

Hemoglobina e sódio séricos: marcadores prognósticos precoces na insuficiência cardíaca descompensada

Roberto Ramos Barbosa^{1,2}, Thiago Seibel Storch¹, Ygor de Faria Belato Alves¹, Vitor Sartório Costa¹, Camila Carone Ramos Nascimento², Luíza Dias Torres², Tiago de Melo Jacques², Káryn Barbosa Caus Pelicão², Juliana Castiglioni Frizzera², Renato Giestas Serpa^{1,2}, Osmar Araujo Calil^{1,2}, Luiz Fernando Machado Barbosa^{1,2}

Resumo

Introdução. A insuficiência cardíaca (IC) descompensada apresenta elevada morbimortalidade. Marcadores prognósticos clínicos e laboratoriais foram identificados, porém a influência precoce da hemoglobina (Hb) e do sódio (Na) séricos é pouco conhecida. Este estudo teve como objetivo avaliar as características clínicas e desfechos em pacientes internados por IC descompensada, conforme dosagem sérica de Hb e Na nas primeiras 24 horas.

Material e métodos. Estudo prospectivo observacional que avaliou pacientes adultos internados por IC descompensada acompanhados por até 30 dias após a alta. Os grupos analisados foram: Hb e Na iniciais normais (grupo 1), Hb inicial < 10,0 mg/dl (grupo 2), Na inicial < 135 mEq/l (grupo 3), ou ambas as alterações (grupo 4). O desfecho primário avaliado foi óbito hospitalar ou até 30 dias após a alta.

Resultados. Da amostra total de 40 pacientes, 37,5% eram do grupo 1, 35,0% do grupo 2, 7,5% do grupo 3 e 20,0% do grupo 4. A média de idade nos grupos foi de 67,2 ±15 vs 66,4 ±13 vs 59,0 ±11 vs 55,7 ±14 anos (p=0,08). Eram do sexo masculino 60,0%, 35,7%, 100% e 62,5% (p=0,08). Os desfechos observados para cada grupo foram, respectivamente, mortalidade de 6,7% vs 21,4% vs 0% vs 37,5% (p=0,007), reinternação em 30 dias 6,7% vs 28,6% vs 0% vs 12,5% (p=0,12), insuficiência renal aguda 20,0% vs 42,8% vs 33,3% vs 25,0% (p=0,04), necessidade de ventilação mecânica invasiva 13,3% vs 7,1% vs 0% vs 0% (p=0,41) e tempo de internação 16 ±10 vs 17 ±12 vs 24 ±11 vs 33 ±19 dias (p=0,03).

Conclusões. Nos pacientes com IC descompensada, Hb < 10 mg/dl nas primeiras 24 horas da internação associou-se à ocorrência de insuficiência renal aguda. A combinação de Hb < 10 mg/dl e Na < 135 mEq/l associou-se a maior mortalidade hospitalar e a aumento do tempo de internação.

Insuf Card 2019;14(1): 2-6

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca - Anemia - Hiponatremia - Mortalidade

Summary

Hemoglobin and serum sodium: early prognostic markers in decompensated heart failure

Background. Acute decompensated heart failure (HF) has high morbidity and mortality. Clinical and laboratory prognostic markers have been identified, although the early influence of serum hemoglobin (Hb) and sodium (Na) is not precisely known. This study aimed to assess the clinical features and outcomes in patients with decompensated

¹ Escola de Medicina. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória. Espírito Santo. Brasil.

² Serviço de Cardiologia. Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória. Espírito Santo. Brasil.

Correspondência: Dr. Roberto Ramos Barbosa.

E-mail: roberto.cardio@gmail.com / roberto.barbosa@emescam.br

Rua Dr. Jairo de Matos Pereira, 780, ap. 1001, Praia da Costa - 29101-310 - Vila Velha, ES - Brasil

Tel.: +55 27 99961-4907

Recebido: 14/01/2019

Aceitado: 20/03/2019

HF, according to serum dosage of Hb and Na within the first 24 hours of admission.

Material and methods. Prospective observational study that included hospitalized patients with decompensated HF followed for up to 30 days after discharge. Groups were analyzed as follows: normal Hb and Na (group 1), initial Hb < 10.0 mg/dl (group 2), initial Na < 135 mEq/l (group 3), or both alterations (group 4). The primary outcome was in-hospital or 30-days death.

