

A sobreposição da Anemia com a Síndrome da Insuficiência Cardíaca: uma visão sobre a fisiopatologia, as repercussões clínicas e o prognóstico

Isabelle Lima Mendes¹, João Paulo de Moura Fernandes², Maria Cláudia Queiroz de Castro², Raul Bernardo Ribeiro², Lucas Gregório Batista², Yure Tavares Gomes², João Pedro da Luz Martins², Josenias Magalhães de Sousa Filho², Luís Felipe Carvalho Pereira², Igor Barbosa Mendes², Paulo Victor da Luz Martins Neiva²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v7n1p1155-1182>

Artigo recebido em 24 de Novembro e publicado em 14 de Janeiro de 2025

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma complicação comum de várias doenças cardíacas e apresenta como mecanismos fisiopatológicos a redução da contratilidade, o aumento das pressões diastólicas e a congestão pulmonar e sistêmica. Nesse sentido, trata-se de um grave problema de Saúde Pública com alta mortalidade, impacto na qualidade de vida e com elevados custos relacionados às internações. Embora as hospitalizações tenham diminuído no Brasil nos últimos 20 anos, a mortalidade associada à IC dobrou. Diante desse contexto, o estudo buscou analisar a relação da IC com a anemia, abordando seus aspectos fisiopatológicos, as repercussões clínicas e o prognóstico, almejando uma melhor compreensão sobre essas entidades clínicas. Para a construção desse artigo, foi realizada uma revisão da literatura com publicações selecionadas nas plataformas BVS, PubMed e Portal de periódicos da CAPES. A pesquisa usou descritores em saúde como “anemia”, “insuficiência cardíaca” e “patologia” e suas versões em inglês, extraídos do acrônimo DeCS. A combinação dos descritores foi feita com o operador booleano "AND", e também foram considerados estudos de literatura cinzenta. Ademais, os critérios de inclusão foram: estudos com acesso integral, publicados nos últimos 20 anos (2005-2024) e em espanhol, inglês ou português. Os critérios de exclusão foram: estudos não publicados, não acessíveis na íntegra e fora do escopo do estudo. Nesse sentido, a deficiência de ferro, consequência das anemias em estudo, é de crucial discussão, pois o ferro é necessário na síntese de hemoglobina e hemácias. A característica dessa condição é a desregulação do metabolismo do ferro, incluindo níveis elevados de citocinas inflamatórias (como IL-6 e TNF- α) que alteram a absorção de ferro no intestino e a liberação de ferro armazenado em macrófagos e hepatócitos. Os mecanismos compensatórios do corpo em resposta à anemia incluem aumento na produção de eritropoietina (EPO) e vasodilatação, que tenta melhorar a oferta

de oxigênio aos tecidos. No entanto, quando os níveis de hemoglobina ficam muito baixos, a hipóxia tecidual induz aumento do débito cardíaco e ativação do sistema nervoso simpático, o que pode causar e/ou agravar os casos de Insuficiência Cardíaca, levando a alterações hemodinâmicas deletérias, como o aumento do trabalho cardíaco e a hipertrofia do ventrículo esquerdo. Conclui-se, portanto, a relevância de reconhecer e de tratar a anemia em pacientes com Insuficiência Cardíaca, promovendo uma abordagem diagnóstica e terapêutica direcionada para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida nesses sujeitos.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Anemia; Cardiologia.

The overlap of Anemia with Heart Failure Syndrome: an insight into pathophysiology, clinical repercussions and prognosis

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a common complication of several heart diseases and presents as pathophysiological mechanisms reduced contractility, increased diastolic pressures and pulmonary and systemic congestion. In this sense, it is a serious public health problem with high mortality, impact on quality of life and high costs related to hospitalizations. Although hospitalizations have decreased in Brazil in the last 20 years, mortality associated with HF has doubled. Given this context, the study sought to analyze the relationship between HF and anemia, addressing its pathophysiological aspects, clinical repercussions and prognosis, aiming at a better understanding of these clinical entities. To construct this article, a literature review was carried out with publications selected from the BVS, PubMed and CAPES Journal Portal platforms. The research used health descriptors such as “anemia”, “heart failure” and “pathology” and their English versions, extracted from the acronym DeCS. The combination of descriptors was performed using the Boolean operator "AND", and gray literature studies were also considered. Furthermore, the inclusion criteria were: studies with full access, published in the last 20 years (2005-2024) and in Spanish, English or Portuguese. The exclusion criteria were: unpublished studies, not fully accessible and outside the scope of the study. In this sense, iron deficiency, a consequence of the anemias under study, is of crucial discussion, since iron is necessary for the synthesis of hemoglobin and red blood cells. The characteristic of this condition is the dysregulation of iron metabolism, including elevated levels of inflammatory cytokines (such as IL-6 and TNF- α) that alter iron absorption in the intestine and the release of iron stored in macrophages and hepatocytes. The body's compensatory mechanisms in response to anemia include increased production of erythropoietin (EPO) and vasodilation, which attempts to improve oxygen supply to tissues. However, when hemoglobin levels are very low, tissue hypoxia induces increased cardiac output and activation of the sympathetic nervous system, which can cause and/or aggravate cases of Heart Failure, leading to deleterious hemodynamic changes, such as increased cardiac work and left ventricular hypertrophy. Therefore, it is important to recognize and treat anemia in patients with Heart Failure, promoting a diagnostic and therapeutic approach aimed at improving the prognosis and quality of life in these individuals.

Keywords: Heart Failure; Anemia; Cardiology.



Instituição afiliada: 1 - Médica Geriatria e Docente de Medicina na Universidade Federal do Cariri (UFCA), 2 - Graduando em Medicina na Universidade Federal do Cariri (UFCA).

Autor correspondente: Isabelle Lima Mendes
isabelle.mendes@ufca.edu.br

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



INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pela inadequada perfusão tecidual devido às alterações morfofisiológicas na bomba cardíaca, resultando, na redução do débito cardíaco (DC) e, por conseguinte, na redução do volume sistólico. Os principais sinais e sintomas da IC são relacionados à dispneia progressiva aos esforços que pode ser acompanhada por fadiga, turgência de jugulares, edema de membros inferiores (MMII), ascite e terceira bulha cardíaca (Kociol *et al.*, 2010).

No entanto, o organismo tenta, logo nas fases iniciais, manter o débito cardíaco intacto para evitar sinais de hipoperfusão (taquicardia, diaforese, elevação do TEC e alterações na excreção urinária) às custas de elevadas pressões de enchimento sendo chamado de IC de perfil A (quente e seco), ou seja, com hipertensão associada e sem manifestações de congestão cardíaca pela classificação de *Nohria-Stevenson* que avalia o paciente no modelo clínico-hemodinâmico. O paradigma de evolução é altamente usual e consegue melhorar a visualização do prognóstico do enfermo frente à condição cardiovascular (Bozkurt *et al.*, 2021).

A Insuficiência Cardíaca é um dos caminhos típicos da maioria das doenças do coração quando evoluem e tem como mecanismo fisiopatológico centrais a redução da contratilidade cardíaca, redução do volume sistólico e o aumento das pressões diastólicas, resultando em congestão pulmonar, hepática e sistêmica. Esse grupo de doenças configura um importante problema de Saúde Pública com aumento de sua prevalência de forma global, com altos índices de mortalidade e redução categórica da qualidade de vida dos pacientes acometidos por aumento das taxas de internação e diminuição nas aptidões motoras por cursar substancialmente com a dispneia (Rossi Neto; Casadei; Finger, 2020).

