

REVISÃO

Anemia e metabolismo do ferro em doenças crônicas e suas relações com desfechos funcionais *Anemia and iron metabolism in chronic diseases and their relationships with functional outcomes*

Suellen Taujiro Correia Rocha Rodrigues¹, Enzo Freire², Victor Rodrigues de Souza Pantuza³, Pedro Henrique da Silva Andrade⁴, Filipe Alves Costa Barbosa⁵

¹*Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC), Araguaína, TO, Brasil*

²*Médico Pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Teófilo Otoni, MG, Brasil*

³*Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

⁴*Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brasil*

⁵*Orientador, Médico CRM-MG 77580, RQE: 59297 pelo Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga, MG, Brasil*

Recebido em: 7 de Outubro de 2026; Aceito em: 10 de Outubro de 2026.

Correspondência: Filipe Alves Costa Barbosa, filipealvescb@hotmail.com

Como citar

Rodrigues STCR, Freire E, Pantuza VRS, Andrade PHS, Barbosa FAC. Anemia e metabolismo do ferro em doenças crônicas e suas relações com desfechos funcionais. Fisioter Bras. 2026;27(9):6213-6232. doi: [10.62827/fb.v27i9.1339](https://doi.org/10.62827/fb.v27i9.1339).

Resumo

Introdução: A anemia e as alterações do metabolismo do ferro podem coexistir com fadiga e limitações funcionais em doenças crônicas. **Objetivo:** Analisar sua associação com fadiga, intolerância ao esforço e capacidade funcional em adultos com doenças crônicas. **Métodos:** Revisão integrativa com busca em PubMed/MEDLINE, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde em 30 de setembro de 2026. Foram incluídos estudos primários com parâmetros hematológicos e desfechos funcionais. Dois revisores selecionaram os estudos independentemente; as divergências foram resolvidas por consenso ou terceiro revisor. A síntese foi narrativa, com avaliação crítica por instrumentos específicos ao delineamento. **Resultados:** Dos 70 registros identificados, 20 duplicatas foram removidas, 50 registros foram triados e 30 textos completos avaliados; seis estudos foram incluídos. Na hemoglobinúria paroxística noturna, a hemoglobina correlacionou-se com menor fadiga ($r = 0,47$; $p < 0,0001$). Na doença pulmonar obstrutiva crônica, participantes anêmicos caminharam menos em seis minutos ($267,9 \pm 86,7$ versus $373,0 \pm 122,8$

metros; $p = 0,001$). Também foram observadas associações com menor função física e capacidade de exercício nas populações renal e cardiovascular. Melhoras durante intervenções não permitem atribuir os resultados exclusivamente à correção da anemia ou à reposição de ferro. **Conclusão:** Os estudos sugerem associação entre alterações hematológicas e desfechos funcionais nas populações avaliadas. A heterogeneidade, as amostras pequenas, o confundimento e a sensibilidade limitada da busca restringem a generalização e a inferência causal.

Palavras-chave: Fadiga; Tolerância ao Exercício; Qualidade de Vida; Hemoglobinas.

Abstract

Introduction: Anemia and iron metabolism alterations may coexist with fatigue and functional limitations in chronic diseases. *Objective:* To analyze their association with fatigue, exercise intolerance, and functional capacity in adults with chronic diseases. *Methods:* An integrative review searched PubMed/MEDLINE, SciELO, and the Virtual Health Library on September 30, 2026. Primary studies reporting hematological parameters and functional outcomes were included. Two reviewers independently selected studies; disagreements were resolved by consensus or a third reviewer. Narrative synthesis included critical appraisal using design-specific tools. *Results:* Of 70 records identified, 20 duplicates were removed, 50 records were screened, and 30 full texts were assessed; six studies were included. In paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, hemoglobin correlated with lower fatigue ($r = 0.47$; $p < 0.0001$). In chronic obstructive pulmonary disease, anemic participants walked shorter distances in six minutes (267.9 ± 86.7 versus 373.0 ± 122.8 meters; $p = 0.001$). Associations with poorer physical function and exercise capacity were also observed in renal and cardiovascular populations. Improvements during interventions cannot be attributed exclusively to anemia correction or iron replacement. *Conclusion:* The studies suggest associations between hematological alterations and functional outcomes in the populations assessed. Heterogeneity, small samples, confounding, and limited search sensitivity restrict generalization and causal inference.

Keywords: Fatigue; Exercise Tolerance; Quality of Life; Hemoglobins.

Introdução

A anemia constitui uma alteração hematológica relevante em diferentes condições clínicas e pode estar relacionada a repercussões que ultrapassam a redução dos parâmetros hematológicos. Em adultos com doenças crônicas, alterações relacionadas à deficiência de ferro podem coexistir com fadiga persistente e comprometimento do desempenho físico, inclusive em situações nas quais a anemia não está plenamente estabelecida. Nesse contexto,

a investigação do metabolismo do ferro e de sua relação com manifestações funcionais torna-se importante para compreender fatores potencialmente associados à redução da capacidade para realização das atividades cotidianas [1]. As definições de anemia e deficiência de ferro variaram entre os estudos e foram preservadas na extração, sem adoção de um ponto de corte único para a síntese (Quadro 1).

A evidência sobre deficiência de ferro em recrutas militares submetidos a treinamento físico não corresponde à população com doença crônica e não fundamenta inferências para essa população [2].

Além dos parâmetros laboratoriais, a repercussão da anemia sobre desfechos percebidos pelos pacientes constitui aspecto relevante na avaliação clínica. Em condições hematológicas crônicas, alterações nos níveis de hemoglobina podem ser analisadas em associação com fadiga, qualidade de vida e função física, ampliando a avaliação para além da concentração isolada de hemoglobina [3].

No contexto específico das doenças crônicas, a anemia também pode coexistir com processos inflamatórios e limitações funcionais relacionadas à condição de base. Em doenças reumatológicas, a avaliação integrada de parâmetros hematológicos, inflamatórios, fadiga, capacidade funcional e qualidade de vida é particularmente relevante, porque o comprometimento funcional pode refletir a interação entre anemia, atividade inflamatória e manifestações próprias da doença [4].

A associação entre anemia e intolerância ao esforço também é observada em doenças respiratórias crônicas. Nesses pacientes, hemoglobina, dispneia, consumo de oxigênio, capacidade de exercício e qualidade de vida constituem dimensões complementares, uma vez que a limitação ao esforço pode resultar simultaneamente de alterações hematológicas e do comprometimento respiratório subjacente [5].

Dessa forma, a avaliação da anemia em indivíduos com doenças crônicas não deve se restringir exclusivamente aos indicadores hematológicos, sendo relevante considerar também manifestações como fadiga, intolerância ao esforço e redução da capacidade funcional. A literatura disponível indica que parâmetros como hemoglobina, metabolismo do ferro, capacidade física, função, fadiga

e qualidade de vida podem ser investigados de maneira integrada. Essa perspectiva aproxima a avaliação laboratorial das repercussões experimentadas pelos indivíduos em seu desempenho físico e funcional.

