

Insuficiência cardíaca e os fatores relacionados à anemia ferropriva, bem como sua maior incidência em mulheres

Jeovana Liliane Barbosa ¹, Gabriela de Deus Miranda ², Eduarda Volpe ³, Matheus Alves de Sousa ⁴, Mariana Maciel de Araújo ⁵, Samara Souza Melo ⁶, Danilo Figueiredo Soave ⁷



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p2157-2171>

Artigo recebido em 19 de Julho e publicado em 09 de Setembro de 2024

REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

O estudo visa elucidar se a insuficiência cardíaca e os fatores relacionados à anemia ferropriva podem estar associadas, bem como sua maior incidência em mulheres. Foi utilizada a base de dados PubMed (US National Library of Medicine), com dados científicos de 01 de agosto de 2023, com o filtro “female”, sem restrição de idioma. A deficiência de ferro (DI) apresenta índices relevantes em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Modificações na homeostase do ferro levam a um defeito no seu transporte e utilização, explicado pela resposta inflamatória sistêmica induzida pela IC grave, sendo mais comum no sexo feminino. Essa prevalência em mulheres está relacionada a diversos fatores como a regulação dos níveis de ferro por hormônios e resposta imunitária. A prevalência da DI aumenta com a gravidade da disfunção cardíaca, pois o ferro é essencial para reações de alta energia como a demanda muscular exige, além disso, a disfunção mitocondrial acarretada por ela causa efeitos adversos na contratilidade e relaxamento dos cardiomiócitos. A DI na IC demonstrou ser um fator que auxilia o aumento da mortalidade e pior qualidade de vida, além de ser associada ao número crescente de hospitalizações. Apesar desse fator independente contribuir para a piora da insuficiência cardíaca, em especial no sexo feminino, a suplementação intravenosa de ferro em pacientes com IC pode acarretar na melhora dos sintomas, sobressaindo os benefícios diante dos efeitos colaterais.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, Deficiência de ferro, Sexo feminino, Anemia ferropriva.



Heart failure and factors related to iron deficiency anemia, as well as its higher incidence in women

ABSTRACT

The study aims to elucidate whether heart failure and factors related to iron deficiency anemia may be associated, as well as its higher incidence in women. The PubMed database (US National Library of Medicine) was used, with scientific data from August 1, 2023, with the “female” filter, without language restrictions. Iron deficiency (ID) has relevant rates in patients with heart failure (HF). Modifications in iron homeostasis lead to a defect in its transport and use, explained by the systemic inflammatory response induced by severe HF, which is more common in females. This prevalence in women is related to several factors such as the regulation of iron levels by hormones and the Immune response. The prevalence of ID increases with the severity of cardiac dysfunction, as iron is essential for high-energy reactions required by muscular demand. Furthermore, the mitochondrial dysfunction caused by it causes adverse effects on the contractility and relaxation of cardiomyocytes. DI in HF has been shown to be a factor that contributes to increased mortality and worse quality of life, in addition to being associated with the increasing number of hospitalizations. Although this independent factor contributes to the worsening of heart failure, especially in females, intravenous iron supplementation in patients with HF can lead to na improvement in symptoms, highlighting the benefits over the side effects.

Keywords: Cardiac insufficiency, Iron deficiency, Women, Iron deficiency anemia.

Instituição afiliada – ¹⁻⁶UNIVERSIDADE DE RIO VERDE – UniRV, ⁷ Professor orientador da Universidade de Rio Verde

Autor correspondente: Jeovana Liliane Barbosa gabrieladeusmiranda@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A anemia ferropriva (AF) pode ser definida como uma diminuição drástica das reservas de ferro associada a uma diminuição do suprimento corporal, má absorção, perda crônica de sangue e aos níveis reduzidos de hemoglobina¹. Uma das etiopatogêneses é a limitação da eritropoiese causada pela deficiência de ferro (DI) acarretando, ao longo do tempo, o desenvolvimento de anemia². Dessa forma, essa deficiência também está relacionada à disfunção ventricular e insuficiência cardíaca (IC).