Nesse sentido, a IC compõe uma das enfermidades tidas como pandemia a nível mundial (Rossi Neto; Casadei; Finger, 2020). No Brasil, nos últimos vinte anos (2004-2024), o número de internações relacionadas ao quadro patológico diminuiu pela metade, em contrapartida a taxa de mortalidade aumentou em dobro conforme apontam os dados disponíveis no DataSUS.

A avaliação precoce e a terapia intensiva têm sido apontadas como as melhores

estratégias para redução dos quadros de morbimortalidade advindos da enfermidade. Sendo defendido o método sistemático de abordagem do paciente na sala de emergência seguindo estes quatro protocolos: (1) a definição do risco imediato de vida (por meio do monitoramento elétrico do coração, alteração nas troponinas circulantes, alterações clínicas, como a Insuficiência Respiratória, o Infarto Agudo do Miocárdio, o Choque Cardiogênico e as bradi/taquiarritmias), (2) o diagnóstico de IC (por critérios clínicos - Framingham), (3) o perfil de prognóstico intra-hospitalar (pela definição do modelo fisiopatológico e hemodinâmico, do volume de ejeção e, por fim, do fator etiológico/descompensador) e (4) a terapia de admissão (Kociol *et al.*, 2010; Rossi Neto; Casadei; Finger, 2020).

Nessa perspectiva, a identificação e o controle do fator etiológico, o qual gera a cascata de eventos relacionados à descompensação do quadro da IC é de suma relevância para uma abordagem mais centrada e que minimize, por sua vez, a piora do paciente. A deficiência de ferro tem sido apontada como uma comorbidade bastante comum na Insuficiência Cardíaca, cerca de 50% dos pacientes estáveis e 80% nos com IC descompensada apresentam tal alteração de acordo com Loncar *et al.* (2021). Os pesquisadores apontam sua importância na compreensão da fisiopatologia da doença, ao passo que o Ferro é um oligoelemento essencial para a manutenção da energia celular e metabolismo de tecidos extra-hematopoiéticos.

A anemia ferropriva gera uma eritropoiese deficitária que afeta diretamente a função dos cardiomiócitos, os quais têm alta demanda energética, sendo sensíveis à utilização limitada do ferro e à redução de suas reservas. No contexto fisiopatológico, a deficiência de ferro está ligada ao marcador laboratorial que é a ferritina sérica, a qual representa o gradiente de armazenamento de ferro, assim sendo um marcador substituto da quantidade de ferro armazenado que significa estoques corporais de ferro esgotados (Loncar, *et al.*, 2021).

Novos estudos observacionais têm confirmado mais ainda a relação das duas entidades clínicas. A anemia constitui um fator adverso no desenvolvimento da IC, sendo um fator de pior prognóstico comum, independente dos níveis de mortalidade. A sobreposição promove a exacerbação da síndrome clínica, ao passo que essa gera um remodelamento ventricular à esquerda de maneira mais extensa, crescimento da

circulação de citocinas pró-inflamatórias e piora da função renal. Inicialmente os mecanismos envolvidos estão relacionados ao aumento da pré-carga e a diminuição da pós-carga, que aumentaria o DC e, em longo prazo, levaria à hipertrofia ventricular esquerda com maior volume (Gan *et al.*, 2023).

Sirbu *et al.* (2018) apontam ainda o processo de autorregulação das duas entidades clínicas como forma de autorrenovação, isto é, que a cascata de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-1 (IL-1) e a interleucina-6 (IL-6), elevadas em pacientes com IC, determinam uma redução significativa na síntese de eritropoetina e a consequente manutenção da anemia e piora da Insuficiência.

Portanto, a investigação sobre a presença da anemia em coexistência nas apresentações da Insuficiência Cardíaca é de suma necessidade para a implementação de intervenções preventivas e terapêuticas que possam interferir positivamente na evolução clínica desfavorável dessas comorbidades e melhorar no prognóstico da IC, devendo, dessa forma, constituir como uma parte integrante da avaliação clínico-laboratorial nesses pacientes. Logo, o presente estudo buscou compreender e correlacionar as duas entidades clínicas, revisando os aspectos ligados ao processo fisiopatológico delas, de modo a repensar nas opções de manejo terapêutico para IC.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão da literatura, feita a partir de artigos selecionados na plataforma de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed e do Portal de periódicos da CAPES, utilizando-se dos descritores em saúde “*anemia*”, “*insuficiência cardíaca*” e “*patologia*”, bem como seus correspondentes na língua inglesa. Os descritores foram retirados do acrônimo de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Todos os descritores foram combinados entre si por meio do operador booleano “AND”. Além disso, foram utilizados estudos de literatura cinzenta.

Para inclusão dos estudos, foram definidos os seguintes critérios: Estudos com acesso integral; escritos em língua espanhola, inglesa ou portuguesa; e publicados nos últimos 20 anos (2005-2024). Para exclusão dos artigos, foram definidos os seguintes critérios: Estudos não publicados; não disponíveis na íntegra; e fora do escopo abordado por este estudo.

Os estudos selecionados após a aplicação dos critérios de seleção, foram submetidos a uma leitura minuciosa de seus conteúdos. Dados e informações obtidos da análise das obras foram organizados em tópicos descritivos, cada qual aborda um aspecto importante do tema deste estudo, a fim de proporcionar uma visão abrangente, detalhada e informativa, assim como identificar possíveis lacunas no conhecimento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de hematopoiese:

A hematopoiese é um processo celular e molecular complexo responsável pela produção das diferentes linhas celulares do sangue. A princípio, tal processo desenvolve-se no saco vitelínico, passa para o fígado fetal no segundo mês gestacional e, após o nascimento, permanece de forma contínua na medula óssea de todos os ossos do corpo até os cinco anos de idade. Já na fase adulta, a hematopoiese restringe-se à medula dos ossos esponjosos, como o íliaco, o esterno, os ossos do crânio, os arcos costais e as vértebras (Palis, 2014).

A formação das células sanguíneas têm origem em uma única célula progenitora e pluripotente, a célula-tronco hematopoiética (HSC), cuja capacidade de autorrenovação e plasticidade permite que ela se diferencie em múltiplas linhagens celulares hematológicas. Inicialmente, a célula-tronco diferencia-se em duas linhagens principais: mieloide e linfoide. Essas linhagens, sofrem sucessivas fases de divisões e maturação, a fim de originar os elementos figurados do sangue que, quando maduros, são liberados na corrente sanguínea. As HSCs residem no topo da hierarquia hematopoiética e dão origem a pelo menos nove tipos distintos de células sanguíneas maduras (Bryder; Rossi; Weissman, 2006).