A diversidade das condições crônicas nas quais essas alterações são investigadas também reforça a necessidade de sintetizar as evidências disponíveis. Doenças reumatológicas, hematológicas, renais e respiratórias apresentam mecanismos e manifestações clínicas distintas, mas a literatura converge ao incorporar fadiga e componentes da capacidade física ou funcional entre os desfechos relevantes [3-5]. Assim, compreender como a anemia e as alterações da hemoglobina se relacionam com esses parâmetros pode contribuir para uma caracterização mais abrangente de suas repercussões em diferentes contextos de doença crônica.

Embora existam estudos em condições clínicas específicas e revisões sobre deficiência de ferro e fadiga, os resultados hematológicos e funcionais são apresentados em populações e instrumentos distintos. A lacuna abordada por esta revisão é a comparação narrativa das magnitudes das associações e dos limites de sua interpretação entre diferentes doenças crônicas. Sua contribuição consiste em reunir resultados quantitativos de estudos primários e distinguir associações observacionais, mudanças intragrupo e comparações entre tratamentos, sem pressupor um mecanismo ou efeito funcional comum a todas as condições.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar as evidências disponíveis acerca da associação da anemia e das alterações do metabolismo do ferro com a fadiga, a intolerância ao esforço e a capacidade funcional de pacientes com doenças crônicas, considerando suas relações com a função física, capacidade de exercício e qualidade de vida.

Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de natureza qualitativa e descritiva, destinada a sintetizar as associações da anemia e das alterações do metabolismo do ferro com fadiga, intolerância ao esforço e capacidade funcional em doenças crônicas. Foram realizadas definição da questão, busca, seleção, extração, avaliação crítica e síntese narrativa.

Foram seguidas as etapas de Whittemore e Knafl [6] e as recomendações de Mendes, Silveira e Galvão [7] para revisões integrativas. A questão norteadora foi: “Quais são as associações da anemia e das alterações do metabolismo do ferro com a fadiga, a intolerância ao esforço e a capacidade funcional de indivíduos com doenças crônicas?”. Os desfechos de interesse, definidos antes da triagem, compreenderam fadiga, capacidade física e de exercício, desempenho e função física, tolerância ao esforço e qualidade de vida.

A busca bibliográfica foi realizada em 30 de setembro de 2026, mediante consulta eletrônica às bases PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), considerando-se, nesta última, registros provenientes da MEDLINE e LILACS. Após a busca, os registros recuperados foram submetidos às etapas de deduplicação, triagem, leitura dos textos completos e extração dos dados. A estratégia de busca foi organizada a partir de três eixos conceituais: (1) anemia, deficiência de ferro e alterações da hemoglobina; (2) doenças crônicas; e (3) fadiga, intolerância ao esforço e capacidade funcional. A inclusão do eixo genérico “doenças crônicas” buscou manter a especificidade para a população-alvo; contudo, essa opção pode reduzir a sensibilidade para estudos conduzidos em doenças crônicas específicas que

não utilizem essa expressão no título, resumo ou indexação.

Descritores Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram associados a termos livres em português e inglês. Os termos de cada eixo foram combinados por OR e os eixos por AND, com adaptação à indexação e aos campos de cada base.

No PubMed/MEDLINE, foram empregados descritores MeSH e termos livres, pesquisados, quando aplicável, nos campos *MeSH Terms* e *Title/Abstract*. A estratégia foi estruturada da seguinte forma: (“Anemia”[MeSH Terms] OR anemia[Title/Abstract] OR “Iron Deficiencies”[MeSH Terms] OR “iron deficiency”[Title/Abstract] OR “iron deficiency anemia”[Title/Abstract] OR haemoglobin[Title/Abstract] OR hemoglobin[Title/Abstract]) AND (“Chronic Disease”[MeSH Terms] OR “chronic disease”[Title/Abstract] OR “chronic diseases”[Title/Abstract] OR “chronic illness”[Title/Abstract]) AND (“Fatigue”[MeSH Terms] OR fatigue[Title/Abstract] OR “Exercise Tolerance”[MeSH Terms] OR “exercise intolerance”[Title/Abstract] OR “exercise capacity”[Title/Abstract] OR “physical capacity”[Title/Abstract] OR “functional capacity”[Title/Abstract] OR “physical function”[Title/Abstract] OR “functional performance”[Title/Abstract] OR “Quality of Life”[MeSH Terms] OR “quality of life”[Title/Abstract]).

Na BVS, a estratégia foi adaptada para descritores DeCS e termos livres em português e inglês, mantendo os mesmos eixos conceituais: (“Anemia” OR “Deficiência de Ferro” OR “Iron Deficiency” OR “Anemia Ferropriva” OR “Iron Deficiency Anemia” OR Hemoglobina OR Hemoglobin) AND (“Doença Crônica” OR “Doenças Crônicas” OR “Chronic Disease” OR “Chronic Diseases”) AND (Fadiga OR Fatigue OR “Tolerância ao Exercício” OR

“Exercise Tolerance” OR “Intolerância ao Esforço” OR “Exercise Intolerance” OR “Capacidade de Exercício” OR “Exercise Capacity” OR “Capacidade Física” OR “Physical Capacity” OR “Capacidade Funcional” OR “Functional Capacity” OR “Função Física” OR “Physical Function” OR “Desempenho Funcional” OR “Functional Performance” OR “Qualidade de Vida” OR “Quality of Life”).

Na SciELO, em razão das características de indexação da plataforma, foram utilizados predominantemente termos livres em português e inglês. A estratégia foi estruturada da seguinte forma: (anemia OR “deficiência de ferro” OR “iron deficiency” OR “anemia ferropriva” OR “iron deficiency anemia” OR hemoglobina OR hemoglobin) AND (“doença crônica” OR “doenças crônicas” OR “chronic disease” OR “chronic diseases”) AND (fadiga OR fatigue OR “intolerância ao esforço” OR “exercise intolerance” OR “capacidade de exercício” OR “exercise capacity” OR “capacidade física” OR “physical capacity” OR “capacidade funcional” OR “functional capacity” OR “função física” OR “physical function” OR “qualidade de vida” OR “quality of life”).

As estratégias completas foram registradas para favorecer transparência e reprodutibilidade. Foram elegíveis estudos primários publicados em português ou inglês, disponíveis em texto completo, sobre anemia, deficiência de ferro ou alterações da hemoglobina em adultos com doença crônica definida e pelo menos um desfecho de interesse. Não houve restrição temporal.

Doença crônica foi entendida como condição de curso persistente, explicitamente diagnosticada ou identificada no estudo, com repercussões clínicas ou acompanhamento continuado. Foram contempladas condições hematológicas, renais, pulmonares, cardiovasculares e reumatológicas, sem pressupor equivalência fisiopatológica entre elas.

Anemia isolada em pessoas sem doença crônica definida não foi suficiente para inclusão. Populações sem essa condição e evidências secundárias não integraram a amostra; publicações pertinentes foram utilizadas apenas como referências contextuais.

