ISSN: 2675-7222

SAS
South American Sciences

DEFICIÊNCIA DE FERRO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

IRON DEFICIENCY IN HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

https://doi.org/10.63330/sasciencesv6n2-295

Submetido em: 27/10/2026 e Publicado em: 06/11/2026

SAS: e26525

Bianca Oliveira Bomfim
Acadêmico de Medicina
Universidade Evangélica de Goiás
E-mail: biancabomfim2001@hotmail.com

Karine Harumi de Castro Shimasaki
Acadêmico de Medicina
Universidade Evangélica de Goiás
E-mail: karineharumis@outlook.com

João Gabriel Garrote Vasconcelos
Acadêmico de Medicina
Universidade Evangélica de Goiás
E-mail: jggarrote@live.com

Luísa Campos Castro
Acadêmico de Medicina
Universidade Evangélica de Goiás
E-mail: camposcastroluisa@gmail.com

Naiara Guimarães Barroso
Acadêmico de Medicina
Faculdade Zarns Itumbiara
E-mail: naiaragbarroso@gmail.com

Isabella de Oliveira e Castro
Acadêmico de Medicina
Universidade Evangélica de Goiás
E-mail: dra.isabellaocastro@gmail.com

Francisco Magela de Oliveira Franco Filho
Acadêmico de Medicina
Universidade Federal de Catalão
E-mail: Franciscomoffilho@gmail.com

Brunna Leonel Machado
Acadêmico de Medicina
Universidade Federal de Catalão
E-mail: brunnaleonelmachado22@gmail.com

Laila Luiza da Silva
Acadêmico de Medicina
Universidade Evangélica de Goiás
E-mail: lailasilvamed@gmail.com

Alisson Aguiar Brito
Acadêmico de Medicina
Universidade de Gurupi (UNIRG)
E-mail: abrito@unirg.edu.br

Resumo

A deficiência de ferro é frequente na insuficiência cardíaca e pode contribuir para sintomas e limitação funcional mesmo na ausência de anemia. Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, sua identificação e seu tratamento apresentam desafios devido às diferenças entre critérios laboratoriais e à disponibilidade limitada de ensaios clínicos específicos. Esta revisão narrativa teve como objetivo analisar as evidências sobre a deficiência de ferro nessa população, considerando seu diagnóstico, suas repercussões clínicas e os resultados da reposição de ferro. Foram analisados estudos observacionais, ensaios clínicos e diretrizes identificados em fontes científicas disponíveis online. Os estudos demonstraram que a frequência da deficiência varia conforme a definição utilizada e que seus marcadores podem estar associados a sintomas e desfechos desfavoráveis. O ensaio FAIR-HFpEF identificou melhora na distância percorrida no teste de caminhada após carboximaltose férrica intravenosa, enquanto o IRON-HFpEF não demonstrou melhora em seus principais parâmetros hemodinâmicos e metabólicos. As amostras reduzidas e as diferenças entre os desfechos limitam a interpretação dos resultados. Conclui-se que a avaliação do metabolismo do ferro é relevante na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, mas os benefícios de sua reposição necessitam de confirmação em estudos maiores.

Palavras-chave: Deficiência de ferro; Fração de ejeção; Insuficiência cardíaca; Tolerância ao exercício; Tratamento.

Abstract

Iron deficiency is common in heart failure and may contribute to symptoms and functional limitations even in the absence of anemia. In heart failure with preserved ejection fraction, its identification and treatment present challenges due to differences in laboratory criteria and the limited availability of clinical trials specifically addressing this population. This narrative review aimed to analyze the evidence on iron deficiency in this population, considering its diagnosis, clinical consequences, and the results of iron supplementation. Observational studies, clinical trials, and guidelines identified through online scientific sources were analyzed. The studies showed that the prevalence of iron deficiency varies according to the

definition used and that its markers may be associated with symptoms and adverse outcomes. The FAIR-HFpEF trial identified an improvement in six-minute walk distance following intravenous ferric carboxymaltose, whereas the IRON-HFpEF trial showed no improvement in its main hemodynamic and metabolic parameters. Small sample sizes and differences in the outcomes assessed limit the interpretation of these results. It is concluded that assessment of iron status is relevant in heart failure with preserved ejection fraction, but the benefits of iron supplementation require confirmation in larger studies.