Nesse contexto, os eritrócitos, o tipo de célula mais comum no sangue adulto, possuem forma bicôncava e de pequeno tamanho, o que aumenta a relação superfície/volume de sua superfície, facilitando as trocas gasosas e a passagem pelos microcapilares dos tecidos sem sofrer danos. Tais células são produzidas em decorrência da cascata da hematopoiese e, especificamente, da eritropoiese. A regulação fina da eritropoiese é influenciada por vários fatores de crescimento e de transcrição nucleares,

entre os quais se destacam a EPO, o GATA-1 e pelo microambiente envolvente (Zhao, et al., 2006).

Após a consagração em determinada linhagem, as células progenitoras e precursoras hematopoiéticas passam a ser reguladas, de acordo com as necessidades fisiológicas, por condições de crescimento, hormônios e citocinas, como o fator de crescimento granulocítico, a eritropoietina (EPO), a trombopoetina, interleucinas (IL) e o fator de necrose tumoral (TNF). A disponibilidade de oxigênio (O₂) para atender às necessidades metabólicas dos tecidos é uma das principais variáveis influentes na fabricação de glóbulos vermelhos (Manwani & Biker, 2008). Existem dois tipos de eritropoiese:

(1) Eritropoiese de estado estacionário: ocorre na medula óssea e mantém a homeostase eritroide, produzindo cerca de 10¹¹ células/dia. Para isso, emprega células derivadas de progenitores mieloides comuns (CMPs) e progenitores eritroides de megacariócitos (MEPs), ambos originados de HSCs (Manwani & Biker, 2008).

(2) Eritropoiese de estresse: ativada em condições de hipóxia, aumenta a produção de eritrócitos em até 10 vezes. O processo é extramedular e desenvolve-se com base nas células progenitoras eritroides de estresse (SEPs), derivadas de células-tronco hematopoiéticas de reconstituição de curto prazo (ST-HSCs) (Manwani & Biker, 2008). A principal diferença entre os dois processos está nos estágios iniciais, que utilizam progenitores distintos e respondem a sinais específicos.

A eritropoietina (EPO), um hormônio glicoproteico, é a principal reguladora da eritropoiese (Palis, 2014) e tem como função promover a sobrevivência e maturação de precursores eritroides ao inibir a apoptose (Zuckerman, 2009). Sua síntese ocorre predominantemente nas células dos capilares peritubulares dos rins, mas também é presente no coração, no baço, no pulmão, nos testículos, nos ovários, na retina e no sistema nervoso (Wang; Di; Noguchi, 2014).

A produção de EPO é estimulada pela deficiência de oxigênio (O₂), que pode ser desencadeada por fatores como anemia, ligação inadequada de O₂ à hemoglobina (Hb), hipoxemia ou redução do fluxo sanguíneo renal, como na hemorragia (Bunn, 2013). Os níveis de EPO podem ser dosados no plasma por meio de imunoenaios sensíveis, cujo valor normal é de 10 a 25 U/L (Adamson & Longo, 2008). Sua concentração apresenta

relação inversa com hematócrito ou hemoglobina, sendo evidente em vários tipos de anemia (Bunn, 2013).

A produção normal de eritrócitos permite a reposição diária de 0,8 a 1% das hemácias circulantes, cuja sobrevivência média é de 100 a 120 dias. Após esse período, são removidas pelo sistema reticuloendotelial (SRE), especialmente pelo baço (Dzierzak & Philipsen, 2013). Por fim, a produção adequada de eritrócitos depende da função renal, da medula eritroide e do suprimento de substratos essenciais, como ferro, ácido fólico e vitamina B12. Quaisquer alterações dessas etapas causam anemia.

A hemoglobina (Hb):

A hemoglobina (Hb) é uma macromolécula encontrada no interior dos eritrócitos, composta por quatro cadeias polipeptídicas denominadas globinas (grupo proteico) e um grupo heme (prostético) ligado a cada uma delas. A principal hemoglobina em humanos adultos, a hemoglobina A, é um heterotetrâmero que apresenta dois polipeptídeos de α -globina e dois de β -globina, estruturalmente semelhantes que são codificadas pelos genes HBA1 e HBA2 duplicados e pelo gene HBB, respectivamente (Hardison, 2012).

O grupo heme consiste em um íon ferroso mantido no centro de quatro anéis aromáticos (protoporfirina), coordenado por outros quatro átomos de nitrogênio do anel da porfirina. No seu estado ferroso, uma molécula de Hb pode ligar até quatro moléculas de O₂ (Ahmed; Ghatge; Safo, 2020).

Tal grupo prostético exerce um papel crucial nos diversos mecanismos regulatórios envolvidos na diferenciação dos precursores eritroides. Sua importância decorre de sua capacidade de controlar a própria síntese e de regular a expressão dos genes das globinas α e β , assegurando uma produção equilibrada dos componentes da hemoglobina (Hb). Estudos recentes destacam o heme como elemento essencial tanto na eritropoiese quanto na diferenciação das células eritroides (Chiabrande; Mercurio; Tolosano, 2014).

As células eritroides alteram sua expressão de hemoglobina ao longo do amadurecimento. À medida que as hemácias envelhecem, perdem progressivamente área de superfície e volume, mas não hemoglobina, o que aumenta sua densidade (Palis, 2014). Além disso, os níveis de Hb aumentam gradualmente durante a infância e se estabilizam na idade adulta. Após a puberdade, diferenças de gênero surgem devido à menstruação e à subsequente perda de ferro nas mulheres (Chaparro & Suchdev, 2019).

A função primária da Hb é transportar oxigênio (O₂) do pulmão para os tecidos, ligando-se e liberando O₂ de forma cooperativa. Ela também é responsável pela pigmentação dos eritrócitos. A afinidade de O₂ pela Hb é influenciada por diversos fatores. A diminuição da afinidade da molécula pelo O₂ e aumento dos tecidos ocorre em situações de acidez (pH baixo), excesso de CO₂ e de 2,3 DPG aumentando sua liberação para os tecidos. O caso oposto é desencadeado por hipotermia, presença de ferro no estado férrico (metemoglobina), alcalose e baixos níveis de 2,3 DPG (Ahmed; Ghatge; Safo, 2020).

A anormalidade metabólica mais comum dos eritrócitos é a deficiência de G6PD, que afeta mais de 400 milhões de pessoas no mundo. Sua alta prevalência está associada à seleção genética, pois eritrócitos deficientes em G6PD apresentam vantagem seletiva contra a infecção por *Plasmodium falciparum* (Luzzatto; Ally; Notaro, 2020).

O processo de metabolismo do ferro:

O ferro é um mineral essencial para a homeostase celular, pois participa no transporte de O₂, na síntese de DNA e metabolismo energético. Nos mamíferos, é utilizado principalmente na síntese da Hb nos eritroblastos, da mioglobina nos músculos e dos citocromos no fígado. Um indivíduo adulto tem em seu organismo de 4 a 5 g de ferro, sendo que cerca de 2,5g na forma de Hb (Grotto, 2008).

A deficiência deste elemento trará consequências para todo o organismo, sendo a anemia ferropriva sua principal manifestação. No entanto, o excesso de ferro, responsável pela promoção da síntese de espécies reativas de oxigênio, leva a danos teciduais, por lesionar proteínas, lipídeos e o próprio DNA. Logo, o organismo deve manter um equilíbrio do oligoelemento, a fim de evitar danos ao sistema (Grotto, 2008).