Results. From the total 40 patients sample, 37.5% were in group 1, 35.0% group 2, 7.5% group 3, and 20.0% group 4. Average age was 67.2 ± 15 vs 66.4 ± 13 vs 59.0 ± 11 vs 55.7 ± 14 ($p=0.08$). Male subjects were 60.0%, 35.7%, 100% and 62.5% ($p=0.08$). Outcomes for each respective group were: mortality 6.7% vs 21.4% vs 0% vs 37.5% ($p=0.007$), 30-days re-admission 6.7% vs 28.6% vs 0% vs 12.5% ($p=0.12$), acute renal failure 20.0% vs 42.8% vs 33.3% vs 25.0% ($p=0.04$), invasive mechanical ventilation 13.3% vs 7.1% vs 0% vs 0% ($p=0.41$), and length of hospitalization 16 ± 10 vs 17 ± 12 vs 24 ± 11 vs 33 ± 19 days ($p=0.03$).

Conclusions. In patients with acute decompensated HF, Hb < 10 mg/dl within the first 24 hours of admission was associated to the occurrence of acute renal failure. The combination of Hb < 10 mg/dl and was associated to higher mortality and higher length of hospitalization.

Keywords: Heart failure - Anemia - Hyponatremia - Mortality

Abreviaturas

IC: insuficiência cardíaca.
Hb: hemoglobina.

Na: sódio.
TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido.

HAD: hormônio antidiurético.
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) possui elevada prevalência em nível mundial, e nos últimos anos sua incidência vem aumentando vertiginosamente, o que pode ser explicado pela crescente expectativa de vida da população em geral. Esta apresenta-se como a rota final da maioria das afecções patológicas do coração. Estima-se que 1 a 2% da população em países desenvolvidos sejam portadores de IC, e este número pode chegar a 10% na população acima de 70 anos¹⁻³.

A IC descompensada apresenta amplo espectro clínico e elevada morbimortalidade. A despeito da existência de vários marcadores prognósticos estabelecidos na literatura, a influência da hemoglobina (Hb) e do sódio (Na) sérico é pouco elucidada.

Recentemente demonstrou-se que pacientes com IC frequentemente apresentam anemia⁴, sendo que a prevalência aumenta com a gravidade da doença. Além disso, observa-se relação entre anemia e mortalidade em pacientes com IC em nível ambulatorial⁵⁻⁶.

Hiponatremia grave tem sido reconhecida como um dos principais marcadores de mau prognóstico em longo prazo na IC⁷. Essa alteração metabólica pode resultar da gravidade da cardiopatia, como também, uma vez presente em pacientes criticamente doentes, agravar as manifestações da IC. Porém, quando observada em curto prazo e no momento da descompensação da doença, ainda não há consenso sobre seu papel no prognóstico dos pacientes.

Em todo o Brasil, são escassos os dados acerca de achados clínicos e laboratoriais no cenário de descompensação da IC. O presente estudo teve como objetivo avaliar as características clínicas e desfechos adversos em pacientes internados por IC descompensada, conforme a dosagem sérica de Hb e Na nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar.

Material e métodos

Delineamento

Estudo prospectivo observacional, que avaliou pacientes adultos internados por IC descompensada, incluídos consecutivamente entre fevereiro e agosto de 2017, acompanhados até o óbito ou por até 30 dias após a alta.

População

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, internados por IC descompensada conforme diagnóstico realizado pela equipe médica do setor de emergência ou de setores de internação. A inclusão no estudo se deu em qualquer momento da hospitalização, não necessariamente nas primeiras 24 horas. Pacientes em que o diagnóstico mais provável era diferente de IC descompensada foram excluídos, assim como pacientes com IC que não tiveram disponibilizados dados laboratoriais de Hb e Na sérico das primeiras 24 horas da admissão. A fração de ejeção não foi utilizada como critério de exclusão, portanto, foram incluídos pacientes com disfunção sistólica ou diastólica (IC com fração de ejeção preservada ou reduzida).

Coleta de dados

Todos os pacientes foram abordados pessoalmente e incluídos no estudo somente após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A coleta de dados foi realizada a partir do prontuário médico para características clínicas basais, diagnósticos, exames laboratoriais, tratamento implementado, evolução clínica e desfechos. Dados socioeconômicos, como raça e escolaridade, foram solicitados diretamente ao paciente ou acompanhantes. Os pacientes foram acompanhados

durante todo o período de internação, até a alta hospitalar ou óbito. Os que receberam alta hospitalar (ou seus familiares) foram contatados após 30 dias por ligação telefônica, para obtenção de dados relacionados a reinternação ou óbito após a alta, e ao número de consultas ambulatoriais realizadas após a alta.