Keywords: Ejection fraction; Exercise tolerance; Heart failure; Iron deficiency; Treatment.

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome complexa caracterizada pela presença de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca em pacientes cuja fração de ejeção ventricular esquerda está preservada. Apesar de a capacidade de ejeção do ventrículo estar mantida, esses indivíduos podem apresentar alterações no enchimento ventricular, elevação das pressões cardíacas e limitação funcional. A diversidade de mecanismos envolvidos e a presença frequente de comorbidades tornam a avaliação e o tratamento dessa população particularmente desafiadores (Von Haehling *et al.*, 2024).

Entre as condições associadas à insuficiência cardíaca, a deficiência de ferro tem recebido atenção por sua frequência e por sua possível contribuição para os sintomas e a piora do estado funcional. O ferro participa não apenas da formação da hemoglobina, mas também de processos celulares relacionados à produção de energia e à função muscular. Dessa forma, sua deficiência pode ocorrer mesmo na ausência de anemia, o que torna insuficiente a avaliação isolada da concentração de hemoglobina para identificá-la (Von Haehling *et al.*, 2024; Barandiarán Aizpurua *et al.*, 2021).

A frequência da deficiência de ferro varia conforme o critério laboratorial utilizado. Em uma análise de pacientes incluídos no registro sueco de insuficiência cardíaca, Lindberg *et al.* (2025) observaram que 54% dos indivíduos com fração de ejeção preservada preenchiam os critérios de deficiência de ferro adotados nas diretrizes avaliadas. Quando utilizado isoladamente o ponto de corte de saturação de transferrina inferior a 20%, a proporção foi de 41%. Esses resultados mostram que a definição empregada influencia a identificação dos pacientes e deve ser considerada na comparação entre estudos.

A interpretação dos marcadores de ferro na insuficiência cardíaca também apresenta limitações. A ferritina é utilizada para estimar as reservas de ferro, mas sua concentração pode aumentar em situações de inflamação, dificultando a identificação de deficiência em alguns pacientes. Por essa razão, a avaliação costuma incluir também a saturação de transferrina, que fornece informações sobre a disponibilidade de

ferro circulante. A escolha dos pontos de corte e sua capacidade de identificar os pacientes com maior risco ou maior probabilidade de responder ao tratamento permanecem em discussão (Lindberg *et al.*, 2025).

Estudos observacionais têm investigado a relação entre deficiência de ferro, sintomas, capacidade de exercício e prognóstico na ICFEP. No entanto, essas associações não são uniformes e devem ser interpretadas considerando fatores como anemia, doença renal e outras comorbidades. Além disso, a associação entre um marcador laboratorial e um desfecho clínico não demonstra, por si só, que a correção desse marcador produzirá benefício. Essa distinção é importante para avaliar o papel da deficiência de ferro como possível alvo terapêutico nessa população (Barandiarán Aizpurua *et al.*, 2021; Lindberg *et al.*, 2025).

No campo terapêutico, grande parte das evidências sobre reposição de ferro na insuficiência cardíaca foi produzida em populações com fração de ejeção reduzida ou levemente reduzida. Na ICFEP, o ensaio FAIR-HFpEF observou melhora na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos entre os pacientes que receberam carboximaltose férrica intravenosa em comparação ao placebo. Contudo, o estudo foi interrompido precocemente após a inclusão de 39 participantes e não teve poder suficiente para esclarecer os efeitos sobre sintomas e qualidade de vida. Assim, seus resultados apontam uma possibilidade terapêutica que ainda necessita de confirmação em estudos maiores (Von Haehling *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar as evidências científicas sobre a deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, considerando sua identificação, suas possíveis repercussões clínicas e funcionais e os resultados dos estudos sobre reposição de ferro. Busca-se também discutir as limitações dos critérios diagnósticos e das evidências terapêuticas disponíveis para essa população.

