OR 0.80; IC95%, 0.39-1.63; $p = 0.54$), nem morte por todas as causas (OR 0.83; IC95%, 0.43-1.59; $p = 0.57$). Isso pode ser devido ao pequeno número de mortes de causa cardiovascular (3,3% nos tratados x 5,1% nos não tratados) como por todas as causas (4,1% nos tratados x 5,9% nos não tratados) nos grupos, assim como o acompanhamento relativamente curto para ocorrência desses desfechos nos Trials. Quando analisada a hospitalização por IC, esta foi menos frequente no braço do ferro EV (OR 0.28; IC95%, 0.16-0.50; $p < 0,0001$). Importante frisar que dos pacientes que receberam ferro parenteral, 89% recebeu na forma de carboximaltose férrica (40).

Outra metanálise mais recente com 4 Trials randomizados, 839 pacientes, a carboximaltose demonstrou redução no desfecho primário de hospitalização de causa cardiovascular mais mortalidade cardiovascular (RR 0.59; IC95%, 0.40–0.88; $p = 0.009$); e redução de hospitalização por IC mais mortalidade cardiovascular (RR 0.53; IC95%, 0.33–0.86; $p = 0.011$). Quando analisada a mortalidade cardiovascular como desfecho isolado, não houve diferença entre os grupos (RR 0,84; 95% CI: 0,43-1,66; $P = 0,620$) (41). A partir das metanálise apresentadas, a reposição de carboximaltose férrica leva à redução das hospitalizações por IC, mas sem impactar na mortalidade cardiovascular ou por todas as causas.

A partir dos resultados dos Trials randomizados, a DF passou a ser considerada um alvo terapêutico na ICFER, sendo recomendação de Diretriz IIa a reposição com carboximaltose férrica em pacientes NYHA II-III para melhora de sintomas, capacidade de exercício físico e qualidade de vida (29,31).

Apesar de recomendado a coleta de exames de sangue, existe uma pobre correlação entre o ferro intramiocárdico e os marcadores sanguíneos do ferro. Em estudo de pacientes com corações em falência comparados com corações saudáveis, foram coletadas amostras de miocárdio para mensurar o conteúdo de ferro e não foi encontrada correlação com: saturação de transferrina, ferritina e ferro sérico (42). Logo, deve-se considerar outras ferramentas além do exame de sangue que sejam acessíveis e que não sejam tão invasivas como uma biópsia miocárdica.

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) passou a ter um papel importante como exame diagnóstico e de acompanhamento de pacientes com estados de sobrecarga de ferro miocárdico como por exemplo hemocromatose ou anemias graves hereditárias (talassemia maior, anemia falciforme) que requerem transfusões frequentes. O ferro proveniente das transfusões acumula nos tecidos, incluindo o coração, fígado e órgãos endócrinos. Isto pode levar à disfunção multiorgânica, mas mais importante, no coração leva à insuficiência cardíaca, sendo considerada a principal causa de morte nos pacientes com talassemia maior. A cardiomiopatia causada pelo acúmulo de ferro é potencialmente reversível, mas uma vez que os sintomas de IC se instalam, o prognóstico é ruim. Logo é fundamental identificar os pacientes antes da fase sintomática (43).

A sequência T2* (Estrela) foi desenvolvida dentro da RMC através do estudo de pacientes portadores de talassemia maior. Valores de T2* menores que 20ms foram associados à sobrecarga de ferro e disfunção ventricular (14). Em estudo no Reino

Unido com portadores de talassemia, o T2* demonstrou ser um ótimo preditor para a ocorrência de IC (área sob a curva ROC de 0,948) (44).

Pelo fato de a RMC já ter sua utilidade estabelecida na quantificação do depósito precoce do ferro miocárdico através do T2*, torna-se natural questionar se essa ferramenta é capaz de detectar também a deficiência de ferro no miocárdio.

Em trabalho realizado no Japão, foi realizado RMC com sequência T2* em pacientes com IC sintomática e FE<50%. Havia 31 pacientes com IC isquêmica, 167 com IC não-isquêmica e 50 pacientes controle (FE preservada e BNP normal). O desfecho de interesse foi a ocorrência de MACE, consistindo em morte cardíaca ou hospitalização por IC ou implante de dispositivo de assistência ventricular antes de transplante cardíaco. Os pacientes foram submetidos à RMC em aparelho 3-T (Tesla). Um corte no eixo curto no segmento médio do ventrículo esquerdo foi obtido para aferir T2*. As imagens no eixo curto foram adquiridas com uma apnéia e analisadas em 6 “echo time” de 2.9 a 10.3 ms. A região de interesse foi definida em segmento médio do septo do ventrículo esquerdo, distante dos pulmões e veias cardíacas que podem causar artefatos. A intensidade do sinal da região de interesse foi relacionada com cada “echo time”, os pontos resultantes formaram uma curva em declínio exponencial, já que a intensidade do sinal da imagem diminui com o aumento do “Echo time”. O T2* foi maior em pacientes com IC de causa não isquêmica (FE<35% :29 ± 7 ms e FE≥35%: 26 ± 5 ms) quando comparado com IC isquêmica (22 ±4 ms, p<0.001) e indivíduos normais (22±3 ms, p<0.0001). Dentro do grupo não isquêmico, o valor de T2* foi maior nos pacientes com FE<35% do que aqueles com FE ≥35 (p<0.0001). Este trabalho foi o primeiro a sugerir que o ferro intramiocárdico (expressa pelo alto valor de T2*) parece estar reduzido em pacientes com IC de causa não isquêmica quando comparado a pacientes de causa isquêmica ou sem IC (45).

No estudo de Nagao e cols. o ferro sérico foi medido em apenas 20%(n=49) dos pacientes, enquanto a ferritina em 9%(n=23). Nos pacientes com os valores disponíveis, foi realizada correlação de Pearson com o T2*, sendo encontrado $r = 0.05$ para ferro e $r = - 0.38$ para ferritina, sem menção do valor de p. Não houve relato se os pacientes coletaram a saturação de transferrina (45).