Os desfechos compreenderam fadiga, tolerância ao esforço, capacidade física e de exercício, consumo de oxigênio, função e desempenho físico, distância percorrida, dispneia, qualidade de vida e estado funcional. Os parâmetros hematológicos incluíram hemoglobina, hematócrito, ferritina, ferro sérico, saturação de transferrina e outros marcadores pertinentes à interpretação dos desfechos.

Foram admitidos estudos observacionais, ensaios clínicos e análises secundárias ou post hoc de ensaios. Revisões sistemáticas não integraram a amostra, evitando sobreposição de estudos primários e participantes; quando pertinentes, foram utilizadas apenas como referências contextuais.

Foram removidas duplicatas e excluídos estudos sem exposição hematológica, população ou desfecho compatíveis com a questão norteadora. Também foram excluídos resumos sem texto completo, editoriais, cartas, opiniões, capítulos de livros, dissertações e teses. Estudos exclusivamente laboratoriais ou restritos a parâmetros hematológicos, sem desfechos clínicos ou funcionais de interesse, não integraram a síntese.

Após deduplicação, títulos e resumos foram triados segundo os critérios de elegibilidade. As publicações potencialmente pertinentes foram recuperadas e avaliadas integralmente quanto à população, condição clínica, exposição hematológica, delineamento e desfechos. A definição da amostra, incluindo a conferência final das decisões e a distinção entre estudos elegíveis e referências contextuais, foi concluída nessa única etapa de elegibilidade, antes da extração e da síntese.

Dois revisores realizaram independentemente a triagem de títulos e resumos e a avaliação dos textos completos, aplicando os mesmos critérios de inclusão e exclusão. As decisões foram comparadas após cada etapa. Divergências foram resolvidas por discussão e consenso ou, quando persistentes, por consulta a um terceiro revisor.

Dois revisores extraíram independentemente os dados em instrumento estruturado: autor, ano, título, delineamento, objetivo, amostra, condição clínica, critérios de anemia ou deficiência de ferro, parâmetros hematológicos, exposição ou intervenção, instrumentos e resultados. Foram registradas direção das associações ou efeitos, medidas quantitativas, intervalos de confiança e valores de p, quando disponíveis. Divergências foram resolvidas por consenso, com terceiro revisor quando necessário. Os dados subsidiaram o Quadro 1 e a síntese narrativa.

Os dados foram organizados em quadro sinóptico e analisados descritiva e qualitativamente, identificando convergências e divergências em três eixos: anemia, deficiência de ferro e fadiga; intolerância ao esforço e capacidade física; função física, desempenho funcional e qualidade de vida.

Não foi realizada metanálise devido à heterogeneidade de populações, doenças, delineamentos, definições hematológicas, intervenções e instrumentos. A síntese narrativa respeitou as possibilidades inferenciais de cada desenho, sem ponderação quantitativa entre estudos ou extrapolação

automática entre condições clínicas.

Como etapa de avaliação crítica, foi realizada apreciação estruturada do risco de viés/qualidade metodológica dos seis estudos primários incluídos por meio dos instrumentos do Joanna Briggs Institute (JBI) correspondentes ao delineamento: ferramenta revisada para ensaios clínicos randomizados [8], ferramenta revisada para estudos quase experimentais [9] e ferramenta revisada para estudos transversais analíticos [10]. Para as análises post hoc ou secundárias derivadas de ensaios randomizados, o instrumento foi aplicado às características metodológicas do ensaio de origem, e a validade das associações secundárias foi examinada separadamente, considerando seleção do conjunto analisado, confundimento, multiplicidade de testes, caráter exploratório das correlações e ausência de comparador sem tratamento, quando pertinente. A randomização protege a comparação dos tratamentos, mas não elimina esses riscos nas associações entre hemoglobina e desfechos. Em Cella et al., as correlações são post hoc; em Kassianides e Bhandari, os desfechos secundários foram pré-especificados, embora a amostra pequena e a ausência de braço sem ferro limitem a interpretação [3,11]. Cada item foi classificado como “sim”, “não”, “incerto” ou “não aplicável”, sem conversão em escore percentual ou exclusão automática por ponto de corte. Os julgamentos item a item e as principais limitações são apresentados no Quadro 2.

Resultados

Conforme apresentado na Figura 1, foram identificados 70 registros em PubMed, SciELO e BVS. Após remoção de 20 duplicatas, 50 registros foram triados por títulos e resumos, dos quais 20 foram

excluídos. As 30 publicações selecionadas foram recuperadas e avaliadas integralmente em uma única etapa de elegibilidade. Nessa etapa, 24 publicações foram excluídas: 8 por população não elegível, 5 por

desfechos não relacionados à questão de pesquisa, 4 por delineamento não elegível, 2 por outros motivos previstos nos critérios de exclusão e 5 por evidência secundária e/ou ausência de doença crônica definida. Esse último grupo corresponde à conferência final das decisões de elegibilidade, sem constituir nova etapa de seleção ou alteração dos critérios. Não houve exclusões por automação, outros motivos antes da triagem ou textos não recuperados. Seis estudos primários compuseram a amostra final.

Os seis estudos incluídos contemplaram diferentes contextos de doença crônica: hemoglobinúria paroxística noturna, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica não dialítica, doença cardiovascular associada à doença renal crônica e outras doenças pulmonares crônicas [3-5,11-13]. As publicações [2,14-17] não integram a amostra final e foram utilizadas apenas como referências contextuais.