O PROCESSO DE ABSORÇÃO DO FERRO:

O processo de absorção do ferro se dá por duas formas, a primeira delas, diz respeito ao processo alimentar, enquanto a outra metabolismo das hemácias senescentes envolve a reciclagem de ferro e a quebra da hemoglobina. Nesse sentido, uma dieta equilibrada provê diariamente cerca de 10 a 15 mg de ferro elementar; entretanto, apenas 10 a 20% do ferro ingerido é absorvido para suprir as necessidades do organismo (Grotto, 2010).

A absorção intestinal:

O ferro da dieta, por suas diferentes características absorptivas, pode ser dividido em dois grupos: ferro do tipo hemínico e do tipo não-hemínico. O ferro hemínico corresponde a um terço do total e é proveniente da quebra de Hb e mioglobina contidas nas carnes vermelhas e de outras fontes animais, já o ferro não-hemínico encontra-se presente em vegetais e grãos, principalmente na forma férrica, correspondendo a maior fração da dieta. No entanto, a biodisponibilidade do ferro hemínico é cerca de oito vezes maior que a do ferro não-hemínico (Grotto, 2010).

A absorção do ferro ocorre no intestino delgado, especialmente na região do duodeno e do jejuno proximal, favorecida, sobretudo, pela presença de vilosidades em seu epitélio. Esse processo é favorecido pela acidez e pela presença de agentes solubilizantes, como açúcares, sendo que a quantidade de ferro absorvida é regulada pelas necessidades do organismo. Assim, em situações em que há falta de ferro e aumento da necessidade (gravidez, puberdade e/ou hemólise, por exemplo), há uma maior absorção de ferro. Entretanto, para que seja maximizado esse processo, ocorre uma maior expressão das proteínas envolvidas neste processo, como a Proteína de Metal Divalente (DMT-1) e a Ferroportina (FPN) (Grotto, 2008).

A DMT-1 é uma proteína transmembrana transportadora do ferro, presente na membrana do enterócito. Para exercer sua função, é necessário que o ferro fique no seu estado ferroso, mediado pela redutase citocromo b duodenal ou *Dcytb*. Já a Proteína Transportadora do Heme-1 (HCP1), localizada na membrana apical das células do duodeno, é responsável pela internalização do ferro heme da dieta. Esta proteína

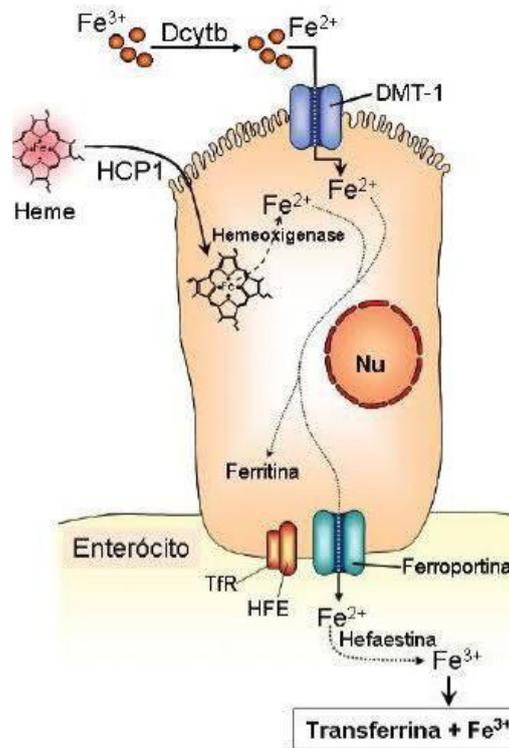
também é expressa em outros locais como o fígado e os rins, tendo sua regulação feita de acordo com o nível de ferro intracelular. Logo, havendo deficiência de ferro, a HCP1 se redistribui do citoplasma para a membrana plasmática das células duodenais, enquanto em condições de excesso de ferro a redistribuição se dá a partir da borda em escova da célula para o seu citoplasma. A hipóxia também induz a síntese de HCP1, facilitando a captação de heme quando há maior necessidade do organismo (Grotto, 2008).

Após ser absorvido e internalizado para as células, o ferro é liberado da protoporfirina pela enzima heme oxigenase, podendo ter dois destinos, a depender da demanda de ferro, seja ficar armazenado no enterócito na forma de ferritina, seja ser liberado da célula intestinal, no seu estado ferroso, para a corrente sanguínea (Grotto, 2010).

Esta liberação do ferro celular para o plasma é realizada principalmente pela FPN, que se localiza na extremidade basolateral de vários tipos celulares, tais como sinciotrofoblastos placentários, enterócitos duodenais, hepatócitos e macrófagos. A FPN é crucial para a exportação do ferro celular e é o único mecanismo de efluxo do ferro, sendo também o receptor da hepcidina. A expressão do mRNA da FPN encontra-se aumentada na presença de hipóxia e deficiência de ferro (Grotto, 2010).

No plasma, a transferrina sérica tem afinidade pelo ferro no seu estado férrico, portanto ocorre a oxidação do íon ferroso por meio da hefaestina oxidase. Mutações que inativam a FPN ou a hefaestina podem levar ao prejuízo na absorção e no acúmulo de ferro no enterócito e nos macrófagos. Veja a **Figura 1** esquemática abaixo.

Figura 1 - Representação esquemática da absorção do Ferro pelos enterócitos.



Legenda: O ferro é convertido pela enzima *Dcytb* para ser absorvido via DMT-1, com auxílio do HCP1 é transformado em ferritina.

Fonte: Grotto (2008).

O ferro, absorvido da dieta ou liberado das reservas, circula no plasma ligado à transferrina, a proteína de transporte do ferro, que é uma glicoproteína bilobada, com dois locais de ligação ao ferro. A transferrina que transporta o ferro ocorre em duas formas – *monoférrica* (um átomo de ferro) ou *diférrica* (dois átomos de ferro). Como quase todo o ferro transportado pela transferrina é fornecido à medula óssea eritroide, o tempo de depuração de ferro ligado à transferrina da circulação é afetado principalmente pelo nível plasmático de ferro e pela atividade da medula eritroide. Quando a eritropoiese é acentuadamente estimulada, o reservatório de células eritroides que necessita de ferro aumenta e o tempo de depuração do ferro da circulação diminui (Adamson, 2008).

O complexo ferro-transferrina circula no plasma até interagir com receptores de transferrina específicos, presentes na superfície das células eritroides da medula óssea. Após a interação da transferrina com seu receptor, o complexo é interiorizado e transportado até um endossoma ácido, no qual o ferro é liberado em pH baixo. A seguir,

o ferro torna-se disponível para a síntese do heme. No interior da célula eritroide, o ferro a mais que a quantidade necessária para a síntese de Hb liga-se a uma proteína de armazenamento, a apoferritina, formando a ferritina. O ferro incorporado na Hemoglobina penetra na circulação com a liberação de novos eritrócitos da medula óssea. O ferro fica também estocado nas células reticuloendoteliais do fígado, baço e medula óssea, nas formas de ferritina e hemossiderina (Adamson, 2008).

A absorção por hemácias senescentes:

Normalmente, o tempo médio de sobrevivência das hemácias é de cento e vinte dias. No final de seu tempo de sobrevivência, o eritrócito é reconhecido pelas células do SRE como senescente e sofre fagocitose. A Hb contém grande parte do ferro presente no organismo, sendo a degradação das hemácias senescentes uma importante fonte deste mineral (Adamson, 2009).