A saturação de transferrina demonstrou ser um marcador mais confiável do ferro sistêmico do que a ferritina em pacientes com doença renal crônica (DRC) não-dialíticos (46). Acredita-se que ocorra o mesmo no cenário da IC porque assim como na DRC é considerada uma condição inflamatória crônica de baixo grau.

Em ECR duplo cego placebo-controlado já citado (ICFER, DRC e anemia com DF) os pacientes que receberam Sacarato de hidróxido férrico injetável apresentaram correlação significativa ($r=0,618$; IC95%, 0.246-0.991; $p=0.002$) entre o delta (diferença entre valor basal e com 6 meses) da saturação de transferrina com fração de ejeção do ventrículo esquerdo, enquanto não foi encontrado correlação com a ferritina (33).

Em estudo piloto na Espanha, unicêntrico, observacional, 8 pacientes com IC classe \geq II, FE < 50% e DF realizaram RMC na sequência T2* em aparelho 1,5-T. Desses pacientes 87,5% eram de etiologia não-isquêmica. O exame foi realizado no início e após 43 dias de receber Carboximaltose férrica EV. Após receber a medicação, T2* diminuiu de uma média 39.5 (35.9–48) para 32ms (32–34.5), $p=0.012$. A variação da FE antes e após a carboximaltose era o desfecho primário de interesse. Houve aumento na FE média de 40% (36–44.5) para 48.5% (38.5–53), mas sem significância estatística ($p=0.091$). Existem limitações que devem ser apontadas: tamanho pequeno da amostra e mudanças nos parâmetros da RMC devido variabilidade inerente da técnica. Este foi o primeiro estudo a registrar diminuição na sequência T2* depois da administração de carboximaltose férrica. Foram coletados

os exames de ferritina e saturação de transferrina dos 8 pacientes, mas não foi mencionado a realização de correlação com o T2* (47).

Os estudos realizados em que se investigou o T2* tem escassez de informações na correlação com os exames de sangue do metabolismo do ferro (45,47). Torna-se importante a realização de um estudo com objetivo de investigar esta correlação.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

- Apesar da Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) e sequência T2* (Estrela) ter grande utilidade na identificação de sobrecarga de ferro cardíaca, seu papel na depleção de ferro no miocárdio ainda é incerto.
- Não há estudo na América do Sul sobre o uso da RMC e sequência T2* para avaliar a deficiência de ferro intramiocárdico em pacientes com insuficiência cardíaca (IC).
- No estudo que sugere o valor alto de T2* como relacionado à deficiência de ferro (Nagao et al.), a ferritina estava disponível em apenas 9% dos pacientes, enquanto o ferro sérico em 20%. Logo o estudo atual é uma oportunidade de correlacionar os exames de sangue do metabolismo do ferro com o T2*.
- Importância em avaliar se uma técnica não invasiva como a RMC pode ser útil para avaliar a deficiência de ferro intramiocárdico na IC.

OBJETIVOS

Objetivo Primário

- Avaliar a correlação entre a sequência T2* na RMC e os exames de sangue do metabolismo do ferro como saturação de transferrina, ferritina e ferro em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção $\leq 50\%$.

Objetivos Secundários

- Correlação entre T2* e hemoglobina, fração de ejeção e outras variáveis quantitativas
- Comparação do T2* em diferentes cenários de acordo com: sexo; raça; etiologia da insuficiência cardíaca; local (paciente ambulatorial ou internado); Classe funcional da IC através da New York Heart Association Functional Classification; deficiência de ferro; anemia e categoria de fração de ejeção (<35% ou 35-50%).

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 07;135(10):e146–603.
3. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013 May;6(3):606–19.
4. Tang Y-D, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006 May 23;113(20):2454–61.
5. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1968;405:5–37.
6. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014 Jan 30;123(5):615–24.
7. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019 03;133(1):30–9.
8. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail*. 2019;7(1):36–46.
9. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018 20;71(7):782–93.
10. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013 Apr;165(4):575-582.e3.
11. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 26;58(5):474–80.
12. Miñana G, Cardells I, Palau P, Llàcer P, Fácila L, Almenar L, et al. Changes in myocardial iron content following administration of intravenous iron (Myocardial-IRON): Study design. *Clin Cardiol*. 2018 Jun;41(6):729–35.
13. Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10 Pt A):1180–93.
14. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001 Dec;22(23):2171–9.

15. McMurray J, Ponikowski P. Heart failure not enough pump iron? *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 26;58(5):481–2.
16. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(11):816–29.
17. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010 Apr;55(4):726–41.
18. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol*. 2011 Apr;64(4):281–6.
19. Xu W, Barrientos T, Mao L, Rockman HA, Sauve AA, Andrews NC. Lethal Cardiomyopathy in Mice Lacking Transferrin Receptor in the Heart. *Cell Rep*. 2015 Oct 20;13(3):533–45.
20. Kasztura M, Dzięgała M, Kobak K, Bania J, Mazur G, Banasiak W, et al. Both iron excess and iron depletion impair viability of rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 myocytes. *Kardiol Pol*. 2017;75(3):267–75.
21. Dong F, Zhang X, Culver B, Chew HG, Kelley RO, Ren J. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci*. 2005 Sep;109(3):277–86.
22. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(4):522–30.
23. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):762–73.
24. van der Wal HH, Grote Beverborg N, Dickstein K, Anker SD, Lang CC, Ng LL, et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J*. 2019 Nov 21;40(44):3616–25.
25. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1664–72.
26. Weber CS, Beck-da-Silva L, Goldraich LA, Biolo A, Clausell N. Anemia in heart failure: association of hepcidin levels to iron deficiency in stable outpatients. *Acta Haematol*. 2013;129(1):55–61
27. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):1011–23.