Segundo Gálvez-Barrón e colaboradores, (2023) a IC é uma das doenças crônicas com maior impacto adverso na população em geral, sendo sua detecção precoce e entendimento um objetivo importante³. A literatura mostra a relação da deficiência do ferro na insuficiência cardíaca, sendo um achado frequente em pacientes que apresentam essa cardiopatia.

Estudos comprovam que existe significativa predominância de DI em mulheres^{4, 5}. Sendo essa muitas vezes listada como principal determinante para IC quando excluída a DI⁵. Dessa forma, é possível questionar: qual a relação existente entre a anemia ferropriva, a insuficiência cardíaca e o sexo feminino?

O presente estudo se justifica pela falta de produções científicas que abordam essa relação. Deste modo, o estudo visa elucidar se há ligação entre a anemia ferropriva e a insuficiência cardíaca além da sua insciência no sexo feminino.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa com o propósito de analisar a anemia ferropriva relacionada a insuficiência cardíaca no sexo feminino. Foi utilizada a base de dados PubMed (US National Library of Medicine), com dados científicos de 01 de agosto de 2023, sem restrição de

idioma.

Estratégia de pesquisa:

Foram utilizados os seguintes descritores para ir de encontro à temática, com um desenho prospectivo: anemia AND iron-deficiency AND heart failure; sendo adicionado o filtro “female”. Para complementar as buscas nas bases de dados foram revisadas algumas referências dos artigos selecionados.

Critérios de inclusão:

Foram incluídos somente artigos publicados nos últimos 5 anos, gratuitos, com DOI e resumo devidamente inseridos na base de dados.

Seleção e Extração dos artigos:

A seleção dos estudos foi realizada de forma conjunta pelos autores, seguindo três etapas: I- análise dos títulos dos artigos, II- leitura dos resumos e III- leitura dos textos completos.

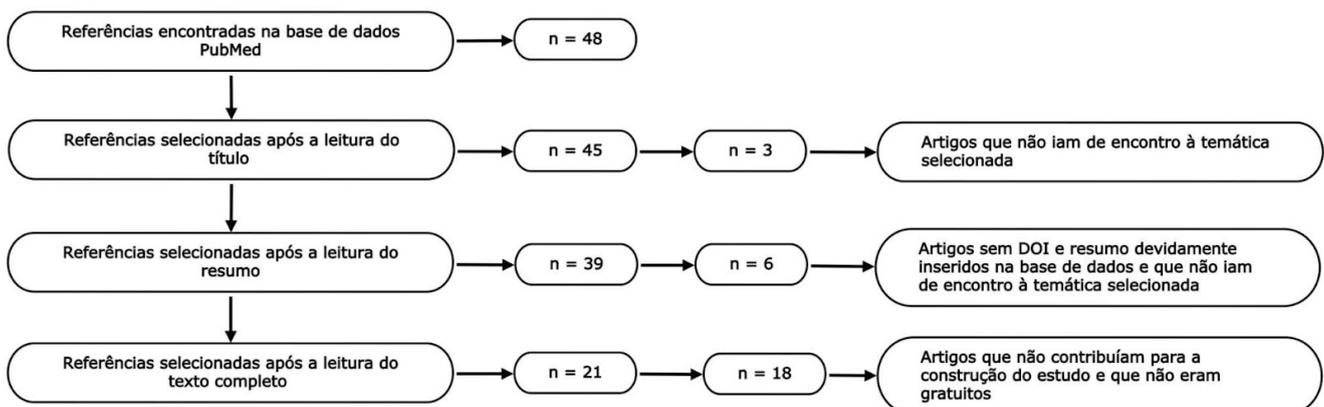


Figura 01 - Fluxograma das fases da revisão integrativa

RESULTADOS

Como resultado da pesquisa feita na base de dados PubMed com os descritores de ciências da saúde foi obtido um total de 48 artigos, dos quais foram excluídos 3 pela leitura do título por não irem de encontro à temática selecionada no presente estudo, restando 45 artigos. Após a leitura do resumo foram excluídos 6 artigos por não ter DOI ou resumo devidamente inserido na base de dados e não estarem de acordo com a temática selecionada. Por fim seguiu-se para a leitura integral dos 39 artigos restantes, dos quais foram excluídos 18 por não serem gratuitos, não acrescentarem informações úteis ou