Os macrófagos do baço e da medula óssea e, em menor extensão, das células de *Kupffer* no fígado reconhecem modificações bioquímicas na membrana da hemácia senescente, sinalizando que a mesma deve ser eliminada do organismo. Após a interação dos receptores específicos nos macrófagos com as hemácias, inicia-se o processo de fagocitose, seguido da degradação dos componentes da hemácia. O Fe^{2+} pode ser estocado na forma de ferritina no próprio macrófago ou exportado pela FPN, sendo convertido pela hefaestina em Fe^{3+} , o qual será transportado pela transferrina até os locais onde vai ser reutilizado, predominantemente na medula óssea (Grotto, 2008).

A homeostase do ferro:

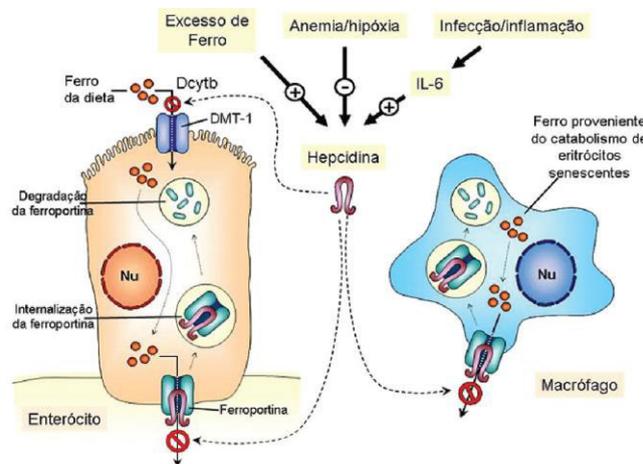
Normalmente, o ferro é eliminado do organismo pelas secreções corpóreas, descamação das células intestinais e epidermais e sangramento menstrual. Como o organismo não possui um mecanismo específico para eliminação do excesso de ferro absorvido, a homeostase do mesmo requer uma comunicação entre os locais de absorção, utilização e estoque. Esta comunicação é feita pela hepcidina (HPN), considerada um regulador negativo do metabolismo do ferro (Grotto, 2010).

A FPN é o receptor da HPN e a interação HPN-FPN controla os níveis de ferro nos

enterócitos, hepatócitos e macrófagos. O complexo HPN-FPN é internalizado nos domínios da membrana basolateral dos macrófagos e FPN é degradada, bloqueando a liberação de ferro dessas células, ficando o mesmo estocado como ferritina. Conseqüentemente, ocorre o acúmulo de ferro nos hepatócitos e macrófagos. A redução da passagem do ferro para o plasma resulta na baixa saturação da transferrina e menos ferro é liberado para o desenvolvimento do eritroblasto (Grotto, 2008).

Regulam a expressão da HPN: (1) o estado do ferro (a sobrecarga de ferro aumenta sua expressão, enquanto a anemia e a hipoxemia reduzem-na) e o (2) estado inflamatório, em que a interleucina-6 (IL-6) tem papel fundamental, agindo diretamente nos hepatócitos, estimulando a produção de HPN. Observe a **Figura 2** abaixo.

Figura 2 - Processo da Homeostase do Ferro mediada por Hespídina.



Legenda: Ação da HPN no metabolismo do ferro. Ao formar um complexo com a FPN leva à sua degradação. No enterócito, o ferro não é transportado para o exterior da célula e a absorção é inibida (figura à esquerda). Nos macrófagos, o ferro fica acumulado no seu interior, diminuindo o ferro disponível para a eritropoese (figura à direita).

Fonte: Grotto (2010).

A ANEMIA E A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

As anemias:

A anemia é caracterizada pela deficiência de suprimento de oxigênio pelos

eritrócitos para atender às demandas teciduais do organismo, possuindo várias etiologias. A definição dessa condição é estabelecida pelos níveis séricos de hemoglobina, os quais, entre adultos, correspondem à hemoglobina (Hb) < 12g/dl nas mulheres e à Hb < 13g/dl nos homens, podendo ser ajustados por critérios como altitude do local de residência e história prévia de tabagismo (De Santis, 2019; Dos Santos, *et al.*, 2024).

O conceito de anemia, entretanto, não se restringe apenas à quantificação sanguínea de hemoglobina no paciente, visto que possui diferentes etiologias para seu surgimento. Nesse sentido, sendo as principais causas relacionadas com a redução dos níveis sanguíneos e com complicações ligadas aos glóbulos vermelhos. Assim, esse estado clínico pode ser classificado tanto por uma visão etiopatogênica quanto por uma morfológica (De Santis, 2019; Dos Santos, *et al.*, 2024).

Entre os tipos de anemia existentes, cabe realçar as originadas por carências nutricionais, destacando-se a ocasionada por deficiência de ferro (ferropriva) como a mais comum em termos de prevalência, sendo um nutriente essencial para a formação de hemoglobina, e, por conseguinte, de hemácias. Além disso, níveis baixos das vitaminas do complexo B, tais como da vitamina B9 (megaloblástica) e da B12 (perniciosa), e do mineral cobre também podem ocasionar em uma diminuição da eritropoiese por diversos fatores, a exemplo de desencadear alterações no metabolismo de ferro e resultar em síntese inadequada de material genético (Pereira, *et al.*, 2013).

A insuficiência cardíaca associada à anemia diz respeito, principalmente, aos mecanismos fisiopatológicos de taquicardia e de aumento de débito cardíaco, o que aumenta o fluxo sanguíneo, a fim de compensar a redução da oferta de oxigênio nessa condição. Por consequência, essa sobrecarga ao coração, cronicamente, resulta na hipertrofia de ventrículo esquerdo, e assim, o desenvolvimento de insuficiência no indivíduo (Pereira, *et al.*, 2013). Nesse contexto, entre as anemias relacionadas com essa doença, destacam-se as anemias ferropriva, falciforme e hemolítica, conforme explicitado na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Características das anemias relacionadas com a Insuficiência Cardíaca.

Anemia	Causa	Mecanismo Fisiopatológico na Insuficiência Cardíaca	Alteração Laboratorial
Ferropriva	(1) Distúrbio no metabolismo do ferro, (2) perdas excessivas e (3) condições fisiológicas (gravidez e câncer).	A deficiência de ferro ocasiona na redução da produção de hemoglobina, e, por conseguinte, diminui a eficiência de transporte de oxigênio pelo sangue. Como resposta à hipóxia tecidual, ocorrem aumentos da frequência cardíaca e do débito cardíaco, causando, a longo prazo, a hipertrofia de ventrículo esquerdo. Além disso, provoca também um aumento da produção de eritropoetina para formar mais hemácias, aumentando a resistência vascular periférica e, assim contribuindo para o aumento da pressão arterial para compensar.	Hipocrômica e Microcítica
Hemolítica	(1) Síndrome Hemolítica Urêmica (causada pela <i>Escherichia coli</i>), (2) Febre tifoide, (3) Malária, (4) Causas hereditárias e (5) intoxicação por outras drogas (antibiótico/AINE/anticonvulsivante).	A destruição das hemácias diminui a capacidade de oxigenação tecidual produzindo hipertrofia ventricular a longo prazo.	Normocrômica e Microcítica
Falciforme	(1) Mutação no gene que codifica a hemoglobina (HBB).	A sobrecarga de ferro proveniente de transfusões sanguíneas repetitivas, da hemólise característica e do estímulo da eritropoiese pode causar um acúmulo desse nutriente nos cardiomiócitos, sendo associado com cardiopatia de ventrículo esquerdo. Além desse mecanismo, a diminuição de óxido nítrico, causada pela ligação da hemoglobina livre com esse componente, favorecem a vasoconstrição, a obstrução microvascular e a lesão endotelial, que são agravados pela hipercoagulabilidade inerente dessa doença, resultando no aumento da pressão arterial.	Formato de foice, de maior tamanho e menor flexibilidade

Fonte: De Santis (2019); Pereira et al. (2013); Gil & Ferreira (2014).