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 Dec 19;48(12):2485–9.
29. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891–975.
30. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;1 Suppl 1:S4-8.
31. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017 08;70(6):776–803.
32. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 15;51(2):103–12.
33. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron. *Heart Lung Circ*. 2015 Jul;24(7):686–95.
34. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9;168(4):3439–42.
35. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 May 16;317(19):1958–66.
36. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2436–48.
37. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J*. 2015 Mar 14;36(11):657–68.
38. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JGF. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in

- randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2005 Apr;26(8):778–93.
39. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(15):1872–80.
 40. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):786–95.
 41. Anker SD, Kirwan B-A, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):125–33.
 42. Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M, Kolsut P, Brzóska K, Piotrowski W, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2012 Aug 9;159(1):47–52.
 43. Westwood MA, Firmin DN, Gildo M, Renzo G, Stathis G, Markissia K, et al. Intercentre reproducibility of magnetic resonance T2* measurements of myocardial iron in thalassaemia. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005 Oct;21(5):531–8.
 44. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009 Nov 17;120(20):1961–8.
 45. Nagao M, Matsuo Y, Kamitani T, Yonezawa M, Yamasaki Y, Kawanami S, et al. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac T2* magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2014 Mar 15;113(6):1024–30.
 46. Kovesdy CP, Estrada W, Ahmadzadeh S, Kalantar-Zadeh K. Association of markers of iron stores with outcomes in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;4(2):435–41.
 47. Núñez J, Monmeneu JV, Mollar A, Núñez E, Bodí V, Miñana G, et al. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: a pilot study. *ESC Heart Fail*. 2016 Dec;3(4):293–8.
 48. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(11):816–29.
 49. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008 Sep 25;10:42.

50. Carpenter J-P, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, de Noronha SV, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011 Apr 12;123(14):1519–28.
51. Núñez J, Miñana G, Cardells I, Palau P, Llàcer P, Fàcila L, et al. Noninvasive Imaging Estimation of Myocardial Iron Repletion Following Administration of Intravenous Iron: The Myocardial-IRON Trial. *J Am Heart Assoc*. 2020 Feb 18;9(4):e014254.
52. Tkaczyszyn M, Drozd M, Ponikowski P, Jankowska EA. Iron deficiency in heart failure: a 2020 update. *Kardiol Pol*. 2019 Dec 19;77(12):1134–9.
53. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021):907–16.

ARTIGO**Does Iron Deficiency Predict Myocardial Iron content in Patients With
Heart Failure?**

Pereira, G.A.R., Foppa, M., Beck da Silva, L.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,

Porto Alegre-RS, Brazil

(Word count: 2881 words)

Corresponding Author :

Luis Beck da Silva, MD ScD FESC

Cardiology Division,

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),

Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP: 90035-003,

Porto Alegre-RS, Brazil.

Phone: +55 51 997330870

Office: +55 51 33465450

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5702-210X>

E-mail: lbneto@hcpa.edu.br

Alternative e-mail: luisbeckdasilva@gmail.com

Abstract

Does Iron Deficiency Predict Myocardial Iron content in Patients With Heart Failure?

Key-words: Iron deficiency; Transferrin saturation; Systolic heart failure; Magnetic resonance imaging; T2* sequence

Aims. Iron deficiency (ID) is present in half of the patients with heart failure. The cardiac magnetic resonance (CMR) is a valuable tool for evaluating patients with heart failure. The T2* (T2 Star) sequence technique was developed within the CMR to evaluate iron overload, but its role to assess myocardial iron content remains poorly understood. The present study aimed to assess the correlation of T2* with blood tests for iron metabolism in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction (LVEF) \leq 50%.

Methods and results. A total of 47 patients were analyzed. The mean age was 50,1 \pm 14,3 years, most were male (59,6%) and white (74,5%). The mean T2* value and LVEF in CMR were 36,5 \pm 6,6 ms and 30,7 \pm 12% respectively. The main etiology of heart failure was non-ischemic (76,6%). The diagnosis of ID was made in 40,4% and anemia in 17%. No significant correlation was found between T2* and transferrin saturation ($r = - 0,063$, $P = 0,678$), ferritin ($r = - 0,164$, $P = 0,272$) and serum iron ($r = 0,099$, $P = 0,512$). The age was negatively correlated ($r = - 0,330$; $P = 0,024$) as well as heart rate at rest ($r = - 0,427$; $P = 0,003$). Hemoglobin and LVEF were not correlated with T2*. No difference in T2* was found regarding heart failure etiology, presence or absence of anemia and categories of ejection fraction.

Conclusion. The T2* sequence in CMR had no correlation with transferrin saturation, ferritin or serum iron in patients with heart failure and LVEF \leq 50%. The present evidence reinforces that blood tests for iron metabolism do not reflect the myocardium iron content.

Introduction

Iron deficiency (ID) is the commonest nutritional deficiency worldwide, affecting more than one-third of the global population^{1,2}. ID is also an important comorbidity in heart failure, being present in half of the patients^{2,3}, not restricted only to anemic patients, since ID is found in 46% of non-anemic patients with stable HF⁴. The interest in ID and HF has increased after positive results from Randomized Clinical Trials demonstrating that treatment with intravenous iron (ferric carboxymaltose) improved HF symptoms, functional capacity and quality of life^{5,6}, reinforcing the role of iron deficiency as a therapeutic target in heart failure's treatment⁷. The benefit was evident in ferropenic patients, regardless of being anemic or not.

Iron is a fundamental micronutrient in skeletal muscle for efficient storage in myoglobin and adequate activity of enzymes in mitochondrial respiratory chain to generate oxidative energy. When ID develops, affect the performance of respiratory chain enzymes and decrease the number and size of mitochondria⁸. Skeletal and cardiac muscle cells have high energy demand and are particularly sensitive to decreased iron stores and abnormal utilization in organism. This could cause decreased aerobic exercise and endurance capacity in patients with heart failure⁹.