relevantes que colaborassem para a construção do estudo e resposta da pergunta de pesquisa, restando um total de 21 artigos.

Tabela 01: Estudos final utilizados para amostra

Autor/Ano	Título
T M Uskach, 2022	E1:[Management of iron deficiency in chronic heart failure]
Savarese G. et al, 2023	E2: Iron deficiency and cardiovascular disease
Graham J F. et al, 2021	E3: Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure
Tkaczyszyn M. et al, 2021	E4: Iron deficiency contributes to resistance to endogenous erythropoietin in anaemic heart failure patients
Miñana G. et al, 2021	E5: Right ventricular function and iron deficiency in acute heart failure
Mistry H R. et al, 2020	E6: Correction of iron deficiency in hospitalized heart failure patients does not improve patient outcomes
Comín-Colet J. et al, 2020	E7: Impact of non-cardiovascular comorbidities on the quality of life of patients with chronic heart failure: a scoping review
Chopra Vijay K. et al, 2020	E8: Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers



Kurz K. et al, 2020	E9: Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure
Beattie James M. et al, 2020	E10: Iron deficiency in 78 805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study
Ponikowski P. et al, 2019	E11: Rationale and design of the AFFIRM-AHF trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial comparing the effect of intravenous ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality in iron-deficient patients admitted for acute heart failure
Simon S. et al,2019	E12: Audit of the prevalence and investigation of iron deficiency anaemia in patients with heart failure in hospital practice
Haye H van der Wal et al, 2019	E13: Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use.
Zdravkovic SC. et al, 2019	E14: Effects of 6-months of oral ferrous and ferric supplement therapy in patients who were hospitalized for decompensated chronic heart failure.
Sportouch L. et al, 2019	E15: Dynamic iron status after acute heart failure.
Charles-Edwards G. et al, 2019	E16: Effect of Iron Isomaltoside on Skeletal Muscle Energetics in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency.
Negi PC. et al, 2018	E17: Prevalence, risk factors, and significance of iron deficiency and anemia in nonischemic heart failure patients with reduced ejection fraction from a Himachal Pradesh heart failure registry.



Hofmarcher T. et al, 2018	E18: Cost effectiveness of implementing ESC guidelines for treatment of iron deficiency in heart failure in the Nordic countries.
Martens P. et al, 2019	E19: Prevalence of underlying gastrointestinal malignancies in iron-deficient heart failure.
McCullough PA. et al,2018	E20: Usefulness of Oral Ferric Citrate in Patients With Iron-Deficiency Anemia and Chronic Kidney Disease With or Without Heart Failure.
Sharma S. et al,2020	E21: Intact and C-Terminal FGF23 Assays-Do Kidney Function, Inflammation, and Low Iron Influência Relationships With Outcomes?

DISCUSSÃO

Um estudo concluiu que 30-50% dos pacientes internados por conta da IC tinham DI e em 70% ela se manifestou após a alta hospitalar⁶. Por conta da alta prevalência recentemente a DI foi reconhecida como uma comorbidade associada à IC que deve ser averiguada⁷. Isso pode ser explicado pela resposta inflamatória sistêmica a qual pode ser induzida pela IC grave, elevando os níveis de citocinas que aumentam a expressão de hepcidina, hormônio responsável por manter a homeostase do ferro, no fígado; o que causa retenção do mesmo e redução do ferro circulante⁴.