Por outro lado, as anemias megaloblástica e perniciosa não possuem uma relevância tão evidente na patogênese da Insuficiência Cardíaca como as citadas anteriormente. Isso ocorre graças às características de cronicidade e de progressão dessas doenças, que possibilitam respostas fisiológicas, tais como produção de hemácias, que mesmo sendo macrocíticas e imaturas, são capazes de carrear oxigênio, Além disso, a redução de hemoglobina não é significativa para ocasionar em hipóxia

tecidual.

Etiologia da Anemia na Insuficiência Cardíaca:

A anemia é uma comorbidade frequente na IC, com etiologia multifatorial, tendo algumas causas modificáveis. Portanto, na avaliação inicial do paciente, deve-se realizar uma pesquisa minuciosa das causas subjacentes, além da otimização do tratamento da IC.

As causas mais frequentes de anemia na insuficiência cardíaca são: ferropenia e outras deficiências hemáticas, desnutrição, hemodiluição, disfunção renal, uso de IECA e aumento de citocinas pró-inflamatórias, levando à depressão da produção medular com resistência à ação de EPO (Hiraiwa *et al.*, 2024). Como também, alguns fármacos utilizados no tratamento da IC, tais como iECA, BRA e Betabloqueadores, podem levar à anemia por inibirem a produção de EPO (Silva, *et al.*, 2020).

A IC leva a um estado de ativação inflamatória persistente, cujos valores aumentados das citocinas pró-inflamatórias associam-se a maior severidade da doença e piores desfechos (Speranza, *et al.*, 2023).

As citocinas elevadas, especialmente o TNF- α e a IL-6 podem causar quatro anormalidades hematológicas: redução na produção de EPO no rim, levando a níveis inapropriadamente baixos no sangue para o grau de anemia presente, resposta eritropoiética reduzida da medula óssea aos agentes estimuladores da eritropoiese (AEE), indução da HPN com falência na absorção de ferro no intestino e indução de HPN, aprisionando o ferro em seus estoques nos macrófagos e hepatócitos, bloqueando a liberação de ferro para o sangue (Meloni, *et al.*, 2023).

É caracterizada por uma desregulação no metabolismo do ferro, mais notadamente por uma redução do nível deste mineral disponível para eritropoiese, devido a níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, destacando-se a IL-6 e TNF- α , que bloqueiam a absorção intestinal de ferro e a liberação do mesmo dos estoques reticuloendoteliais (Speranza, *et al.*, 2023). Isto resulta em um baixo nível de ferro sérico, com consequente anemia por deficiência de ferro, mesmo na presença de reservas adequadas deste metal, caracterizando a deficiência funcional de ferro (Meloni, *et al.*, 2023).

Vários fatores podem explicar o achado de que níveis de EPO são inapropriados para o grau de anemia na IC, sendo a inflamação considerada o mais importante. TNF- α , IL-6 e várias outras citocinas pró-inflamatórias, neutrófilos circulantes e PCR estão aumentados em pacientes com IC, sendo inversamente proporcionais aos níveis de Hb (Silva, *et al.*, 2020).

O alto nível de citocinas pró-inflamatórias estão associados a maior gravidade de doença e piores resultados clínicos. Levam à redução da produção de EPO nos rins, diminuição da atividade da EPO na medula óssea, resistência da EPO no tecido ósseo, com uma diminuição na produção de progenitores eritróides, e um aumento na produção de HPN no fígado (Gil & Ferreira, 2014).

A ferropenia na fisiopatologia:

O ferro é um elemento essencial na maioria dos processos fisiológicos do organismo humano, tendo como principal papel o transporte de oxigênio através da hemoglobina e qualquer distúrbio no seu processo de absorção, transporte, distribuição ou armazenamento pode resultar em deficiência ou acúmulo desse íon no organismo (Silva, *et al.*, 2020).

A maior parte desse oligoelemento (em torno de 70%) encontra-se nas hemácias, ligada ao heme da hemoglobina; uma parcela menor (25%) pode ser encontrada nas proteínas ferritina e hemossiderina; estando também presente na mioglobina, na catalase e nos citocromos. A HPN é atualmente a principal proteína que regula a sua homeostase porque ela age sobre a FPN, ocasionando o aumento da absorção intestinal de ferro e da liberação daquele presente no interior dos macrófagos, quando há deficiência de ferro (Speranza, *et al.*, 2023).

A anemia por deficiência de ferro resulta de longo período de balanço negativo entre a quantidade de ferro biologicamente disponível e a necessidade orgânica deste oligoelemento (Gil & Ferreira, 2014). Desse modo, a deficiência de ferro é comumente vista na IC, tanto em pacientes anêmicos quanto não- anêmicos.

É importante avaliar a reserva orgânica de ferro e o melhor método, considerado padrão-ouro, é a medida de ferro na medula óssea, através da coloração de azul da Prússia, porém esta técnica não é praticada rotineiramente. Por conta disto, dispõem-

se de dois testes práticos disponíveis para avaliar o ferro funcional e a reserva orgânica de ferro, que são a saturação da transferrina e a ferritina, respectivamente (Ahmed, et al., 2020).

Características clínicas dos pacientes com anemia e IC:

De acordo com Silverberg (2006), a sobreposição da IC com a anemia ferropriva é mais mórbida em públicos específicos, tais quais idosos, diabéticos, portadores de DRC e IC mais grave (Classe Funcional de NYHA IV). Além disso, é frequentemente observada nos pacientes hospitalizados em comparação aos tratados ambulatorialmente e naqueles em que o nível de Hb foi menor que 12 - 13,5 g/dL em relação a Hb <11.

Os pacientes com disfunção endócrino-metabólica, com Diabetes *Mellitus* tipo 2, apresentam uma maior probabilidade de desenvolverem anemia, decorrente principalmente do dano das células produtoras de eritropoetina nos rins por conta dos níveis glicêmicos elevados e lesão glomerular progressiva nos quadros avançados da Nefropatia Diabética (Silverberg, 2006).

Segundo Anand (2008), os pacientes com anemia e IC caracterizam-se também pela baixa capacidade de exercício, piora nos escores de qualidade de vida, por apresentarem maior edema periférico, menor pressão sanguínea, pelo alto uso de diuréticos e outras medicações cardiovasculares e pela piora no perfil neuro-hormonal e aumento dos marcadores inflamatórios, como as citocinas e proteína C reativa (PCR).