In a post heart-transplant patients study, analysis of intramyocardial iron was performed, the results have shown a decrease in intramyocardial iron load when compared with healthy hearts, suggesting that intramyocardial iron depletion may play a role in the pathogenesis and progression of HF¹⁰. However, the clinical impact of intramyocardial ID has not yet been clarified¹¹.

The cardiac magnetic resonance (CMR) is a valuable tool for evaluating patients with heart failure. Through its ability to characterize the myocardium using multiple parameters and image acquisition techniques, the CMR provides information about the etiology of HF, as well as its prognosis¹². The T2*(T2 Star) sequence technique was developed within the CMR in

patients regularly transfused with thalassemia major. Values less than 20ms were associated with iron overload and ventricular dysfunction¹³. Data from a register of patients with thalassemia major from United Kingdom showed a decrease in mortality due iron overload of 71% ($p < 0,05$). The most likely cause was the introduction of T2* in clinical practice to identify myocardial siderosis and appropriate intensification of iron chelation treatment¹⁴. Besides its utility to evaluate iron overload, the role of using T2* to assess intramyocardial ID remains poorly understood.

In a study to quantify myocardial iron content through T2* in patients with heart failure, the authors suggested that intramyocardial iron deficiency was expressed by a high T2* value, but there was not a thorough comparison with serum levels of iron, since ferritin was measured in only 9% of patients¹⁵.

Therefore, the present study aimed to assess the correlation of T2* in CMR with blood tests for iron metabolism like transferrin saturation, ferritin and iron in patients with heart failure and ejection fraction $\leq 50\%$. As secondary objectives, to assess if comparison of T2* is affected by etiology of HF, sex, or disease severity.

Methods

Study overview and patient selection

This cross-sectional study was performed in Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary hospital in Brazil. The patients with symptomatic heart failure and left ventricular ejection fraction $\leq 50\%$ assessed by transthoracic echocardiography within the last 12 months, ≥ 18 years-old, that had a cardiac magnetic resonance (CMR) ordered by any reason were approached in the image center to participate in the study. The patients that have agreed to participate would have an additional T2* sequence to routine protocol exam to evaluate intramyocardial iron. They also would collect blood samples in the same day of CMR to

evaluate transferrin saturation (TSAT), ferritin, iron and hemoglobin. Inpatients and outpatients were included. Those who had blood test results already available in the last 2 weeks before the CMR were considered for data collection. The exclusion criteria were the following: dialytic renal disease or chronic kidney disease with estimated glomerular filtration rate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ by CKD-EPI equation; severe primary valve heart disease; acute coronary syndrome; cardiac surgery or revascularization within the previous 3 months; patients in treatment of anemia; blood transfusion in the 30 days before CMR or blood tests for iron metabolism; active infection or inflammatory condition; any iron storage diseases such as hereditary hemochromatosis, sickle cell disease, and β -thalassemia major. The study was in accordance with the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the research ethics committee of the institution and written informed consent were obtained from all participants.

Aims and objectives

The main objective was to assess the correlation between T2* in CMR with blood tests for iron metabolism like transferrin saturation (TSAT), ferritin and serum iron in patients with heart failure and ejection fraction $\leq 50\%$. The secondary objectives were correlation between T2* and hemoglobin, ejection fraction and others quantitative variables; comparison of T2* in different scenarios: sex, race, heart failure's etiology (ischemic or non-ischemic), source of patients (inpatient or outpatient), NYHA functional class, presence or absence of iron deficiency, with and without anemia and ejection fraction grade ($<35\%$ or $35\text{-}50\%$).

Anemia was defined as hemoglobin (Hb) $<12 \text{ g/dL}$ in women and $<13 \text{ g/dL}$ in men. Iron deficiency was defined as absolute when ferritin $< 100 \text{ mg/l}$; or functional when ferritin $100\text{-}299 \text{ mg/l}$ and transferrin saturation $<20\%$. The etiology of heart failure was considered ischemic in patients with previous myocardial infarction, previous percutaneous or surgical

revascularization, coronary angiography with coronary stenosis $\geq 70\%$ or coronary occlusion and in those with a non-invasive functional test with positive results.

Cardiac magnetic resonance (CMR) and T2* measurement

CMR scanning was performed on a 1.5-T system (Achieva, Philips Medical Systems, The Netherlands) using a 32-element torso array receiver coil. An ECG-gated single breath-hold midventricular short-axis slice was added to the clinical protocol for T2* measurements in all patients. Imaging parameters: TFE sequence; FOV 280x280 mm; in-plane resolution 2.1mm; Flip angle 20°; TR 20ms; TE 1.2ms – 8x 2.5ms increments. Typical acquisition clinical protocol included cine-SSFP sequences in 3 LV oriented longitudinal axes and a stack in the LV short-axis orientation. Typical imaging parameters included: FOV 280x280mm; in-plane resolution 1.7mm; TR/TE=3.7/1.3 ms, flip angle=65°, with a temporal resolution of 30 phases per heart-beat). All patients performed single shot and breath-hold late enhancement sequences 10 minutes after 0.15 mmol/kg of gadolinium (Gadodiamida [Omniscan; GE Healthcare) using phase sensitive inversion recovery sequences in the same cine-SSFP cardiac planes (FFE sequence; FOV 280x280 mm; in-plane resolution 1.6 mm; Flip angle 25°). Vasodilator stress perfusion imaging sequences were performed after T2* sequences and before late enhancement sequences when clinically indicated.

All scans were performed and later analysed by 2 trained physicians with the use of dedicated software (Viewform 3.0; Philips Medical Systems, The Netherlands). T2* measurements were performed by a single investigator (GARP). A region of interest was placed in the mid-left ventricular septum. The mean signal intensity of these regions of interest was plotted against the echo time used for each image (**Figure 1 and Figure 2**). The resulting points form an assumed exponential decay curve¹⁶. All measurements were reviewed by one of the trained physicians, blinded to remaining patient information.