Estudos demonstram que a deficiência de ferro (DI) tem um índice comum em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) ou doenças cardiovasculares (DC) . A presença de DI limita a eritropoiese, acarretando no quadro de anemia com o postergar do tempo em pacientes com ICC². A análise dos níveis de ferritina e saturação de transferrina é fundamental no diagnóstico e tratamento da ICC com o objetivo de melhorar os sintomas e evitar comorbidades adjacentes⁸.

A DI pode ser absoluta ou verdadeira e ainda se originar de modificações na homeostase do ferro (FE) causada pela inflamação é chamada de DI funcional. Essa modificação leva a um transporte e utilização defeituoso do ferro,



cujo FE circulante está em baixos níveis, mas com concentrações normais ou aumentadas de ferritina⁹. A DI funcional foi mais relacionada às mulheres, enquanto a DI absoluta foi associada aos homens de forma mais elevada, isso sugere que o mecanismo de retenção de ferro pode ser diferente em ambos os sexos⁹.

A prevalência da DI aumenta com a gravidade da disfunção cardíaca e se mostra conexa a outras deficiências ou piora da função de outros órgãos, como o rim, além de se mostrar mais comum entre o sexo feminino¹. Em análises retratadas, DI e IC tem um índice de relação feminil aparente, no qual dentre um grupo de estudo com pacientes anêmicos e com IC, um total de 57% era do sexo feminino além de apresentar uma pior função renal^{10,11,12}.

De acordo com a análise dos artigos, existem condições fisiológicas que podem acarretar a deficiência de ferro, tais como: infância, gravidez, lactação, períodos menstruais e velhice^{13,4}. A prevalência de DI em mulheres^{14,6,15} está relacionada a esses diversos fatores, assim como, a regulação dos níveis de ferro por hormônios como os estrogênios e também, a resposta imunitária com base em fatores genéticos ¹².

O ferro é um micronutriente essencial para reações de alta energia e é necessário na demanda do músculo cardíaco e esquelético, devido essa alta exigência as células contém muitas mitocôndrias que são supridas pela energia advinda do ferro^{16,17}. Com a DI ocorre a disfunção mitocondrial e isso acarreta efeitos adversos na contratilidade e relaxamento dos cardiomiócitos, além disso estudos mostraram que a DI pode resultar da perda de sangue por fármacos por meio da terapia para IC, são eles: anticoagulantes e antiplaquetários, e também podem inibir a eritropoiese como alguns betabloqueadores^{16,17,18, 5}.

A reposição de FE também já se mostrou benéfica no aumento da tolerância a exercícios em pacientes com IC^{19,15,20,21}. Entretanto, as diretrizes de gastroenterologia indicam que pacientes com anemia ferropriva devem fazer avaliação endoscópica para identificar possíveis malignidades intestinais que



levem a perda de sangue, provocando a deficiência de ferro²¹.

A DI na IC demonstrou ser um contribuinte independente para o aumento da mortalidade e pior qualidade de vida além de ser associada ao número crescente de hospitalizações²². Dentre as terapias estudadas, a oral com ferro em pacientes com ICC tem baixa eficácia na correção desta condição. Contudo, ensaios internacionais controlados por placebo e meta-análises demonstraram que a suplementação intravenosa de ferro em pacientes com IC é superior à via oral, acarretando na melhora dos sintomas, maior capacidade de exercício e a qualidade de vida em pacientes com IC e DI². A suplementação de ferro oral está associada a reações adversas gastrointestinais¹⁵, o que pode dificultar o tratamento. A suplementação intravenosa se torna então a melhor opção para o tratamento da deficiência de ferro associada à IC¹⁵.