As fases mais avançadas de Insuficiência Cardíaca associada ao processo de caquexia cardíaca, cursam com um menor índice de massa corporal (IMC), apresentando, conseqüentemente um maior risco de desenvolver, de forma sobreposta, quadros carenciais de anemia (Santos, 2010).

Nesse viés, os pacientes anêmicos apresentam valores médios de pressão arterial (PAM) mais baixos, por conta da menor viscosidade sanguínea, e PCR mais elevada, o que denuncia a relação próxima entre anemia, inflamação e IC. O aumento das citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente a IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF- α) é frequente em doentes com IC, sendo associada a um agravamento da classe funcional e a um aumento da mortalidade (Saraiva, 2011).

Quando se comparam pacientes com IC sem anemia com os que apresentam

anemia associada, muitas anormalidades são evidenciadas, tais como aumento na mortalidade e número de hospitalizações, com consequente aumento nos custos; diminuição da função sistólica do ventrículo esquerdo (avaliada por baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo - FEVE); baixa função diastólica ventricular; reduzida utilização de oxigênio durante pico de exercício (MVO₂); baixa qualidade de vida; maior nível sérico de peptídeo natriurético cerebral (BNP), aumento do volume plasmático e água corporal total; volume reduzido de eritrócitos; maior resistência à terapia, tal como avaliado pela necessidade de doses mais elevadas de diuréticos (Silverberg, 2006).

A anemia também é bastante associada à baixa função renal e sua rápida deterioração, bem como a sinais de desnutrição, caracterizada por níveis reduzidos do IMC, albumina, proteínas totais e colesterol séricos, consequentes, em parte, por aumento das citocinas inflamatórias, tais como TNF- α e IL-6 (Silverberg, 2006).

Ademais, os estudos relataram a associação de BNP com anemia, tendo uma relação inversamente proporcional aos níveis de Hb, sendo considerado um preditor independente de mortalidade quando encontra-se elevado, por significar IC mais grave (Faraz; Zafar; Ghali, 2008).

Os mecanismos cardiovasculares compensatórios:

O reduzido estado de oxigenação dos tecidos, consequente à anemia crônica, gera respostas compensatórias hemodinâmicas e não-hemodinâmicas para aumentar a capacidade de transportar o oxigênio (Gil & Ferreira, 2014). A oferta de oxigênio aos tecidos relaciona-se a três fatores principais: fatores hemodinâmicos, à capacidade de transporte de O₂ pelo sangue (concentração de hemoglobina) e à extração de O₂ pelos tecidos (Silva, *et al.*, 2020).

A compensação fisiológica que se segue à hipóxia tecidual é o aumento na extração de O₂ pelos tecidos, consequente a mudanças na curva de dissociação de O₂ da hemoglobina, devido ao nível aumentado de 2,3 difosfoglicerato, (2,3 DPG), diminuindo a afinidade da Hb para entrega de mais O₂ aos tecidos periféricos, e aumento da produção de eritropoietina. Estes fatores, considerados como não- hemodinâmicos, compensarão a anemia na condição de repouso até quando um limiar de hipóxia tissular for atingido. Quando a hemoglobina atinge valores inferiores a 10 g/dl, ou em condições

de estresse ou doença, a hipóxia tecidual resultará em aumento no débito cardíaco, através de vasodilatação, que é fluxo mediada pelo endotélio e óxido nítrico, e na ativação do sistema nervoso simpático (Hiraiwa, *et al.*, 2024).

A resposta hemodinâmica inicial à anemia é uma diminuição na resistência vascular sistêmica, que é em parte devido à redução da viscosidade sanguínea como também à vasodilatação mediada pelo óxido nítrico. Conseqüentemente, ocorre redução da pressão sanguínea, causando ativação neuro-hormonal mediada por barorreceptores. O aumento da atividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) causa a vasoconstrição periférica, com diminuição do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular (TFG). Com isso, ocorre retenção de sódio e água pelos rins, resultando numa expansão do volume plasmático e extracelular. Os efeitos combinados de expansão de volume e vasodilatação levam a um aumento significativo no débito cardíaco (Silva, *et al.*, 2020).

Além disso, ocorrem efeitos deletérios diretamente no músculo cardíaco: a alta carga de trabalho aumenta a massa do ventrículo esquerdo e o remodelamento com uma maior deposição de fibrose miocárdica, levando a desarranjo das fibras musculares e subsequente risco de arritmia (Meloni, *et al.*, 2023). Enquanto que a falta do suprimento de O₂ para o coração, em face à taquicardia e trabalho cardíaco aumentado, leva à dilatação e hipertrofia ventricular, morte celular miocárdica, fibrose cardíaca e insuficiência cardíaca (Speranza, *et al.*, 2023).

Outros mecanismos cardiovasculares compensatórios para um quadro de anemia incluem um aumento no fluxo sanguíneo em repouso, o que resulta numa diminuição da reserva coronariana e da redistribuição do fluxo sanguíneo da região subendocárdica para a região subepicárdica do miocárdio (Gil & Ferreira, 2014).

Estas alterações hemodinâmicas e neuro-hormonais podem ter conseqüências potencialmente deletérias a longo prazo, como piora da Insuficiência Cardíaca, constituindo, assim, a anemia como um fator de risco independente para resultados adversos.

Os Inibidores da ECA e Bloqueadores do Receptor de Angiotensina:

Estudos atuais confirmam que o uso de Inibidores da Enzima Conversora de

Angiotensina (iECA) está associado a um risco aumentado de anemia (Guirguis, 2019). Segundo Palazzuoli et al. (2011), isso ocorre pois a angiotensina é um importante indutor do hormônio eritropoetina (EPO), necessário no processo de síntese de eritrócitos, e dessa forma, o uso de iECA pode causar diminuição nos níveis circulantes de EPO.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, a dose de uso do iECA e a anemia apresentaram uma relação diretamente proporcional, isso porque a presença do tetrapeptídeo metabolizado pela Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), o N-acetil-seril-aspartil-lisina-prolina (Ac-SDKP), se acumula na presença do iECA, inibindo a eritropoese (Faraz; Zafar; Ghali, 2008).

O uso de bloqueadores do receptor de angiotensina II está associado com alta incidência de anemia, devido a resistência à EPO e a produção da mesma (Palazzuoli, et al., 2011). Ademais, observou-se uma queda nos níveis de Hb em usuários desse tipo de medicamento, contribuindo dessa forma para a anemia (Guirguis, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do que foi exposto, percebe-se que a Anemia é uma síndrome clínica bastante comum em pacientes com IC, especialmente naqueles hospitalizados, com idade mais avançada, maior disfunção cardíaca, portadores de Doença Renal Crônica e Diabetes *Mellitus* tipo 2. Todavia, apesar de sua frequência e do impacto negativo sobre o prognóstico nos pacientes com IC, é, muitas vezes, subestimada por clínicos e cardiologistas, não sendo, portanto, investigada, refletindo diretamente nos índices de na piora da morbidade e mortalidade, ainda com a terapêutica da Insuficiência Cardíaca otimizada.