Statistical analysis

Continuous data are expressed as means \pm SD for normally distributed variables and as median and interquartile range otherwise. Pearson correlation coefficient (r) and Spearman correlation coefficient (r) were used for bivariate analysis. Independent Samples t-Test were performed to comparison of T2* with categorical variables. The analysis was performed using the SPSS package version 18.

A pilot study with 10 patients was first performed to establish the correlation of T2* with transferrin saturation (TSAT), ferritin and iron in blood samples. It was found a Pearson correlation coefficient - 0,433 between T2* and TSAT; and a Spearman correlation coefficient - 0,208 with ferritin and - 0,450 with iron. The correlation with TSAT and iron had regular strength. Starting from this point, considering power of 80%, significance level of 5% and the correlation derived from the pilot phase, it was defined a sample size of 47 patients. (WinPepi, version 11.65). The participants from pilot were included in the final sample.

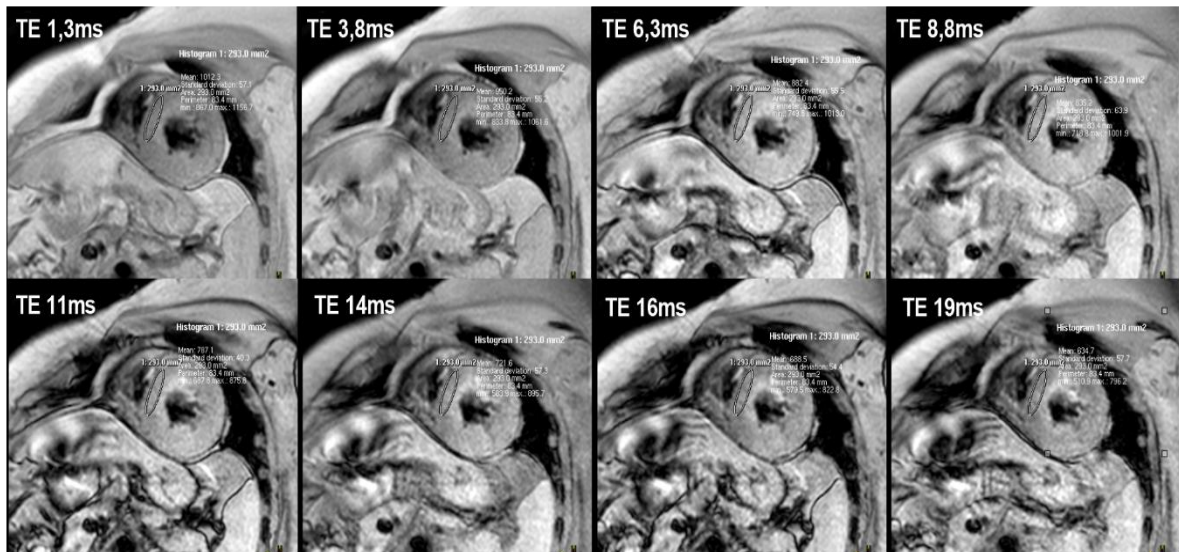


Figure 1. T2* CMR with ROI (white ellipse) in mid-left ventricular septum at increasing echo times.

CMR = cardiac magnetic resonance; ROI = region of interest; TE = echo time

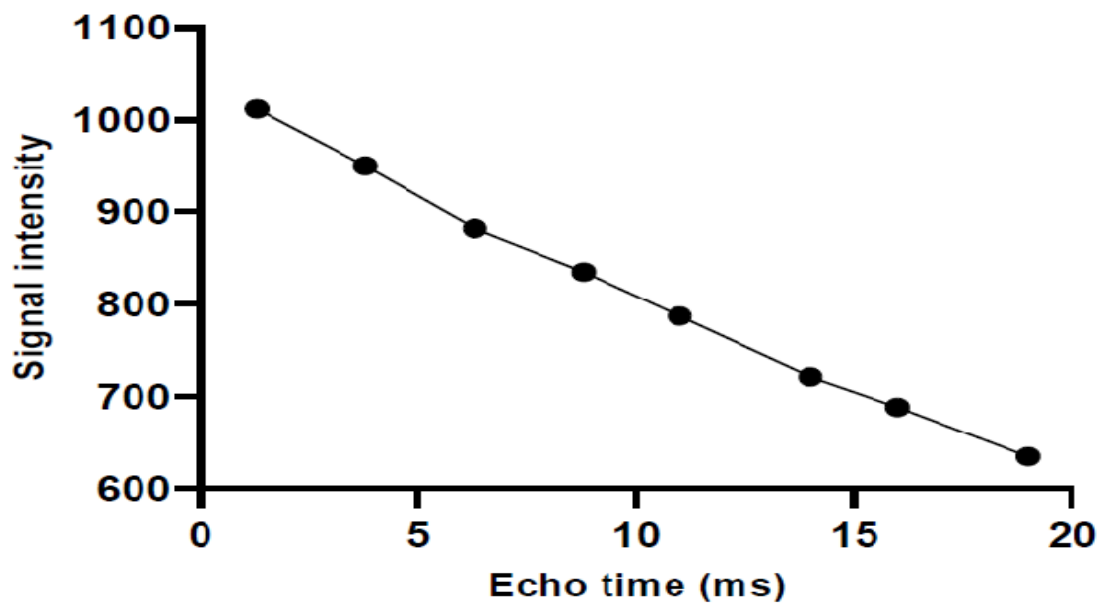


Figure 2. The graph shows mean signal intensity plotted against echo times (ms) from patient showed in Figure 1.

Results

From February 2019 through February 2020, a total of 55 patients fulfilled the inclusion criteria. Of these, 1 was excluded because an active inflammatory condition; 2 declined to participate; 2 did not collect blood samples and another 3 presented technical limitations which prevented from measuring T2*. At the final of study, 47 patients were included in the present analysis. We have performed Shapiro-Wilk test to evaluate normality. All the quantitative variables had normal distribution, except ferritin and iron.