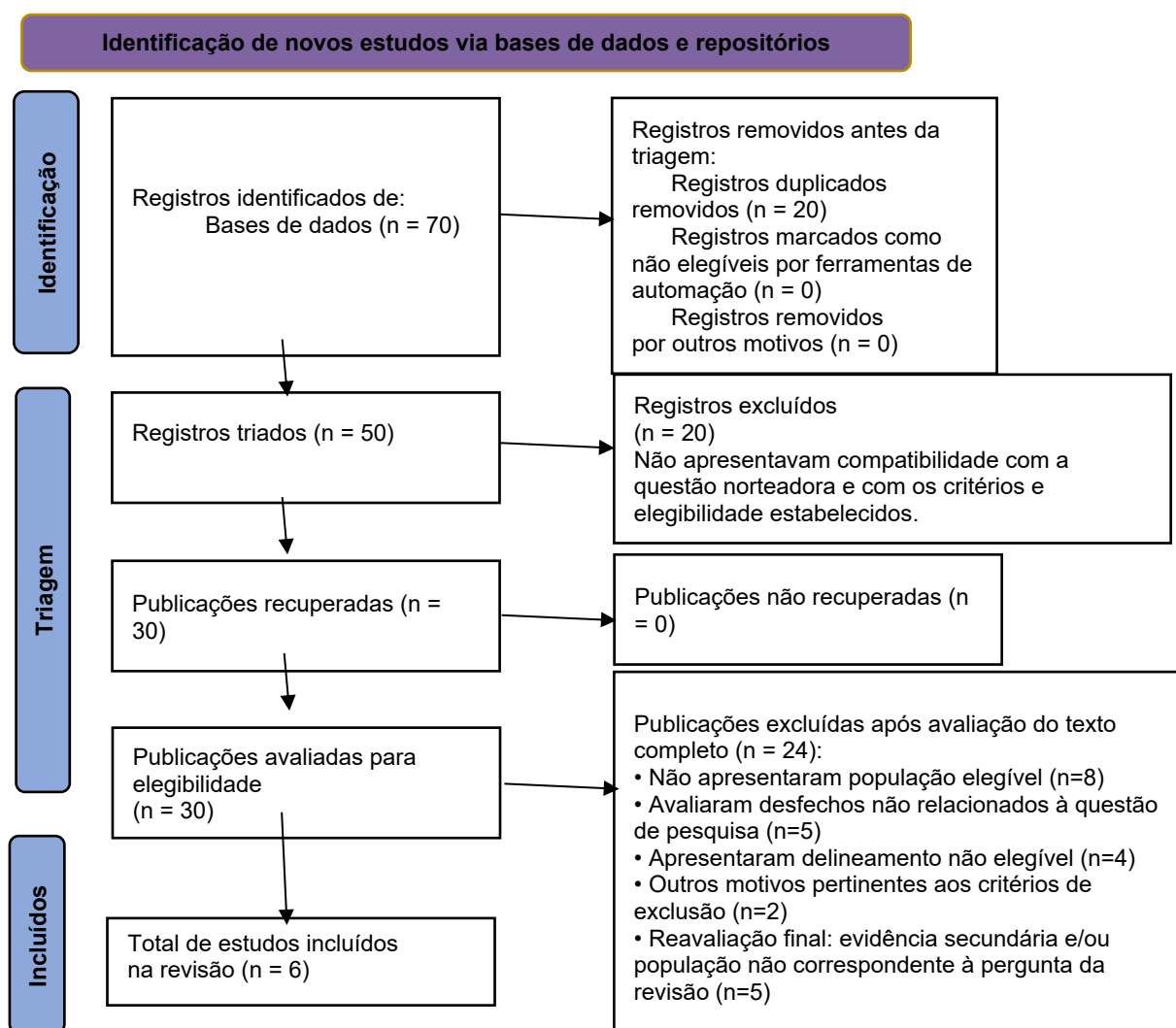


Figura 1 – Fluxograma da busca de artigos selecionados para a revisão conforme recomendações PRISMA 2020.

Nota: a amostra final é composta por seis estudos primários [3-5,11-13]. A rubrica “reavaliação final” na figura identifica a conferência de cinco exclusões por evidência secundária e/ou população não elegível dentro da etapa de avaliação dos textos completos; essas exclusões integram o total de 24 e não representam uma segunda seleção.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

O Quadro 1 sintetiza os seis estudos primários incluídos na amostra final e apresenta suas populações, delineamentos, critérios hematológicos, desfechos e principais resultados relacionados à anemia, às alterações do metabolismo do ferro, à fadiga, à intolerância ao esforço e à capacidade funcional [3-5,11-13].

Entre os estudos primários da síntese principal, foram contempladas doenças hematológicas crônicas, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica, doença cardiovascular e outras doenças pulmonares crônicas. Os principais desfechos compreenderam fadiga, capacidade física, capacidade de exercício, função física, desempenho funcional, dispneia e qualidade de vida, associados a parâmetros como hemoglobina, ferritina e outros indicadores do metabolismo do ferro. As análises derivadas de ensaios clínicos examinaram sintomas e função durante tratamentos com inibidores do complemento ou ferro intravenoso [3,11].

A direção dos achados foi predominantemente consistente nos estudos primários: menores níveis de hemoglobina ou presença de anemia estiveram associados a maior fadiga, maior dispneia ou menor capacidade de exercício em diferentes doenças crônicas. Entretanto, a magnitude das associações variou entre condições clínicas e instrumentos, e os estudos observacionais não permitem estabelecer causalidade.

Nos estudos de intervenção ou análises secundárias, foram observadas melhoras de fadiga e de algumas medidas funcionais durante o acompanhamento, sem uniformidade entre escalas. As mudanças antes e depois da intervenção foram diferenciadas das comparações entre grupos: o ensaio renal comparou duas formulações de ferro, sem grupo sem reposição, e o programa de reabilitação em artrite reumatoide não contou com grupo controle [4,11].



Quadro 1 – Síntese das características e dos principais resultados dos estudos incluídos.

Estudo	População e delineamento	Critérios hematológicos	Resultados quantitativos e interpretação
Cella et al. (2022) [3]	80 pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna; análise post hoc do ensaio PEGASUS.	Elegibilidade: hemoglobina < 10,5 g/dL apesar de eculizumab estável. Esse limiar de inclusão não equivale a uma definição universal de anemia.	Melhora clinicamente relevante na Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F): 72,2% com pegcetacoplan versus 22,9% com eculizumab. Na semana 16: correlação com hemoglobina, $r = 0,47$; $p < 0,0001$. A comparação dos medicamentos e a correlação post hoc não demonstram mediação exclusiva pela hemoglobina.
Dawood (2026) [4]	111 pacientes com artrite reumatoide e anemia; acompanhamento durante manejo multidisciplinar sem controle.	Anemia segundo diretrizes hematológicas, sem pontos de corte explícitos no relato. Hemoglobina basal: 10,5 g/dL.	Hemoglobina: 10,5 para 12,1 g/dL; FACIT-F: 22,5 para 36,1 (+13,6); Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI): mudança -0,53. Correlação entre hemoglobina e melhora do FACIT-F: $r = 0,69$; $p < 0,001$. Mudanças intragrupo não isolam o efeito da correção da anemia.
Ferrari et al. (2015) [5]	105 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica; estudo transversal. Subgrupo anêmico: 13 (12,3%).	Anemia: hemoglobina < 13 g/dL em homens e < 12 g/dL em mulheres.	Anêmicos versus não anêmicos: caminhada de seis minutos, $267,9 \pm 86,7$ versus $373,0 \pm 122,8$ m ($p = 0,001$); consumo máximo de oxigênio, $0,9 \pm 0,2$ versus $1,2 \pm 0,4$ L/min ($p = 0,011$); dispneia, $2,8 \pm 1,1$ versus $1,6 \pm 1,3$ ($p = 0,002$). Sem diferença relevante na força muscular.