Variáveis analisadas

Os dados clínicos e socioeconômicos analisados foram: idade, sexo, tipo de IC, fração de ejeção pelo ecocardiograma, história de hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, fibrilação atrial, doença renal crônica (caracterizada por *clearance* de creatinina < 50 ml/min/1,73 m²), etnia (auto-relatada) e escolaridade. Os dados laboratoriais foram: o menor valor de Hb sérica observado nas primeiras 24 horas da admissão, e o menor valor de Na sérico observado nas primeiras 24 horas da admissão. As medicações de uso crônico na IC (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina, e espirolactona) foram analisadas em conjunto, para definição se houve ou não manutenção das mesmas nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar.

Os pacientes incluídos foram divididos em quatro grupos para análise comparativa: Hb e Na iniciais normais (grupo 1), Hb inicial < 10,0 mg/dl (grupo 2), Na inicial < 135 mEq/l (grupo 3), ou ambas as alterações (grupo 4).

Desfechos

Os desfechos analisados foram óbito hospitalar (ou até 30 dias após a alta), reinternação em até 30 dias após a alta, necessidade de ventilação mecânica invasiva, ocorrência de insuficiência renal aguda (aumento > 50% da creatinina sérica basal, independentemente da necessidade ou indicação de terapia dialítica) e tempo de internação (em dias).

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o número de CAAE

86084518.0.0000.5065, foram respeitados todos os preceitos éticos de pesquisas envolvendo seres humanos de acordo com a Declaração de Helsinque, e todos os participantes da pesquisa assinaram o TCLE. Os autores possuem acesso completo aos dados da pesquisa e se responsabilizam por sua integridade. Todos os autores leram e concordam com o manuscrito que se reporta na continuação.

Análise estatística

O software SPSS versão 20.0 foi utilizado para análise estatística dos dados. As variáveis categóricas foram expressas em frequências e porcentagens, e as contínuas, em médias e desvios-padrão. Foram utilizados teste do qui-quadrado, teste de Fisher, teste t de *student* e teste de análise de variância ANOVA *one-way*, adotando-se nível de significância de 0,05.

Resultados

Foram incluídos 40 pacientes internados por descompensação de IC. Houve predomínio de sexo masculino (55%), a média de idade foi de 62 ± 15 anos entre todos os grupos, e a hipertensão arterial, observada em 70% dos pacientes, foi a comorbidade mais prevalente. A fração de ejeção média do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma (método Simpson) foi de 40 ± 14%. Tiveram diagnóstico de IC com fração de ejeção reduzida 31 pacientes (77,5%), e IC com fração de ejeção preservada, 9 pacientes (22,5%). O número de pacientes em cada um dos quatro grupos e as características clínicas basais conforme os grupos estão expostos na Tabela 1.

As medicações de uso crônico foram mantidas durante a hospitalização em 24 (60,0%) pacientes (grupo I: 80,0%; grupo II: 57,1%; grupo III: 66,7%; grupo IV: 25,0%; p = 0,01). Houve 7 óbitos, representando 17,5% do total de pacientes, sendo que os grupos II (Hb < 10,0 mg/dl) e IV (Hb < 10,0 mg/dl e Na < 135 mEq/L) apresentaram maior mortalidade. Também houve maior incidência de insuficiência renal aguda no grupo II du-

Tabela 1. Características clínicas basais conforme os grupos

GRUPO	I (n=15)	II (n=14)	III (n=3)	IV (n=8)	p
Sexo masculino, n (%)	9 (60,0%)	5 (35,7%)	3 (100%)	5 (62,5%)	0,08
Idade (anos), média ± DP*	67,2 ± 15	66,4 ± 13	59 ± 11	55,7 ± 15	0,08
Etnia					0,38
Caucasiano	7 (46,7%)	6 (42,9%)	2 (66,7%)	3 (37,5%)	
Negro/Pardo	8 (53,3%)	8 (57,1%)	1 (33,3%)	5 (62,5%)	
Escolaridade					0,11
Analfabeto ou ensino fundamental incompleto, n (%)	10 (66,7%)	10 (71,4%)	2 (66,7%)	3 (37,5%)	
Ensino fundamental completo ou acima, n (%)	5 (33,3%)	4 (28,6%)	1 (33,3%)	5 (62,5%)	
Hipertensão arterial, n (%)	12 (80,0%)	11 (78,6%)	2 (66,7%)	3 (37,5%)	0,07
Diabetes mellitus, n (%)	7 (46,7%)	9 (64,3%)	1 (33,3%)	3 (37,5%)	0,22
Dislipidemia, n (%)	4 (26,7%)	2 (14,3%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0,19
Fibrilação atrial, n (%)	3 (20,0%)	1 (7,1%)	1 (33,3%)	4 (50,0%)	0,03
Doença renal crônica, n (%)	1 (6,7%)	4 (28,6%)	1 (33,3%)	1 (12,5%)	0,17

*DP: desvio-padrão.