2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, cujo objetivo é analisar as evidências sobre a deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. A revisão contempla a identificação da deficiência de ferro, suas possíveis repercussões clínicas e funcionais e os resultados de estudos sobre a reposição de ferro nessa população.

A busca das publicações foi realizada em outubro de 2026, por meio de pesquisa online em registros do PubMed e páginas de periódicos científicos. Foram utilizados termos em inglês relacionados ao tema, incluindo *iron deficiency*, *heart failure with preserved ejection fraction*, *exercise capacity*, *ferritin*, *transferrin saturation* e *intravenous iron*. A identificação dos trabalhos também considerou publicações relacionadas aos estudos encontrados durante a busca.

Foram selecionados estudos observacionais, ensaios clínicos e diretrizes relacionados à deficiência de ferro na insuficiência cardíaca. Deu-se prioridade às publicações que incluíam pacientes com fração de

ejeção preservada e apresentavam informações sobre critérios diagnósticos, sintomas, capacidade funcional, prognóstico ou resposta à reposição de ferro. Estudos que incluíam pacientes com diferentes faixas de fração de ejeção foram considerados quando apresentavam resultados específicos ou informações relevantes para a população de interesse.

A seleção foi orientada pela leitura dos títulos, resumos e conteúdos disponíveis das publicações identificadas. Foram desconsiderados materiais que não abordavam diretamente a questão investigada ou que não forneciam informações suficientes para a discussão proposta. Quando o acesso ao texto completo não estava disponível, as informações utilizadas foram limitadas aos dados verificáveis no resumo ou nos registros da publicação.

As informações foram organizadas em eixos temáticos: mecanismos e identificação da deficiência de ferro; critérios laboratoriais e suas limitações; associação com sintomas, capacidade funcional e desfechos clínicos; e evidências sobre reposição de ferro na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. A análise foi apresentada de forma descritiva, considerando o desenho dos estudos, as características dos participantes, os critérios de deficiência de ferro e os desfechos avaliados.

Por se tratar de uma revisão narrativa, a seleção das publicações não seguiu um protocolo de revisão sistemática e os resultados não foram submetidos à metanálise. Essa característica, juntamente com as diferenças entre os estudos incluídos, foi considerada na interpretação das evidências. O trabalho utilizou publicações científicas disponíveis e não envolveu contato direto com participantes ou coleta de dados individuais.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A deficiência de ferro é uma condição frequente em pacientes com insuficiência cardíaca e pode estar presente em diferentes faixas de fração de ejeção. Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), sua relevância clínica está relacionada à possível associação com sintomas, limitação funcional e piores desfechos. Entretanto, a frequência estimada e a força dessas associações dependem dos critérios laboratoriais utilizados para definir a deficiência (Lindberg *et al.*, 2025).

Em estudo baseado no registro sueco de insuficiência cardíaca, Lindberg *et al.* (2025) avaliaram 20.673 pacientes e compararam diferentes definições de deficiência de ferro. Entre os indivíduos com ICFEP, a proporção de pacientes classificados com deficiência foi de 54% pelos critérios das diretrizes avaliadas e de 41% quando considerada isoladamente a saturação de transferrina inferior a 20%. A diferença demonstra que os critérios empregados não identificam necessariamente os mesmos pacientes e que a prevalência deve ser interpretada de acordo com a definição adotada.