Estudo	População e delineamento	Critérios hematológicos	Resultados quantitativos e interpretação
Kassianides e Bhandari (2023) [11]	26 pacientes com doença renal crônica não dialítica, estágios 3a–5; análise secundária de ensaio entre duas formulações de ferro intravenoso.	Deficiência de ferro com ou sem anemia: ferritina < 200 µg/L ou saturação de transferrina ≤ 20% com ferritina de 200–299 µg/L.	Conjunto da amostra: fadiga na escala visual analógica, mediana 3,5 para 6,0/10 ($p = 0,027$; maior escore indica menor fadiga); sentar-levantar em um minuto, melhora ($p < 0,001$). Sem tendência significativa no Duke Activity Status Index (DASI) ou diferença consistente entre formulações. Sem grupo sem ferro.
Odden et al. (2004) [12]	954 pacientes ambulatoriais com doença coronariana; análise transversal do Heart and Soul Study.	Anemia: hemoglobina < 12 g/dL. Doença renal crônica: clearance de creatinina < 60 mL/min.	Após ajuste, anêmicos versus não anêmicos: função física, 67,5 (IC95% 63,1–71,9) versus 73,6 (72,3–75,0), $p = 0,009$; exercício, 6,5 equivalentes metabólicos (METs) (5,9–7,1) versus 7,4 (7,2–7,6), $p = 0,004$. Associação com maior limitação quando coexistem anemia e doença renal.
Parashuram et al. (2026) [13]	90 adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica, doença intersticial ou bronquiectasia; estudo transversal.	Anemia: hemoglobina < 13 g/dL em homens e < 12 g/dL em mulheres. Prevalência divergente: 43/90 na Tabela 1 e 50/90 nas Tabelas 3 e 4.	Valores da Tabela 2: anêmicos versus não anêmicos, modified Medical Research Council (mMRC), $3,0 \pm 0,8$ versus $2,2 \pm 0,7$ ($p = 0,001$); caminhada de seis minutos, 289 ± 54 versus 356 ± 49 m ($p < 0,001$). Sem adoção de prevalência única; a discrepância limita a confiança nas comparações.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos estudos selecionados (2026).



Quanto à fadiga, Cella et al. [3] observaram correlação moderada entre hemoglobina e FACIT-F na semana 16 ($r = 0,47$; $p < 0,0001$), enquanto Dawood [4] relatou aumento do FACIT-F de 22,5 para 36,1 pontos concomitante à elevação da hemoglobina de 10,5 para 12,1 g/dL. Em doença renal crônica, Kassianides e Bhandari [11] identificaram melhora da fadiga na escala visual analógica (3,5 para 6,0/10; $p = 0,027$). Essas mudanças intragrupo não isolam o efeito da correção da anemia: em Dawood, ocorreram durante manejo multidisciplinar sem controle; no estudo renal, ambos os grupos receberam ferro [4,11].

Quanto à intolerância ao esforço e à capacidade física, Ferrari et al. [5] observaram menor distância no teste de caminhada de seis minutos em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e anemia ($267,9 \pm 86,7$ vs. $373,0 \pm 122,8$ m; $p = 0,001$), além de menor consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$) ($0,9 \pm 0,2$ vs. $1,2 \pm 0,4$ L/min; $p = 0,011$). Odden et al. [12] demonstraram que a anemia permaneceu associada, após ajuste, a menor

capacidade de exercício (6,5 vs. 7,4 METs; $p = 0,004$). Em doença pulmonar crônica, Parashuram et al. [13] observaram menor distância no teste de caminhada de seis minutos nos pacientes anêmicos (289 ± 54 vs. 356 ± 49 m; $p < 0,001$).

Quanto à função e à qualidade de vida, os estudos mostraram resultados convergentes, embora não uniformes. Em doença pulmonar obstrutiva crônica, a anemia foi acompanhada por maior dispneia e pior qualidade de vida [5]. Na artrite reumatoide, a melhora hematológica ocorreu paralelamente à melhora do HAQ-DI e da fadiga [4]. Na doença renal crônica, o ferro intravenoso foi seguido por melhora do teste de sentar-levantar de 1 minuto ($p < 0,001$), mas não por mudança significativa no DASI [11]. Esses resultados reforçam que as repercussões funcionais variam conforme a doença de base, o instrumento utilizado e o delineamento do estudo. A ausência de comparador sem tratamento impede estimar o benefício funcional atribuível especificamente à reposição de ferro nesse ensaio [11].

Quadro 2 – Avaliação metodológica dos seis estudos primários incluídos.

Estudo	Instrumento JBI	Julgamento item a item	Síntese da avaliação
Cella et al. (2022)	ECR revisado (13 itens) [8]	Q1: S; Q2: I; Q3: S; Q4: N; Q5: N; Q6: S; Q7: N; Q8: S; Q9: S; Q10: S; Q11: I; Q12: S; Q13: S	Preocupação moderada: o ensaio de origem foi randomizado, porém o relatório analisado é post hoc; o período comparativo foi aberto, a ocultação da alocação não é detalhada neste artigo e a análise utilizou conjunto completo disponível, não todos os randomizados. As correlações post hoc estão sujeitas a confundimento, seleção do conjunto analisado e multiplicidade; a randomização não as torna causais.
Dawood (2026)	Quase experimental revisado (9 itens) [9]	Q1: S; Q2: N; Q3: S; Q4: NA; Q5: N; Q6: S; Q7: S; Q8: I; Q9: I	Preocupação elevada: estudo de um único grupo, sem controle, com apenas uma medida basal e uma de seguimento; completude do seguimento e alguns procedimentos estatísticos não são suficientemente claros. Há ainda inconsistência entre a designação do delineamento e o acompanhamento longitudinal relatado.
Ferrari et al. (2015)	Transversal analítico revisado (7 itens) [10]	Q1: S; Q2: S; Q3: S; Q4: S; Q5: S; Q6: S; Q7: S	Menor preocupação dentro das limitações do delineamento: critérios, medidas e análise são descritos e houve ajuste para confundidores. Permanecem limitação de causalidade própria do desenho transversal e pequeno subgrupo anêmico (n = 13).



Estudo	Instrumento JBI	Julgamento item a item	Síntese da avaliação
Kassianides; Bhandari (2023)	ECR revisado (13 itens) [8]	Q1: S; Q2: I; Q3: N; Q4: I; Q5: I; Q6: S; Q7: I; Q8: S; Q9: S; Q10: I; Q11: S; Q12: S; Q13: S	Preocupação moderada: ensaio exploratório randomizado e descrito como duplo-cego, mas a análise secundária teve apenas 26 participantes, diferenças basais entre grupos e ausência de braço placebo para estimar o efeito global da reposição de ferro. Desfechos secundários pré-especificados; mudanças intragrupo não estimam eficácia versus ausência de ferro.
Odden et al. (2004)	Transversal analítico revisado (7 itens) [10]	Q1: S; Q2: S; Q3: S; Q4: S; Q5: S; Q6: S; Q7: S	Menor preocupação dentro do desenho: amostra ampla, definições objetivas, instrumentos padronizados e ajuste multivariado. O delineamento transversal e a possibilidade de confundimento residual limitam inferência causal e generalização.
Parashuram et al. (2026)	Transversal analítico revisado (7 itens) [10]	Q1: S; Q2: S; Q3: S; Q4: S; Q5: N; Q6: N; Q7: S	Preocupação elevada para confundimento: exposição e desfechos foram medidos de modo objetivo/padronizado, mas não houve estratégia multivariada para confundidores. O artigo também apresenta inconsistência interna na prevalência de anemia (43/90 versus 50/90). Valores funcionais extraídos da Tabela 2; prevalência não adotada devido à divergência entre Tabelas 1, 3 e 4.

Legenda: S = sim; N = não; I = incerto; NA = não aplicável. Q identifica a questão do instrumento correspondente. Os julgamentos são específicos ao delineamento e não foram convertidos em escore percentual; a síntese de preocupação metodológica é descritiva, sem classificação padronizada por pontos de corte.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos instrumentos JBI específicos para cada delineamento [8-10] (2026).