Tabela 2. Desfechos adversos em até 30 dias após a alta conforme os grupos.

	I	II	III	IV	p
Mortalidade hospitalar, n (%)	1 (6,7%)	3 (21,4%)	0 (0%)	3 (37,5%)	0,007
Reinternação em 30 dias, n (%)	1 (6,7%)	4 (28,6%)	0 (0%)	1 (12,5%)	0,12
Insuficiência renal aguda, n	3 (20%)	6 (42,8%)	1 (33,3%)	2 (25%)	0,04
Ventilação mecânica invasiva, n (%)	1 (13,3%)	1 (7,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,41
Tempo de internação (dias), média ± DP*	16 ± 10	17 ± 12	24 ± 11	33 ± 19	0,03

*DP = desvio-padrão

rante a evolução intra-hospitalar. Os desfechos em até 30 dias após a alta estão expressos na Tabela 2.

Discussão

No presente trabalho, foram analisadas e comparadas as alterações de Hb e Na séricos na IC descompensada, e observou-se que a associação de hiponatremia e anemia foi forte preditor de mortalidade ainda dentro do ambiente hospitalar, bem como anemia grave também associou-se a piores desfechos durante a internação. Porém, a hiponatremia isolada nas primeiras 24 horas não se associou a piora prognóstica, o que provavelmente se atribuiu ao pequeno número de pacientes neste grupo. Entretanto, esta última alteração, isoladamente, impactou significativamente no alargamento do período de internação, assim como as duas alterações combinadas. Ainda, a presença de fibrilação atrial também foi mais comumente observada nestes dois últimos grupos analisados.

A hiponatremia frequentemente evidenciada em pacientes com IC descompensada decorre da ação de mecanismos compensatórios, como aumento da secreção de hormônio antidiurético (HAD) e da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O ciclo se inicia quando a mácula-densa renal interpreta a hipocontratilidade miocárdica como uma diminuição do volume circulante efetivo, ativando desta forma o SRAA. Como consequência desta ativação, ocorre aumento da reabsorção salina e hídrica. Concomitantemente, a secreção de HAD aumenta, reabsorvendo ainda mais líquido, logo, reabsorve-se mais água livre em relação ao sódio, levando a uma hiponatremia “dilucional”, sendo esta classificada como uma hiponatremia hipervolêmica^{8,9}. A hiponatremia há tempos é reconhecida como marcador de mau prognóstico em longo prazo na IC, porém, no curto prazo, não há associação estabelecida entre a redução do sódio sérico durante a descompensação da IC e eventos adversos na internação hospitalar.

A anemia frequentemente ocorre como consequência da IC, porém também pode ser sua causa em alguns indivíduos. A fisiopatologia do desenvolvimento da anemia nos pacientes com IC é complexa e provavelmente multifatorial. Entre os fatores que possuem correlação com sua gênese, estão: deficiência na produção de eritropoietina ou resistência à eritropoietina, hemodiluição, ativação neuro-humoral, estado pró-inflamatório

(produção de citoninas como interleucinas 1, 6 e 18) e deficiência de ferro¹⁰⁻¹². Não obstante, alguns fármacos utilizados no tratamento da IC também podem contribuir para a anemia, como os inibidores da enzima de conversora de angiotensina, os bloqueadores dos receptores de angiotensina e o carvedilol, pois provocam inibição da produção de eritropoietina¹³.

A presença de anemia é comum na IC, principalmente em pacientes do sexo feminino e aqueles hospitalizados. Costumam apresentar-se com sintomatologia mais exuberante e pior classe funcional¹⁴⁻¹⁵. Baixos níveis de Hb sérica em pacientes com IC descompensada estão associados a piores estados hemodinâmicos no momento da internação, piora da função renal, da classe funcional e, em última análise, do aumento da mortalidade hospitalar¹⁶. Estes fatos vêm ao encontro dos resultados por nós obtidos. Ademais, é consistente na literatura a documentação da associação entre anemia e mortalidade na IC, com elevação da mortalidade em aproximadamente 15,0% para cada 1,0 mg/dl de Hb sérica a menos¹⁷⁻²⁰.