A ocorrência de deficiência de ferro na insuficiência cardíaca pode envolver mecanismos concomitantes, como redução da ingestão, absorção intestinal prejudicada, perdas sanguíneas e alterações

relacionadas à inflamação. Em pacientes com múltiplas comorbidades, a investigação não deve se limitar à confirmação laboratorial da deficiência, mas também considerar suas possíveis causas. Essa avaliação é importante porque a reposição do mineral pode não resolver, isoladamente, uma condição responsável pela perda ou pela baixa disponibilidade de ferro (Von Haehling *et al.*, 2024).

A deficiência de ferro e a anemia são condições relacionadas, mas não equivalentes. A anemia corresponde à redução da concentração de hemoglobina segundo os critérios clínicos aplicáveis, enquanto a deficiência de ferro indica redução das reservas ou da disponibilidade do mineral. Um paciente pode apresentar deficiência antes de desenvolver anemia, razão pela qual uma hemoglobina dentro dos limites de referência não exclui alterações do metabolismo do ferro (Von Haehling *et al.*, 2024).

Além de participar da produção de hemoglobina, o ferro integra proteínas envolvidas no metabolismo energético celular. Sua deficiência pode afetar processos relacionados à utilização de oxigênio e à função muscular, fornecendo uma hipótese para a associação com fadiga e intolerância ao exercício mesmo na ausência de anemia. Contudo, na ICFEP, a limitação funcional é multifatorial e não deve ser atribuída exclusivamente à deficiência de ferro, já que alterações cardíacas, musculares, pulmonares e outras comorbidades também podem contribuir para os sintomas (Barandiarán Aizpurua *et al.*, 2021; Von Haehling *et al.*, 2024).

Essa distinção tem implicações para a interpretação dos estudos. Se uma população apresenta, simultaneamente, anemia, doença renal e deficiência de ferro, pode ser difícil determinar quanto da redução da capacidade funcional está relacionado a cada condição. Por isso, análises ajustadas para comorbidades e estudos que avaliem pacientes com e sem anemia são relevantes para compreender o papel específico da deficiência de ferro na ICFEP (Lindberg *et al.*, 2025; Barandiarán Aizpurua *et al.*, 2021).

A avaliação da deficiência de ferro na insuficiência cardíaca utiliza, principalmente, a ferritina sérica e a saturação de transferrina. Um critério amplamente empregado em estudos e diretrizes anteriores considera deficiência de ferro quando a ferritina é inferior a 100 ng/mL ou quando se encontra entre 100 e 299 ng/mL na presença de saturação de transferrina inferior a 20%. Esse critério também foi utilizado no ensaio FAIR-HFpEF, permitindo identificar pacientes para avaliação da reposição intravenosa (McDonagh *et al.*, 2021; Von Haehling *et al.*, 2024).

A interpretação da ferritina exige cautela porque sua concentração pode aumentar em condições inflamatórias, incluindo a própria insuficiência cardíaca. Nessa situação, valores que não parecem baixos podem coexistir com menor disponibilidade de ferro para os tecidos. A saturação de transferrina, por sua vez, contribui para avaliar o ferro circulante disponível, tornando a análise conjunta dos marcadores mais informativa do que a utilização isolada da ferritina (McDonagh *et al.*, 2021).

Os resultados de Lindberg *et al.* (2025) acrescentam uma discussão sobre o valor prognóstico dessas definições. Na população avaliada, a saturação de transferrina inferior a 20% apresentou associações mais

fortes com mortalidade e hospitalizações do que alguns outros critérios. No entanto, como o estudo foi observacional, essa associação não comprova que a escolha desse marcador, isoladamente, identifique os pacientes que terão maior benefício com a reposição intravenosa. São necessários estudos que testem prospectivamente essa possibilidade.

A fadiga e a intolerância ao exercício são manifestações relevantes da ICFEP e podem limitar atividades cotidianas mesmo em pacientes com fração de ejeção preservada. A deficiência de ferro tem sido investigada como um dos fatores potencialmente associados a essa limitação. Contudo, as características clínicas da ICFEP dificultam o isolamento de seu efeito, pois alterações hemodinâmicas, descondicionamento físico, obesidade e doenças associadas também podem interferir na capacidade de exercício (Barandiarán Aizpurua *et al.*, 2021).