Ensaio randomizados [8]: Q1, randomização; Q2, ocultação da alocação; Q3, comparabilidade basal; Q4, cegamento dos participantes; Q5, cegamento de quem administra o tratamento; Q6, cuidado semelhante além da intervenção; Q7, cegamento dos avaliadores; Q8, mensuração uniforme; Q9, confiabilidade das medidas; Q10, completude do seguimento; Q11, análise conforme alocação; Q12, análise estatística; Q13, adequação do desenho e de suas eventuais modificações.

Quase experimentais [9]: Q1, sequência temporal causa–efeito; Q2, grupo controle; Q3, comparabilidade dos participantes; Q4, cuidado

semelhante além da intervenção; Q5, múltiplas medidas antes e depois; Q6, mensuração uniforme; Q7, confiabilidade das medidas; Q8, completude do seguimento; Q9, análise estatística.

Transversais analíticos [10]: Q1, critérios de inclusão; Q2, critérios objetivos da condição; Q3, validade e confiabilidade da exposição; Q4, validade e confiabilidade dos desfechos; Q5, identificação de confundidores; Q6, estratégias para confundimento; Q7, análise estatística. Os domínios de seleção, exposição, mensuração, confundimento e validade estatística correspondem, respectivamente, a Q1–Q2, Q3, Q4, Q5–Q6 e Q7.

Discussão

A análise das evidências demonstra que a relação entre anemia, deficiência de ferro e comprometimento funcional deve ser compreendida de maneira ampla, considerando não apenas alterações nos parâmetros hematológicos, mas também manifestações como fadiga, intolerância ao esforço, redução da capacidade física e pior qualidade de vida. A heterogeneidade das populações investigadas evidencia que essas repercussões podem assumir características distintas conforme a condição clínica de base. Nesse contexto, Asanov et al. [1] abordaram a deficiência de ferro sem anemia em adultos com fadiga e doença crônica, contribuindo para contextualizar a possibilidade de manifestações funcionais relacionadas às alterações do metabolismo do ferro mesmo quando a anemia não está plenamente estabelecida. Ressalta-se, entretanto, que essa referência foi utilizada de forma complementar e não integra os seis estudos apresentados no Quadro 1, não sendo contabilizada na amostra final da revisão. A discussão concentra-se nos seis estudos elegíveis, utilizando as referências

complementares apenas para interpretar seus resultados.

Carrasco et al. avaliaram recrutas militares [2]. Embora essa população apresente características específicas, seus resultados não permitem extrapolação para pacientes com doenças crônicas.

Cella et al. [3], ao analisarem pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna, investigaram a associação entre modificações nos níveis de hemoglobina e desfechos relacionados à fadiga, qualidade de vida e função física. O estudo apresenta relevância por integrar um parâmetro hematológico objetivo a manifestações clínicas e funcionais percebidas pelos pacientes. Essa abordagem amplia a avaliação para além da concentração isolada de hemoglobina, demonstrando a pertinência de incorporar fadiga, função física e qualidade de vida à investigação das repercussões das alterações hematológicas. Entretanto, por corresponder a uma análise post hoc de ensaio clínico de fase III em uma condição hematológica específica, seus resultados devem ser interpretados considerando

as particularidades dessa população [3]. Nos resultados, 72,2% dos pacientes tratados com pegcetacoplan apresentaram melhora clinicamente relevante no FACIT-F, comparados a 22,9% no grupo eculizumab; na semana 16, o FACIT-F correlacionou-se moderadamente com a hemoglobina ($r = 0,47$; $p < 0,0001$), reforçando a associação entre resposta hematológica e fadiga [3]. A diferença de resposta entre pegcetacoplan e eculizumab corresponde à comparação dos medicamentos, enquanto a correlação com hemoglobina constitui uma associação post hoc. Essa correlação não demonstra que a elevação da hemoglobina explique, isoladamente, a melhora da fadiga; efeitos do tratamento e outros componentes da doença podem contribuir para o desfecho.

No contexto das doenças inflamatórias crônicas, Dawood [4] avaliou pacientes com artrite reumatoide e anemia submetidos a manejo multidisciplinar em reabilitação, considerando simultaneamente parâmetros hematológicos, inflamatórios e funcionais, além de fadiga e qualidade de vida. A investigação evidencia a importância de uma abordagem integrada, uma vez que o comprometimento funcional em doenças crônicas pode coexistir com alterações da hemoglobina, atividade inflamatória e manifestações próprias da doença de base. Dessa forma, a fadiga e a redução da capacidade funcional não devem ser interpretadas isoladamente como consequências da anemia, sendo necessária a consideração dos diferentes componentes envolvidos na condição clínica do paciente [4]. O estudo relatou aumento da hemoglobina de 10,5 para 12,1 g/dL, melhora do FACIT-F de 22,5 para 36,1 pontos e mudança média do HAQ-DI de -0,53; a elevação da hemoglobina correlacionou-se com a melhora do FACIT-F ($r = 0,69$; $p < 0,001$) [4]. Essas mudanças ocorreram durante uma intervenção multidisciplinar sem grupo controle, que incluiu reabilitação,

suporte nutricional e otimização farmacológica; não podem ser atribuídas especificamente à correção da anemia. As inconsistências do relato sobre delineamento e momentos de avaliação também limitam a interpretação.

Ferrari *et al.* [5] acrescentaram evidências provenientes de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, investigando a associação da anemia e dos níveis séricos de hemoglobina com capacidade de exercício e qualidade de vida. O estudo também contemplou consumo de oxigênio, dispneia e função pulmonar, demonstrando a necessidade de integrar componentes hematológicos e respiratórios na avaliação da limitação ao esforço. Em indivíduos com doença pulmonar crônica, a redução da capacidade física apresenta caráter multifatorial, razão pela qual os parâmetros hematológicos devem ser interpretados juntamente com as alterações pulmonares e os sintomas apresentados pelos pacientes [5]. Quantitativamente, os participantes anêmicos caminharam menos no teste de seis minutos ($267,9 \pm 86,7$ vs. $373,0 \pm 122,8$ m; $p = 0,001$), apresentaram menor VO_{2max} ($0,9 \pm 0,2$ vs. $1,2 \pm 0,4$ L/min; $p = 0,011$) e maior dispneia ($2,8 \pm 1,1$ vs. $1,6 \pm 1,3$; $p = 0,002$), sem diferença relevante na força muscular [5].

As publicações contextuais em mulheres sem doença crônica [14], adultos com deficiência de ferro sem anemia [15], idosos de diferentes condições clínicas [16] e distúrbios do metabolismo do ferro [17] ajudam a interpretar o caráter multifatorial da fadiga. Seus resultados não foram incorporados à síntese principal nem utilizados para estimar efeitos nas populações elegíveis.