Baseline demographic and clinical characteristics

The patient's baseline characteristics are demonstrated in **Table 1**. The patients were $50,1 \pm 14,3$ years old. The male sex was predominant (59,6%). Most of patients were white (74,5%). NYHA FC I-II were present in 61,7%. The mean left ventricular fraction ejection in echocardiogram and CMR were $28,8 \pm 9,4\%$ and $30,7 \pm 12\%$ respectively. The median's value of ferritin and iron were 163ng/ml and 76,5 $\mu\text{g/dL}$ respectively. The TSAT's mean was 26 % and hemoglobin 14,2 g/dL. A total of 38 patients (80,5%) did CMR and blood tests for iron metabolism and hemoglobin in the same day. The other 9 remaining patients did both (CMR and blood tests) with a difference < 14 days between the exams. The mean T2* value was $36,5 \pm 6,6$ ms. The main etiology's heart failure was non-ischemic (76,6%). The diagnosis of ID was done in 40,4% and anemia in 17%. Most of the sample was outpatient (72,3%).

T2* and blood tests for iron metabolism

We found no correlation between T2* and TSAT (**Fig 3A**), $r = -0,063$; ferritin (**Fig 3B**), $r = -0,164$; and iron (**Fig 3C**), $r = 0,099$. Other variables were submitted to correlation with T2* (**Table 2**). The age was negatively correlated ($r = -0,330$; $p = 0,024$) and heart rate at rest ($r = -$

0,427; $p= 0,003$) too. The remaining variables, including hemoglobin and left ventricular ejection fraction, weren't correlated with T2*.

The categorical variables were compared with T2* (**Table 3**) through Independent Samples t Test. No difference in T2* was found regarding sex, race, heart's failure etiology, location, NYHA FC, iron deficiency, anemia and ejection fraction grade.

We evaluated the intraobserver variability using the SPSS package version 18, with an intra class correlation coefficient value of 0,607, considered a satisfactory value.

Table 1. Baseline characteristics (n=47)

Variables	Value
Age, years	50,1 ± 14,3
Male sex, n (%)	28 (59,6)
White race	35 (74,5)
Ferritin, ng/mL, median (IQR)	163 (86,7-344)
TSAT, %, mean ± SD	26,1 ± 9,5
Serum Iron, µg/dL, median (IQR)	76,5 (62,7-107)
Hemoglobin, g/dL, mean ± SD	14,2 ± 1,6
Creatinine, mg/dL, mean ± SD	1,07 ± 0,3
eGFR CKD-EPI, ml/min/1,73 m ² , mean ± SD	79,3 ± 22,6
T2*, ms, mean ± SD	36,5 ± 6,6
LVEF TTE, %, mean ± SD	28,8 ± 9,4
LVEF CMR, %, mean ± SD	30,7 ± 12
LV mass, g, mean ± SD	146,8 ± 47
LV mass index, g/m ² , mean ± SD	79,5 ± 21,2
Hr at rest, mean ± SD	75,7 ± 14,1

NI etiology, n (%)	36 (76,6)
EF<35%, n (%)	34 (72,3)
NYHA FC I-II, n (%)	29 (61,7)
ID	19 (40,4)
Absolut ID	15 (31,9)
Relative ID	4 (8,7)
Anemia, n (%)	8 (17)
Hypertension, n (%)	25 (53,2)
DM, n (%)	12 (25,5)
Dyslipidemia, n (%)	7 (14,9)
Smoker, n (%)	6 (12,8)
Former smoker, n (%)	14 (29,8)
AF, n (%)	11 (23,4)
CKD, n (%)	8 (17)
Hypothyroidism, n (%)	6 (12,8)
COPD, n (%)	2 (4,3)
Stroke, n (%)	5 (10,6)
Outpatient, n (%)	34 (72,3)

TSAT, transferrin saturation; eGFR CKD-EPI, estimated glomerular filtration rate in Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; T2*, T2 Star; LVEF TTE, left ventricular ejection fraction in transthoracic echocardiography; LVEF CMR, left ventricular ejection fraction in cardiac magnetic resonance; LV, left ventricular ; Hr, heart rate; NI, non-ischemic; EF, ejection fraction; NYHA FC, New York Heart Association Functional Classification; ID, iron deficiency; DM, diabetes mellitus; AF, atrial fibrillation; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

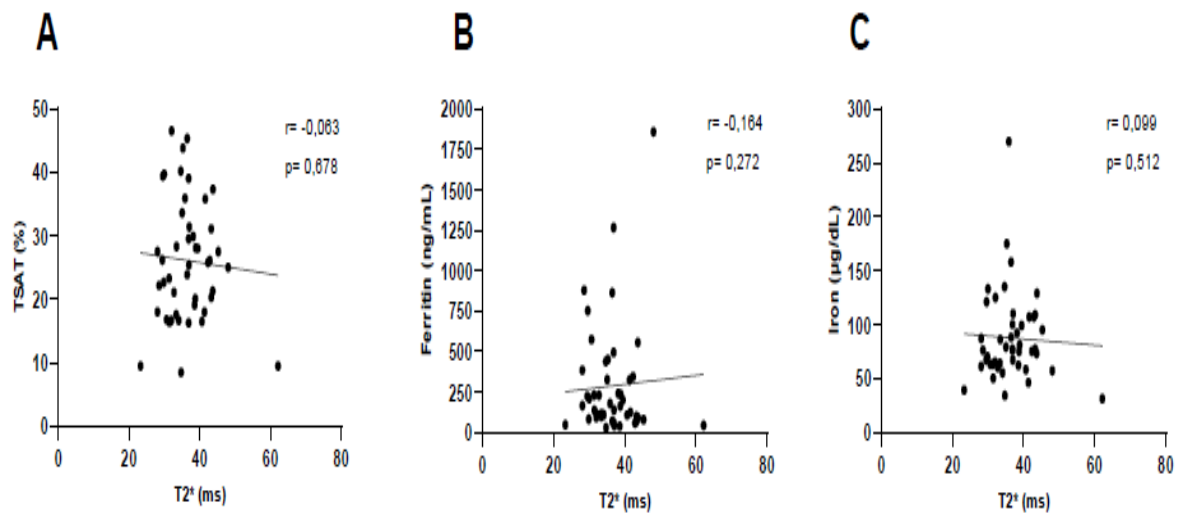


Figure 3. Scatter plot. A. Pearson correlation of T2* and TSAT. B. Spearman correlation of T2* and ferritin. C. Spearman correlation of T2* and Iron. TSAT= transferrin saturation; r= correlation coefficient