No entanto, o tratamento de carboximaltose férrica intravenosa apresentou eficácia em reverter as consequências da DI nas células cardiovasculares. Em contrapartida, os suplementos orais de ferro não apresentam efeitos benéficos devido o edema intestinal e a regulação positiva de hepcidina presentes nos pacientes com IC, que impedem a sua boa absorção¹⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Contudo, o presente estudo concluiu que existe forte relação entre a anemia ferropriva e a IC bem como sua maior incidência no sexo feminino. A DI foi associada à IC como um fator que deve ser averiguado, a pesquisa dos níveis de ferritina e saturação de transferrina se mostrou fundamental no diagnóstico e tratamento de ICC e na prevenção de comorbidades associadas. A DI se tornou mais prevalente em casos de IC mais grave e se mostrou associada a função renal deficiente.

A retenção de ferro pode ser diferente para homens e mulheres, o que



torna a DI mais prevalente em mulheres por conta de diversos fatores. A disfunção mitocondrial causada pela DI causa prejuízo aos cardiomiócitos e os fármacos administrados para IC causam efeitos adversos associados à presença da DI. Essa condição na IC contribui para uma pior qualidade de vida e aumento da taxa de mortalidade, sendo a suplementação de FE intravenosa a mais eficaz no tratamento, devido à melhor absorção.

REFERÊNCIAS

1. Erratum to: Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur Heart J* [Internet]. 25 mar 2023 [citado 25 mar 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad043>
2. Uskach TM. Management of iron deficiency in chronic heart failure. *Ter Arkhiv* [Internet]. 26 maio 2022 [citado 25 mar 2024];94(4):572-8. Disponível em: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201451>
3. Gálvez-Barrón C, Pérez-López C, Villar-Álvarez F, Ribas J, Formiga F, Chivite D, Boixeda R, Iborra C, Rodríguez-Molinero A. Machine learning for the development of diagnostic models of decompensated heart failure or exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep* [Internet]. 5 ago 2023 [citado 25 mar 2024];13(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39329-6>
4. Negi PC, Dev M, Paul P, Pal Singh D, Rathoure S, Kumar R, Dhiman A, Kandoria A, Ganju N, Sharma R, Bhardwaj R, Merwaha R, Asotra S, Mahajan K, Sondhi S, Rao S. Prevalence, risk factors, and significance of iron deficiency and anemia in nonischemic heart failure patients with reduced ejection fraction from a Himachal Pradesh heart failure registry. *Indian Heart J* [Internet]. Dez 2018 [citado 25 mar 2024];70:S182—S188. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.10.032>
5. van der Wal HH, Grote Beverborg N, Dickstein K, Anker SD, Lang CC, Ng LL, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van der Meer P. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J* [Internet]. 26 set 2019 [citado 25 mar 2024];40(44):3616-25. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz680>
6. Sportouch L, Cautela J, Resseguier N, Pinto J, Ammar C, Gaubert M, Barraud J, Peyrol M, Laine M, Bonello L, Yvorra S, Paganelli F, Thuny F. Dynamic iron status after acute heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. Jun 2019 [citado 25 mar 2024];112(6-7):410-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.02.002>