Kassianides e Bhandari [11] analisaram pacientes com doença renal crônica não dependentes de diálise, avaliando os efeitos do ferro intravenoso em altas doses sobre desfechos relatados pelos pacientes e eventos cardiovasculares. Entre

os parâmetros investigados estiveram qualidade de vida, sintomas, fadiga, estado funcional e capacidade física. A inclusão dessas medidas amplia a interpretação da resposta ao manejo da deficiência de ferro, permitindo considerar não somente indicadores laboratoriais, mas também manifestações percebidas pelos pacientes e relacionadas ao desempenho cotidiano. Entretanto, por se tratar de análise secundária de um ensaio clínico, seus resultados devem ser interpretados conforme os objetivos e limitações do estudo original [11]. Entre 26 participantes, a escala visual analógica de fadiga melhorou no conjunto da amostra (3,5 para 6,0/10; $p = 0,027$), e o teste de sentar-levantar de 1 minuto apresentou melhora significativa ($p < 0,001$); em contraste, não houve tendência significativa no DASI [11]. Esses valores correspondem a mudanças no conjunto da amostra antes e depois da reposição. Não houve diferença significativa entre as formulações nesses desfechos, e a ausência de grupo sem ferro impede separar o efeito da reposição da evolução clínica, de outras intervenções e do efeito de repetição dos testes.

Ainda no contexto da doença renal crônica, Odden *et al.* [12] investigaram sua associação, juntamente com a anemia, com a capacidade física em participantes do *Heart and Soul Study*. Foram considerados hemoglobina, distância percorrida, desempenho funcional e capacidade de exercício, permitindo estabelecer uma relação entre alterações hematológicas e medidas objetivas da função física. O caráter observacional da investigação, entretanto, impede estabelecer causalidade e exige considerar a possível participação de outros fatores relacionados às doenças renal e cardiovascular na limitação da capacidade física [12]. Após ajuste multivariado, a anemia permaneceu associada a menor função física autorreferida (67,5 vs. 73,6; $p =$

0,009) e menor capacidade de exercício (6,5 vs. 7,4 METs; $p = 0,004$), sendo a coexistência de anemia e doença renal crônica relacionada a maior limitação [12].

Parashuram *et al.* [13] investigaram o impacto da anemia sobre a intensidade da dispnéia, a inflamação sistêmica e a capacidade de exercício em pacientes com doença pulmonar crônica. A avaliação simultânea de hemoglobina, dispnéia, proteína C-reativa, capacidade de exercício e desempenho funcional reforça o caráter multifatorial da intolerância ao esforço. Nessa população, alterações hematológicas coexistem com comprometimento respiratório e inflamatório, tornando necessária uma interpretação integrada dos diferentes componentes relacionados à redução do desempenho físico. Como o estudo apresenta delineamento observacional transversal, as associações identificadas não devem ser interpretadas como relações causais [13]. Os pacientes anêmicos apresentaram maior mMRC ($3,0 \pm 0,8$ vs. $2,2 \pm 0,7$; $p = 0,001$), maior inflamação sistêmica e menor distância no teste de caminhada de seis minutos (289 ± 54 vs. 356 ± 49 m; $p < 0,001$) [13]. A conferência do texto completo confirmou a divergência: a Tabela 1 informa 43/90 (47,8%) e as Tabelas 3 e 4 informam 50/90 (55,6%), sem esclarecimento. Foram utilizados os valores de dispnéia e caminhada da Tabela 2, sem adotar uma prevalência única ou recalcular resultados. A discrepância reduz a confiança na composição dos grupos e nas estimativas comparativas, que devem ser interpretadas com cautela [13].

De forma integrada, os seis estudos primários da síntese principal mostram associação entre parâmetros hematológicos e desfechos de fadiga, capacidade física, tolerância ao esforço, função e qualidade de vida em doenças crônicas [3-5,11-13].

As evidências provenientes de doenças pulmonares e renais apontam de forma relativamente consistente para menor capacidade de exercício na presença de anemia [5,12-13], enquanto as análises em condições hematológicas, reumatológicas e renais sugerem associação entre melhora hematológica e melhora de fadiga ou de algumas medidas funcionais [3-4,11]. As publicações [2,14-17] complementam a interpretação, mas não foram utilizadas como evidência independente da população-alvo.

A interpretação conjunta das evidências deve considerar a expressiva heterogeneidade dos estudos quanto às populações, doenças de base, definições de anemia e deficiência de ferro, parâmetros laboratoriais, intervenções e instrumentos empregados para mensuração dos desfechos. Além disso, fadiga e intolerância ao esforço apresentam natureza multifatorial, especialmente em indivíduos com doenças crônicas, nos quais inflamação, comprometimento cardiorrespiratório, comorbidades e manifestações da própria doença podem coexistir com alterações hematológicas [3-5,11-13]. Dessa forma, os resultados não permitem atribuir toda redução da capacidade funcional exclusivamente à anemia, mas sustentam a importância de considerar os parâmetros hematológicos como parte de uma avaliação clínica e funcional mais abrangente. A avaliação metodológica identificou limitações relevantes em parte da amostra, incluindo delineamentos transversais, análises secundárias,

ausência de grupo comparador, amostras pequenas e inconsistências de relato. Adicionalmente, o uso do eixo genérico “doenças crônicas” na estratégia de busca pode ter reduzido a sensibilidade para estudos de doenças específicas que não utilizassem esse termo. Consequentemente, a síntese não deve ser considerada exaustiva, e a ausência de outras doenças ou de resultados discordantes na amostra pode refletir a recuperação limitada da busca. Nas análises secundárias e post hoc, seleção dos participantes analisados, multiplicidade de testes e confundimento também restringem a interpretação das correlações.

Em síntese, as evidências primárias analisadas apontam para uma associação clinicamente relevante entre anemia, alterações do metabolismo do ferro, fadiga, intolerância ao esforço e capacidade funcional em diferentes doenças crônicas. A apresentação dos resultados quantitativos mostra, contudo, que a magnitude e a consistência dessas associações variam entre os contextos clínicos e que a melhora hematológica não se acompanha necessariamente de melhora em todas as medidas de desempenho físico. A diversidade metodológica e as limitações identificadas na avaliação crítica restringem comparações diretas e a generalização. Estudos prospectivos e ensaios clínicos com critérios mais homogêneos para avaliação hematológica e funcional poderão esclarecer com maior precisão essas relações.

Conclusão

A presente revisão integrativa identificou associações entre a anemia, as alterações relacionadas ao metabolismo do ferro e desfechos clínicos e funcionais nas populações estudadas, especialmente no que se refere à fadiga, à intolerância ao esforço

e à redução da capacidade física, nos contextos de doença crônica representados na amostra. Nos estudos primários da síntese principal, menores níveis de hemoglobina ou presença de anemia estiveram associados a pior desempenho em medidas de

exercício, maior dispneia ou maior fadiga, embora a magnitude tenha variado entre as condições clínicas. A integração entre parâmetros hematológicos, como hemoglobina, ferritina e outros indicadores do metabolismo do ferro, e desfechos funcionais permanece relevante na avaliação clínica.

As evidências também indicam que as repercussões funcionais não devem ser interpretadas exclusivamente a partir da presença ou da gravidade da anemia, uma vez que fadiga e intolerância ao esforço apresentam caráter multifatorial e podem estar relacionadas às características da doença de base, à inflamação sistêmica e a outras condições clínicas concomitantes. Foram observadas melhoras de fadiga e função durante intervenções, sem uniformidade entre medidas. A ausência de grupo sem reposição de ferro, o manejo multidisciplinar sem controle e as análises secundárias ou post hoc impedem interpretar essas mudanças como demonstração da efetividade funcional da reposição de ferro ou da correção isolada da anemia.