Table 2. Pearson correlation coefficient of T2* value

Parameter	Pearson r	P value
Age	-0,330	0,024
Hemoglobin	-0,194	0,192
Creatinine	-0,105	0,483
eGFR CKD-EPI	0,278	0,059
LVEF TTE	-0,014	0,926
LVEF CMR	0,116	0,438
LV mass	0,054	0,722
LV mass index	0,078	0,606
Hr at rest	-0,427	0,003

eGFR CKD-EPI, estimated glomerular filtration rate in Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; LVEF TTE, left ventricular ejection fraction in transthoracic echocardiography; LVEF CMR, left ventricular ejection fraction in cardiac magnetic resonance; LV, left ventricular; Hr, heart rate.

Table 3. Comparison of categorical variables and T2*^π

Variable		T2*,ms ^{&}	p value
Sex	Male	36,9±7,6	0,630
	Female	35,9±4,9	
Race	Black	38,2±5,7	0,305
	White	35,9±6,8	
Etiology	Non-ischemic	36,9±6,7	0,448
	Ischemic	35,2±6,3	
Source	Outpatient	36,1±5,4	0,524
	Inpatient	37,5±9	
NYHA FC	I-II	36,7±5,8	0,850
	III-IV	36,3±7,8	
ID	Yes	37,8±8,4	0,331
	No	35,8±5	
Anemia	Yes	38,6±4,7	0,335
	No	36,1±6,9	
EF	<35%	37,2±7,1	0,240
	35-50%	34,7±4,6	

^πIndependent Samples t Test

[&] mean ± SD

NYHA FC, New York Heart Association Functional Classification; ID, iron deficiency; EF, ejection fraction

Discussion

We have found no correlation between intramyocardial iron load, as assessed by T2* in CMR, and transferrin saturation (TSAT) in patients with heart failure and ejection fraction \leq 50%. The TSAT seemed to be a more reliable marker of iron status than ferritin in patients with chronic kidney disease (CKD) non-dialysis dependent¹⁷. This is also believed to be true in heart failure patients because, as with CKD, it is considered a low-grade chronic inflammatory condition.

Similarly, hemoglobin, ferritin and serum iron weren't correlated with T2* in present study. Ferritin and iron have already been analyzed with T2* in another study, where it was found a negative correlation with ferritin ($r = -0,38$) and no correlation with iron ($r = 0,05$)¹⁵. In a recent Trial, baseline ferritin and TSAT didn't correlate with T2* (Spearman $r = -0,08$, $P = 0,552$ and Spearman $r = -0,199$, $P = 0,153$, respectively). It was found association of posttreatment changes in T2* with changes in TSAT ($P = 0,002$), but not with ferritin ($P = 0,133$)¹⁸. The ferritin is considered an acute-phase reactant that play a role in immune system and response. In heart failure it can be increased or normal even in conditions like ID¹⁹.

In a study with failing human myocardium compared with normal (healthy) myocardium, it was collected samples of left and right ventricles to measure myocardial iron content and its correlation with circulating iron markers were explored. The results showed no correlation between intramyocardial iron content and transferrin saturation (TSAT), or ferritin, or iron²⁰. This reinforces the poor relationship between intramyocardial iron load and serum iron markers suggesting that systemic and myocardial iron content are partly independent²¹. The results of our study go in the same direction, inquiring the utility of circulating iron markers to establish a diagnosis of iron deficiency. Therefore, there probably is lack of specificity of the T2* value for identifying myocardial ID¹⁸.

The diagnosis of iron deficiency occurred in 40,4%. This is similar the observed in literature in patients with heart failure, ranging from 30-50%^{2,3}. All the patients had T2* and blood samples of iron metabolism measured. This is the second largest study to date to assess the correlation of intramyocardial and serum iron. Besides, the majority of patients had both tests (CMR and serum) simultaneously obtained.

The etiology of heart failure was predominantly non-ischemic, this can be explained because CMR is the preferred imaging examination ordered in patients with suspected nonischemic cardiomyopathy to diagnose or follow-up any underlying etiology. Just like our results, other authors that investigated T2* had non-ischemic etiology in most of cases with 84%¹⁵ and 87,5%²².

The mean T2* value in patients with ID was 37,8 ms. The result was close to that of patients from another study using T2* sequence in HF patients, which presented T2* mean value of 39,5 ms. In this study 8 patients with HF functional class \geq II, EF < 50% and ID received ferric carboximaltose and had a decrease of T2* from 39,5ms to 32ms (p = 0.012)²². The same research group had a median T2* in placebo and FCM of 37ms (31, 42) and 40ms (34, 45), respectively, in the Myocardial-IRON Trial. It was a multicenter, double-blind, randomized clinical trial of estimation of changes in myocardial iron after administration of FCM or placebo in patients with HF-ID using CMR T2* and T1 mapping sequences. The primary end point was the change in T2* and T1 at 7 and 30 days. On day 7, T2*(ms) were significantly lower in the FCM arm (36.6 [34.6–38.7] versus 40 [38–42.1], P=0.025). A similar reduction was found at 30 days for T2* (36.3 [34.1–38.5] versus 41.1 [38.9–43.4], P=0.003). These changes are suggestive of myocardial iron repletion¹⁸.