O ensaio FAIR-HFpEF foi desenvolvido para avaliar os efeitos da carboximaltose férrica intravenosa em pacientes sintomáticos com insuficiência cardíaca, marcadores laboratoriais de deficiência de ferro e fração de ejeção preservada segundo os critérios do estudo. Os participantes foram distribuídos para receber carboximaltose férrica ou placebo, e o principal desfecho foi a variação da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos após 24 semanas (Von Haehling *et al.*, 2024).

O estudo identificou uma diferença média de 49 metros na variação da distância percorrida, favorável ao grupo tratado, com intervalo de confiança de 95% entre 5 e 93 metros. Esse resultado sugere uma possível melhora da capacidade funcional. Entretanto, o intervalo de confiança é amplo, refletindo incerteza sobre a magnitude do efeito. O estudo também não demonstrou diferenças significativas nos desfechos secundários avaliados, incluindo medidas de sintomas e qualidade de vida (Von Haehling *et al.*, 2024).

Uma limitação central do FAIR-HFpEF foi a interrupção precoce por recrutamento lento, após a inclusão de 39 pacientes, número inferior aos 200 inicialmente planejados. A amostra pequena reduz a precisão das estimativas e limita a avaliação de segurança e de desfechos como hospitalização e mortalidade. Além disso, o estudo utilizou fração de ejeção ventricular esquerda igual ou superior a 45% como parte dos critérios de inclusão; assim, sua população não se restringiu necessariamente a pacientes com fração igual ou superior a 50%. Os achados devem ser interpretados como promissores, porém ainda insuficientes para estabelecer benefícios amplos do tratamento na ICFEP (Von Haehling *et al.*, 2024).

O ensaio IRON-HFpEF, publicado em 2026, acrescentou evidências ao investigar os efeitos da carboximaltose férrica em 45 pacientes com deficiência de ferro e fração de ejeção ventricular esquerda igual ou superior a 50%. O estudo, multicêntrico e controlado por placebo, incluiu avaliações antes do tratamento e após quatro meses, contemplando parâmetros hemodinâmicos durante o exercício, função cardíaca, metabolismo energético e capacidade funcional (Van de Bovenkamp *et al.*, 2026).

Os autores não observaram melhora nos principais parâmetros avaliados de hemodinâmica durante o exercício, função diastólica do ventrículo esquerdo ou metabolismo energético cardíaco e muscular.

A comparação entre FAIR-HFpEF e IRON-HFpEF evidencia a importância de distinguir os desfechos avaliados. O primeiro encontrou melhora no teste de caminhada como desfecho principal, enquanto o segundo não demonstrou melhora em seus principais parâmetros mecanísticos e hemodinâmicos. As diferenças entre critérios de inclusão, objetivos e tamanho das amostras dificultam uma comparação direta. Em conjunto, os estudos apontam que ainda não há base suficiente para concluir quais pacientes com ICFEP se beneficiam da reposição intravenosa ou se o tratamento altera desfechos clínicos de longo prazo (Von Haehling *et al.*, 2024; Van de Bovenkamp *et al.*, 2026).

A avaliação do metabolismo do ferro pode contribuir para reconhecer uma condição frequente em pacientes com insuficiência cardíaca, inclusive naqueles com fração de ejeção preservada. Contudo, os achados disponíveis não justificam extrapolar automaticamente para a ICFEP os benefícios descritos em populações com fração de ejeção reduzida. A interpretação deve considerar a faixa de fração de ejeção incluída em cada estudo, o critério laboratorial empregado e o desfecho avaliado (Lindberg *et al.*, 2025; Von Haehling *et al.*, 2024).