Entretanto, a heterogeneidade das populações, dos delineamentos metodológicos, das definições de anemia e deficiência de ferro e dos instrumentos

empregados para avaliação dos desfechos, somada às amostras reduzidas em parte dos estudos, ao controle insuficiente de confundidores e à sensibilidade limitada da busca, exige cautela na generalização dos resultados. Dessa forma, destaca-se a importância de uma avaliação integrada dos parâmetros hematológicos e da funcionalidade em pacientes com doenças crônicas. Novos estudos prospectivos e ensaios clínicos, com critérios diagnósticos e medidas funcionais mais padronizados, são necessários para esclarecer com maior precisão a relação entre alterações hematológicas, fadiga, tolerância ao esforço, capacidade funcional e qualidade de vida.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Financiamento

Não houve financiamento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rodrigues STCR; Obtenção de dados: Freire E; Análise e interpretação dos dados: Pantuza VRS; Redação do manuscrito: Andrade PHS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barbosa FAC.

Referências

1. Asanov DAU, Kadyrov AN, Ismailova AMK. Iron deficiency without anaemia in adults with fatigue and chronic disease. *Ann Innov Med* [Internet]. 2026 May 28 [cited 2026 Oct 1]; 4(2). Available from: <https://journals.eikipub.com/index.php/AIM-Medicine/article/view/978>. doi: 10.59652/t0k7n264.
2. Carrasco A, Navren M, Larsson I, Taube F, Björkman F. Systematic review and meta-analysis: iron deficiency and iron deficiency anemia among military recruits undergoing basic combat training. *Mil Med* [Internet]. 2025 Feb 27 [cited 2026 Oct 1]; 190(3-4):541-553. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39301668/>. doi: 10.1093/milmed/usae437.
3. Cella D, Sarda SP, Hsieh R, Fishman J, Hakimi Z, Hoffman K, Al-Adhami M, Nazir J, Cutts K, Lenderking WR. Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study. *Ann Hematol* [Internet]. 2022 Sep [cited 2026 Oct 1]; 101(9):1905-1914. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35869984/>. doi: 10.1007/s00277-022-04887-8.

4. Dawood NA. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis through multidisciplinary management in rehabilitation settings. *Sarcouncil J Intern Med Public Health* [Internet]. 2026 [cited 2026 Oct 1]; 5(2):14-20. Available from: <https://sarcouncil.com/2026/03/anemia-of-chronic-disease-in-rheumatoid-arthritis-through-multidisciplinary-management-in-rehabilitation-settings>. doi: 10.5281/zenodo.19094223.
5. Ferrari M, Manea L, Anton K, Bruzzone P, Meneghello M, Zamboni F, Purgato L, Cazzoletti L, Ferrari P, Testi R. Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2015 May 8 [cited 2026 Oct 1]; 15:58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25952923/>. doi: 10.1186/s12890-015-0050-y.
6. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs* [Internet]. 2005 [cited 2026 Sep 2];52(5):546-553. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16268861/>. doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.
7. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm* [Internet]. 2008 [cited 2026 Sep 2];17(4):758-764. Available from: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/?lang=pt>. doi: 10.1590/S0104-07072008000400018
8. Barker TH, Stone JC, Sears K, Klugar M, Tufanaru C, Leonardi-Bee J, Aromataris E, Munn Z. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for randomized controlled trials. *JBIEvid Synth*. 2023;21(3):494-506. doi: 10.11124/JBIES-22-00430.
9. Barker TH, Habibi N, Aromataris E, Stone JC, Leonardi-Bee J, Sears K, et al. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for quasi-experimental studies. *JBIEvid Synth*. 2024;22(3):378-388. doi: 10.11124/JBIES-23-00268.
10. Barker TH, Hasanoff S, Aromataris E, Stone JC, Leonardi-Bee J, Sears K, et al. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for analytical cross-sectional studies. *JBIEvid Synth*. 2026;24(3):401-408. doi: 10.11124/JBIES-24-00523.
11. Kassianides X, Bhandari S. Patient reported outcome measures and cardiovascular outcomes following high dose modern intravenous iron in non-dialysis dependent chronic kidney disease: secondary analysis of ExplorIRON-CKD. *Sci Rep* [Internet]. 2023 Oct 26 [cited 2026 Oct 1]; 13(1):18401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37884522/>. doi: 10.1038/s41598-023-44578-6.
12. Odden MC, Whooley MA, Shlipak MG. Association of chronic kidney disease and anemia with physical capacity: the Heart and Soul Study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2004 Nov [cited 2026 Oct 1]; 15(11):2908-2915. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15504944/>. doi: 10.1097/01.ASN.0000143743.78092.E3.
13. Parashuram, Faseeh KM, Sankar K. Impact of anemia on dyspnea severity, systemic inflammation, and exercise capacity in chronic lung disease: a cross-sectional observational study. *SSR Inst Int J Life Sci* [Internet]. 2026 [cited 2026 Oct 1]; 12(4):10394-10400. Available from: https://ijls.com/currentissue/Anemia_Dyspnea_Severity_Inflammation_Chronic_Lung_Disease.pdf. doi: 10.21276/SSR-IJLS.2026.12.4.34.

14. Harrabi MA, Fendri T, Chaari F, Ayed R, Hadadi A, Boughattas W, Mezghani I, Kallel C, Rebai H, Turki M, Ayadi F, Sahli S. Efficacy of 8-week oral iron supplementation on fatigue and physical capacity in young women with iron deficiency anemia: an uncontrolled pilot clinical trial. PLoS One [Internet]. 2025 Oct 16 [cited 2026 Oct 1]; 20(10):e0334499. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41100554/>. doi: 10.1371/journal.pone.0334499.
15. Houston BL, Hurrie D, Graham J, Perija B, Rimmer E, Rabbani R, Bernstein CN, Turgeon AF, Fergusson DA, Houston DS, Abou-Setta AM, Zarychanski R. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. BMJ Open [Internet]. 2018 Apr 5 [cited 2026 Oct 1]; 8(4):e019240. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626044/>. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019240.
16. Sahoo DP, Gupta A, War GA, Deb S. Unmasking anemia in the elderly: a systematic review of prevalence, causes, and consequences. J Family Med Prim Care [Internet]. 2025 Nov 29 [cited 2026 Oct 1]; 14(11):4466-4475. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41403540/>. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_829_25.
17. Świątczak M, Młodziński K, Sikorska K, Raczak A, Lipiński P, Daniłowicz-Szymanowicz L. Chronic fatigue syndrome in patients with deteriorated iron metabolism. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2022 Aug 25 [cited 2026 Oct 1]; 12(9):2057. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36140459/>. doi: 10.3390/diagnostics12092057.



Este artigo de acesso aberto é distribuído nos termos da Licença de Atribuição Creative Commons (CC BY 4.0), que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.