7. Hofmarcher T, Cabrales Alin D, Linde C. Cost effectiveness of implementing ESC guidelines for treatment of iron deficiency in heart failure in the Nordic countries. *Scand Cardiovasc J* [Internet]. 2 nov 2018 [citado 25 mar 2024];52(6):348-55. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14017431.2018.1546894>
8. Comín-Colet J, Martín Lorenzo T, González-Domínguez A, Oliva J, Jiménez Merino S. Impact of non-cardiovascular comorbidities on the quality of life of patients with chronic heart failure: a scoping review. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 7 out 2020 [citado 25 mar 2024];18(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01566-y>
9. Kurz K, Lanser L, Seifert M, Kocher F, Pölzl G, Weiss G. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail* [Internet]. 27 maio 2020 [citado 25 mar 2024];7(4):1880-90. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12755>
10. Graham FJ, Masini G, Pellicori P, Cleland JG, Greenlaw N, Friday J, Kazmi S, Clark AL. Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 28 maio 2021 [citado 25 mar 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2251>
11. Tkaczyszyn M, Comín-Colet J, Voors AA, Veldhuisen DJ, Enjuanes C, Moliner P, Drozd M, Sierpiński R, Rozentryt P, Nowak J, Suchocki T, Banasiak W, Ponikowski P, Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency contributes to resistance to endogenous erythropoietin in anaemic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 11 jul 2021 [citado 25 mar 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2253>
12. OUP accepted manuscript. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 [citado 25 mar 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuaa028>
13. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Fail* [Internet]. 30 jun 2020 [citado 25 mar 2024];7(5):2007-11. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12797>
14. González-Costello J, Comín-Colet J, Lupón J, Enjuanes C, de Antonio M, Fuentes L, Moliner-Borja P, Farré N, Zamora E, Manito N, Pujol R, Bayés-Genis A. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 1 nov 2018 [citado 25 mar 2024];18(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0942-x>
15. Zdravkovic SC, Nagorni SP, Cojbasic I, Mitic V, Cvetkovic P, Nagorni I, Govedarovic N, Davinic I, Stanojevic D. Effects of 6-months of oral ferrous and ferric supplement therapy in patients who were hospitalized for decompensated chronic heart failure. *J Int*



Med

Res [Internet]. 13 jun 2019 [citado 25 mar 2024];47(7):3179-89. Disponível em:

<https://doi.org/10.1177/0300060519847352>

16. Beattie JM, Khatib R, Phillips CJ, Williams SG. Iron deficiency in 78 805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study. *Open Heart* [Internet]. Mar 2020 [citado 25 mar 2024];7(1):e001153. Disponível em:

<https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001153>

17. Ponikowski P, Kirwan B, Anker SD, Dorobantu M, Drozd J, Fabien V, Filippatos G, Haboubi T, Keren A, Khintibidze I, Kragten H, Martinez FA, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Nicolau JC, Ohlsson M, Parhomenko A, Pascual-Figal DA, Ruschitzka F, Sim D, Skouri H, Meer P, Jankowska EA. Rationale and design of the AFFIRM-AHF trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial comparing the effect of intravenous ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality in iron-deficient patients admitted for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. Dez 2019 [citado 25 mar 2024];21(12):1651-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1710>

18. Simon S, Ioannou A, Deoraj S, Metaxa S, Mandal AK, Missouriis CG. Audit of the prevalence and investigation of iron deficiency anaemia in patients with heart failure in hospital practice. *Postgrad Med J* [Internet]. 15 nov 2019 [citado 25 mar 2024];96(1134):206-11. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-136867>

19. McCullough PA, Uhlig K, Neylan JF, Pergola PE, Fishbane S. Usefulness of Oral Ferric Citrate in Patients With Iron-Deficiency Anemia and Chronic Kidney Disease With or Without Heart Failure. *Am J Cardiol* [Internet]. Ago 2018 [citado 25 mar 2024];122(4):683-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.062>

20. Charles-Edwards G, Amaral N, Sleigh A, Ayis S, Catibog N, McDonagh T, Monaghan M, Amin-Youssef G, Kemp GJ, Shah AM, Okonko DO. Effect of Iron Isomaltoside on Skeletal Muscle Energetics in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation* [Internet]. 21 maio 2019 [citado 25 mar 2024];139(21):2386-98. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038516>

21. Martens P, Minten L, Dupont M, Mullens W. Prevalence of underlying gastrointestinal malignancies in iron-deficient heart failure. *ESC Heart Fail* [Internet]. 10 nov 2018 [citado 25 mar 2024];6(1):37-44. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12379>

22. Mistry RH, Kohut A, Ford P. Correction of iron deficiency in hospitalized heart failure patients does not improve patient outcomes. *Ann Hematol* [Internet]. 9 nov 2020 [citado 25 mar 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04338-2>



Insuficiência cardíaca e os fatores relacionados a anemia ferropriva, bem como sua maior incidência em mulheres

BARBOSA, Jeovana Liliane *et. al.*