Evidências científicas robustas embasam o tratamento da anemia na IC, o que se associa a melhora da função cardíaca e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e reduz o número de hospitalizações²¹⁻²⁴. A correção da anemia também constitui importante medida de prevenção ao desenvolvimento da síndrome cardiorenal²⁵. É importante salientar que, além do tratamento da deficiência de ferro, faz-se necessária a investigação das causas potencialmente tratáveis de redução da Hb sérica.¹

A condução de pacientes portadores de IC associada a anemia e/ou hiponatremia é um desafio clínico cada vez mais frequente, e que acompanha o aumento da expectativa de vida e da incidência de IC em diversas partes do mundo. A identificação de marcadores prognósticos precoces e acessíveis na prática clínica é fundamental para que cada serviço ou região específico adequem protocolos terapêuticos para pacientes com IC descompensada.

Conclusão

Nos pacientes hospitalizados por IC descompensada, a combinação de Hb < 10,0 mg/dl e Na < 135 mEq/l nas primeiras 24 horas da internação associou-se significativamente à maior mortalidade hospitalar e o au-

mento do tempo de internação. A Hb sérica < 10 mg/dl isoladamente associou-se à ocorrência de insuficiência renal aguda durante a hospitalização. Houve tendência a predomínio do sexo feminino e maior taxa de reinternação em 30 dias no grupo com Hb < 10,0 mg/dl, porém sem significância estatística. Estudos adicionais são necessário para identificar mais precisamente o impacto de alterações como Hb e Na séricos no prognóstico do paciente com IC descompensada.

Limitações

A principal limitação deste estudo advém do reduzido tamanho amostral. A ausência de associação entre hiponatremia isolada e os desfechos estudados pode ser atribuída ao pequeno número de pacientes neste grupo. Por se tratar de um centro de referência no tratamento da IC descompensada, os resultados podem não refletir as características reais de toda a população da região.

Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Referências bibliográficas

1. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol* 2018; 111(3):436-539.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJF, 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). *Eur Heart J* 2016; 37 (27):2129-2200.
3. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LEP, Pereira SB, Berwanger O, et al.; Investigadores Estudo BREATHE. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca - aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. *Arq Bras Cardiol* 2015;104(6):433-42.
4. Cavalini WLP, Ceulemans N, Correa RB, Padoani PW, Deufrate EFG, Maluf EMCP. Prevalence of anemia in patients with heart failure. *Int J Cardiovasc Sci* 2016;29(1):6-12.
5. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in function capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780-6.
6. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 38: 955-62.
7. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Tefera YG, Bhagavathula AS, Erku DA, Belachew SA, et al. The prognosis of heart failure patients: Does sodium level play a significant role? *PLoS One* 2018;13(11):e0207242.
8. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WH, Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(5):480-92.
9. Bettari L, Fiuzat M, Felker GM, O'Connor CM. Significance of hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev* 2012;17(1):17-26.
10. Cardoso J, Brito MI, Ochiai ME, Novaes M, Berganin F, Thicon T. Anemia nos pacientes com insuficiência cardíaca avançada. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(4): 524-529.
11. O'Meara E, Rouleau JL, White M, Roy K, Blondeau L, Ducharme A, et al. Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left ventricular remodeling processes. *Circ Heart Fail* 2014;7:773 -781.
12. Gil VM, Ferreira JS. Anemia e deficiência de ferro na insuficiência cardíaca. *Rev Port Cardiol* 2014; 33(1): 39-44.
13. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006;23;113(20):2454-61.
14. Groenveld HF, Januzzi JL, Damanan K, van Wijngaarden HL, Van Veldhuisen DJ, Van der Meer P, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (10): 818-27.
15. McMurray JJ. What are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure? *J Card Fail* 2004;10 (1 Suppl.): S10-2.
16. 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):1664-1672.
17. Pereira CA, Roscani MG, Zanati SG, Matsubara BB. Anemia, insuficiência cardíaca e manejo clínico baseado em evidências. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101(1): 87-92.
18. Sales ALF, Villacorta H, Reis L, Mesquita ET. Anemia como fator prognóstico em uma população hospitalizada por insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(3): 237-240.
19. Al-Jarallah M, Rajan R, Al-Zakwani I, Dashti R, Bulbanat B, Sulaiman K, et al. Incidence and impact of cardiorenal anaemia syndrome on all-cause mortality in acute heart failure patients stratified by left ventricular ejection fraction in the Middle East. *ESC Heart Fail* 2019; 6(1):103-110.
20. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, Barlera S, Carbonieri E, Gonzini L, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail* 2005; 11(2): 91-8.
21. Macini DM, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107(2):294-9.
22. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-2448.
23. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJV, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013; 368: 1210-1219.
24. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36: 657-668.
25. Silverberg DS, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(7):1737-44.