A diretriz europeia de 2026 recomenda a avaliação do estado de ferro, incluindo ferritina e saturação de transferrina, entre os exames utilizados na investigação de comorbidades na insuficiência cardíaca. Sua recomendação de ferro intravenoso para melhora de sintomas e qualidade de vida, porém, é apresentada para pacientes sintomáticos com fração de ejeção reduzida e deficiência de ferro. Isso reforça a necessidade de distinguir a investigação da deficiência da existência de evidência suficiente para uma intervenção específica em todos os fenótipos (Adamo *et al.*, 2026).

Na ICFEP, permanecem questões sobre quais marcadores identificam melhor a deficiência clinicamente relevante, qual é o efeito da presença ou ausência de anemia e quais pacientes apresentam maior probabilidade de resposta ao tratamento. Estudos futuros com amostras maiores, acompanhamento prolongado e desfechos clínicos bem definidos poderão esclarecer se a reposição de ferro melhora a qualidade de vida ou reduz hospitalizações nessa população (Lindberg *et al.*, 2025; Van de Bovenkamp *et al.*, 2026

4 CONCLUSÃO

A deficiência de ferro é frequente em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e pode estar associada a sintomas mais intensos, limitação funcional e desfechos clínicos desfavoráveis. Sua identificação exige atenção à ferritina e à saturação de transferrina, inclusive em pacientes sem anemia. Entretanto, a frequência encontrada e as associações observadas variam conforme o critério diagnóstico empregado.

Os estudos de reposição intravenosa de ferro nessa população ainda são limitados. O FAIR-HFpEF demonstrou melhora na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, enquanto o IRON-HFpEF não identificou melhora em seus principais parâmetros hemodinâmicos e metabólicos. As amostras pequenas e as diferenças entre os desfechos avaliados impedem conclusões definitivas sobre o impacto do tratamento em sintomas, qualidade de vida, hospitalizações e mortalidade.

Conclui-se que a deficiência de ferro merece investigação na avaliação de pacientes com ICFEP, mas os benefícios de sua correção nesse fenótipo ainda necessitam de confirmação. Estudos maiores e com acompanhamento prolongado são necessários para definir os critérios mais úteis para a seleção dos pacientes e esclarecer o papel da reposição de ferro nos desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS

BARANDIARÁN AIZPURUA, A. *et al.* Iron deficiency impacts prognosis but less exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. **ESC Heart Failure**, v. 8, n. 2, p. 1304–1313, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33522131/. Acesso em: 27 out. 2026.

KØBER, Lars *et al.* 2026 ESC guidelines for the management of heart failure. **European Heart Journal**, v. 47, n. 38, p. 5346–5457, 2026. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42661420/. Acesso em: 27 out. 2026.

LINDBERG, Felix *et al.* Iron deficiency definitions in heart failure across ejection fraction phenotypes: prevalence, symptoms, and cause-specific outcomes. **JACC: Heart Failure**, v. 13, n. 11, 102662, 2025. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41045907/. Acesso em: 27 out. 2026.

MARTENS, Pieter *et al.* Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. **Acta Cardiologica**, v. 73, n. 2, p. 115–123, 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730869/. Acesso em: 27 out. 2026.

MCDONAGH, Theresa A. *et al.* 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 42, n. 36, p. 3599–3726, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/. Acesso em: 27 out. 2026.

VAN DE BOVENKAMP, Arno A. *et al.* Intravenous iron supplementation in heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency (IRON-HFpEF): a comprehensive phase II multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. **European Journal of Heart Failure**, publicação antecipada online, 2026. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42148667/. Acesso em: 27 out. 2026.

VON HAEHLING, Stephan *et al.* Ferric carboxymaltose and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency: the FAIR-HFpEF trial. **European Heart Journal**, v. 45, n. 37, p. 3789–3800, 2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39185895/. Acesso em: 27 out. 2026.