Nesse sentido, conclui-se que um melhor entendimento da etiopatogenia da anemia nos contextos de IC, auxilia na compreensão clínica e numa melhor abordagem clínica-diagnóstica dos pacientes, através de investigações dessa entidade nosológica em todos os pacientes, para que, a sua correção direcionada, conforme a etiologia, seja incluída como parte importante do arsenal terapêutico da IC, repercutindo, dessa maneira, na melhora do prognóstico e da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ADAMSON, J.W. Deficiência de ferro e outras anemias hipoproliferativas. In: FAUCI, A. et al. Harrison Medicina Interna, 17.ed. Rio de Janeiro: **McGraw-Hill Interamericana do Brasil**, 2008.

ADAMSON, J.W.; LONGO, D.L. Anemia e policitemia. In: FAUCI, A. et al. Harrison Medicina Interna, 17.ed. Rio de Janeiro: **McGraw-Hill Interamericana do Brasil**, 2008.

AHMED, M. H.; GHATGE, M. S.; SAFO, M. K. Hemoglobin: Structure, function and allostery. In: **Subcellular Biochemistry**. Cham: Springer International Publishing, 2020. p. 345–382.

ANAND, I.S. Heart Failure and Anemia : mechanisms and pathophysiology. **Heart Fail Rev** (2008) 13: 379-386.

BRYDER, D.; ROSSI, D. J.; WEISSMAN, I. L. Hematopoietic stem cells. Rockville: **The American Journal of Pathology**, 2006.

BOZKURT, B. et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure. Rockville: **Journal of Cardiac Failure**, 2021.

BUNN, H. F. Erythropoietin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 3, n. 3, p. a011619, 2013.

CHAPARRO, C. M.; SUCHDEV, P. S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1450, n. 1, p. 15–31, 2019.

CHIABRANDO, D.; MERCURIO, S.; TOLOSANO, E. Heme and erythropoiesis: more than a structural role. *Haematologica*, v. 99, n. 6, p. 973–983, 2014.

DE SANTIS, G. C. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. Ribeirão Preto: **Medicina (Ribeirão Preto)**, 2019.

DOS SANTOS, M. E. A. T. et al. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. Paraná: **Brazilian Journal of Health Review**, 2024.

DZIERZAK, E.; PHILIPSEN, S. Erythropoiesis: Development and differentiation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 3, n. 4, p. a011601–a011601, 2013.

FARAZ, H.A.; ZAFAR, S.F.; GHALI, J.K. Anemia and the potential role of Erythropoiesis – stimulating agents in heart failure. **Current Heart Failure Reports** 2008, 5: 83-90.

FRIED, W. Erythropoietin and erythropoiesis. *Experimental Hematology*, v. 37, n. 9, p. 1007–1015, 2009.

GAN, T. et al. Associação causal entre anemia e doença cardiovascular: um estudo de randomização mendeliana bidirecional de 2 amostras. Chicago: **Journal of the American**

Heart Association, 2023.

GIL, V. M.; FERREIRA, J. S.; Anemia and iron deficiency in heart failure. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, 2014. DOI: 10.1016/j.repc.2013.06.003.

GROTTO, H. .Z. W.; Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase, **Rev Bras de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, vol. 30, n.5, 2008.

GROTTO, Helena .Z.W; Fisiologia e metabolismo do ferro, **Rev Bras Hematol e Hemoter**, Campinas, 32, (supl. 2): 8-17, 2010.

GUIRGUIS, K. Anaemia in heart failure patients: the prevalence of haematinic deficiencies and the role of ACE inhibitors and aspirin doses as risk factors. **Pharmacy Practice**, V.17, N.1, 2019.

HARDISON, R. C. Evolution of hemoglobin and its genes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 12, p. a011627, 2012.

HIRAIWA, H; YURA, Y; OKUMURA, T; MUROHARA, T. Interplay of the heart, spleen and bone marrow in heart failure: The role of splenic extramedullary hematopoiesis. **Heart Fail Rev**, 29(5): 1049-1063, 2024.

KOCIOL, R. D. *et al.* Troponin Elevation in Heart Failure: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. Washington: **Journal of the American College of Cardiology**, 2010.

LONCAR, G. *et al.* Iron deficiency in heart failure. Bruxelas: **ESC Heart Failure**, 2021.

LUZZATTO, L.; ALLY, M.; NOTARO, R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **Blood**, v. 136, n. 11, p. 1225–1240, 2020.

MACCIÒ, A. *et al.* Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia. **Blood**, v. 106, n. 1, p. 362–367, 2005.

MANWANI, D.; BIEKER, J. J. Chapter 2 The Erythroblastic Island. In: *Current Topics in Developmental Biology*. [s.l.]: Elsevier, 2008. p. 23–53.

MELONI, A. *et al.* Increased myocardial extracellular volume is associated with myocardial iron overload and heart failure in thalassemia major. **Eur Radiol**; 33(2): 1266-1276, 2023,

ROSSI NETO; J. M.; CASADEI, C.; FINGER, M. A. Insuficiência Cardíaca Aguda. São Paulo: **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, 2020.

SARAIVA, F.; *et al.* Anemia : apenas marcador ou preditor independente de mortalidade na Insuficiência Cardíaca avançada. **Rev Port Cardiol** 2011; 30 (05): 515-535.



- SILVA, C. *et al.* Prognostic impact of iron deficiency in acute coronary syndrome. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, 40(8): 2021, 525-536.
- SILVERBERG, D.S; et al. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. **Int Urol Nephrol** (2006) 38: 295-310 Tel Aviv.
- SIRBU, O. *et al.* Anemia na insuficiência cardíaca - das diretrizes às controvérsias e desafios. Istambul: **The Anatolian Journal of Cardiology**, 2018.
- SPERANZA, M. *et al.* Consensus document on anemia and iron deficiency in heart failure: Consejo Interamericano de Falla Cardíaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) of the Interamerican Society of Cardiology (IASC). Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC). **Arch Cardiol Mex.** 2023;93(Supl):27-38.
- PALAZZUOLI, A.; et al. Anemia correction by Erythropoietin reduces BNP levels, hospitalization rate and NYHA class in patients with cardiorenal anemia syndrome. **Clin Exp Med** (2011) 11: 43-48.
- PALAZZUOLI, A. et al. Anemia in Cardio- Renal Syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. **Heart Fail Rev** (2011) 16: 603-607.
- PALIS, J. Primitive and definitive erythropoiesis in mammals. Lausanne: **Frontiers in Physiology**, 2014.
- PEREIRA, C. A. Anemia, insuficiência cardíaca e manejo clínico baseado em evidências. Artigos Originais. **Arq. Bras. Cardiol.** 101 (1). Jul 2013. <https://doi.org/10.5935/abc.20130126>.
- WANG, L.; DI, L.; NOGUCHI, C. T. Erythropoietin, a novel versatile player regulating energy metabolism beyond the erythroid system. **International Journal of Biological Sciences**, v. 10, n. 8, p. 921–939, 2014.
- ZHAO, W. et al. Erythropoietin stimulates phosphorylation and activation of GATA-1 via the PI3-kinase/AKT signaling pathway. **Blood**, v. 107, n. 3, p. 907–915, 2006.
- ZUCKERMAN, K. S. Enfoque sobre anemias. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. *Cecil Medicina*. 23. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2009. p. 1357.