Another similarity of these studies is the same type of CMR machine, 1,5-T system. In contrast, other research¹⁵ reported a value of 26-29ms in non-ischemic and 22ms in ischemic patients, but the CMR scanning was done in a 3-T system, which could limit comparisons with

Nunez et al. studies^{18,22} and ours. Furthermore, the proportion of patients with ID was not known¹⁵.

Noteworthy, is absence of impact of etiology of heart failure or ejection fraction on the levels of intramyocardial iron load as assessed by T2* in CMR. Our results contrast with Nagao et al. study where T2* was higher in the non-ischemic group (EF<35% : 29 ± 7 ms e EF \geq 35%: 26 ± 5 ms) versus ischemic (22 ± 4 ms), $p < 0.001$; and within the group non-ischemic, T2* was higher in patients with lower ejection fraction ($p < 0.0001$)¹⁵.

We have found a negative correlation of T2* with heart rate at rest. We expected that patients with a greater heart rate could have a greater T2* too, because a high T2* reflects iron deficiency in myocardium, and it is known iron deficiency anemia can manifest with tachycardia²³. However, the result was unexpected and there is no biological plausibility to explain it. We also found a weak negative correlation of T2* with age of participants, this result was opposite to the positive correlation encountered in another study ($r = 0.21$, $p = 0.0006$)¹⁵.

We may consider T2* sequence in CMR is a potential tool to establish diagnosis of iron deficiency in myocardium, although it still needs further research before it is better defined. In contrast, the utility and acceptance of T2* in cases of iron overload in the heart is well established¹³. Until now there isn't an agreement about cutoffs of T2* that separate patients with and without myocardial iron deficiency. The value of 52 ± 16 ms as normal from another study¹³ seems very far from the values found in our patients.

Limitations

We acknowledge the study has limitations. First of all, there were no myocardium samples obtained from patients. The best way of evaluate T2* as a tool to measure myocardial ID should

be through a correlation with the value of iron content in human failing hearts. Second, the cross-sectional design of the study allows to establish only association between variables through correlation, but not causality. Furthermore, the confounding factors also may be not equally distributed in the groups. Third, the value of T2* could have changes in its parameters due variability inherent to technic, which would influence the final result. Lastly, the homogeneity of our population sample possibly did not allow to identify a disease's gradient.

Conclusion

The intramyocardial iron load as assessed by T2* sequence in CMR had no correlation with transferrin saturation, ferritin or serum iron. There was also no impact of heart failure etiology, presence or absence of anemia and categories of ejection fraction over levels of intramyocardial iron as assessed by T2* sequence in CMR. The present evidence reinforces that blood tests for iron metabolism do not necessarily reflect the intramyocardial ID.

References

1. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(11):816–29.
2. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail*. 2019;7(1):36–46.
3. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018 20;71(7):782–93.
4. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013 Apr;165(4):575-582.e3.
5. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J*. 2015 Mar 14;36(11):657–68.
6. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2436–48.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891–975.
8. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):762–73.
9. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(11):816–29.
10. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 26;58(5):474–80.
11. Miñana G, Cardells I, Palau P, Llàcer P, Fácila L, Almenar L, et al. Changes in myocardial iron content following administration of intravenous iron (Myocardial-IRON): Study design. *Clin Cardiol*. 2018 Jun;41(6):729–35.
12. Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10 Pt A):1180–93.

13. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001 Dec;22(23):2171–9.
14. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008 Sep 25;10:42.
15. Nagao M, Matsuo Y, Kamitani T, Yonezawa M, Yamasaki Y, Kawanami S, et al. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac T2* magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2014 Mar 15;113(6):1024–30.
16. Carpenter J-P, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, de Noronha SV, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011 Apr 12;123(14):1519–28.
17. Kovesdy CP, Estrada W, Ahmadzadeh S, Kalantar-Zadeh K. Association of markers of iron stores with outcomes in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;4(2):435–41.
18. Núñez J, Miñana G, Cardells I, Palau P, Llàcer P, Fácila L, et al. Noninvasive Imaging Estimation of Myocardial Iron Repletion Following Administration of Intravenous Iron: The Myocardial-IRON Trial. *J Am Heart Assoc*. 2020 Feb 18;9(4):e014254.
19. Tkaczyszyn M, Drozd M, Ponikowski P, Jankowska EA. Iron deficiency in heart failure: a 2020 update. *Kardiol Pol*. 2019 Dec 19;77(12):1134–9.
20. Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M, Kolsut P, Brzóska K, Piotrowski W, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2012 Aug 9;159(1):47–52.
21. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(4):522–30.
22. Núñez J, Monmeneu JV, Mollar A, Núñez E, Bodí V, Miñana G, et al. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: a pilot study. *ESC Heart Fail*. 2016 Dec;3(4):293–8.
23. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021):907–16.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sequência T2* na RMC não teve correlação com os valores no sangue de saturação de transferrina, ferritina e ferro. Não foi encontrada correlação entre o T2* e hemoglobina, fração de ejeção e massa cardíaca do ventrículo esquerdo. Não foi encontrada diferença no valor do T2* quando os pacientes foram comparados de acordo com etiologia da insuficiência cardíaca, categoria de fração de ejeção e presença ou ausência de deficiência de ferro e anemia. O estudo atual reforça a ideia que os exames de sangue do metabolismo do ferro não refletem a depleção de ferro do miocárdio. A partir dos resultados apresentados, não é possível firmar um ponto de corte de deficiência de ferro intramiocárdico, permanecendo essa questão em aberto. Deve-se considerar como alternativa futura para responder esta questão um estudo de correlação entre T2* na RMC e nível de ferro proveniente de biópsia miocárdica em pacientes com insuficiência cardíaca. Torna-se necessário maior investigação sobre o T2* na RMC para estabelecer se pode se tornar um exame não invasivo confiável para mensurar a deficiência de ferro intramiocárdico.