

ATUALIZAÇÕES EM ANEMIA FERROPRIVA

Alice Vilas Boas Marinho¹

Nicolas Alvarenga Silva¹

Sarah Karollyne Ferreira Taxa¹

Marita de Novais Costa Salles de Almeida^{2*}

RESUMO

Introdução: a anemia por deficiência de ferro é a causa mais comum de anemia no mundo, afetando principalmente crianças e mulheres em idade fértil, os seus sintomas são comuns às anemias por outras causas. **Objetivo:** descrever o tratamento da anemia ferropriva com base na literatura atual, incentivando a melhor escolha terapêutica fundamentada na medicina baseada em evidências. **Método:** trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva. Foram utilizados artigos publicados entre os anos de 2015 e 2023 em inglês, português e espanhol, utilizando-se as bases de dados PubMed, LILACS e SciELO. **Desenvolvimento:** o estudo aborda as principais atualizações no tratamento da anemia ferropriva, oral e venoso, e a importância de investigar a causa da deficiência de ferro para corrigi-la e melhorar a resposta ao tratamento. Além de revisar fatores importantes como epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e acompanhamento. **Conclusão:** a anemia ferropriva é uma doença de grande prevalência, logo, compreensão acerca do seu manejo adequado é de suma importância para a melhora dos sintomas, diminuição da morbimortalidade, prevenção de complicações e promoção de qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Anemia ferropriva; Deficiência de ferro; Tratamento; Adulto.

ABSTRACT

Introduction: iron deficiency is the most common cause of anemia worldwide, mainly affecting children and young women. Its symptoms are similar to anemias caused by other factors. **Objective:** to describe the treatment of iron deficiency anemia based on current literature, encouraging the best therapeutic choice grounded in evidence-based medicine. **Method:** this is a descriptive literature review. Articles published between 2015 and 2023 in English, Portuguese and Spanish were used, and the PubMed, LILACS and SciELO databases were consulted. **Development:** the study addresses the main updates in the treatment of iron deficiency anemia, both oral and intravenous, and emphasizes the importance of investigating the underlying cause of iron deficiency to correct it and improve the treatment response. Important factors such as epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and monitoring are also reviewed. **Conclusion:** iron deficiency anemia is a highly prevalent, making understanding its proper management crucial for improving symptoms, reducing morbidity and mortality, preventing complications, and promotion of patients' quality of life.

Keywords: Iron deficiency anemia; Iron deficiency; Treatment; Adult.

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Afya Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2. Médica. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pelo Hospital Felício Rocho - BH. Mestre em Infectologia e Medicina Tropical pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Docente do curso de Medicina Afya Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

Autor Correspondente: *Rua João Patrício Araújo, 179, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-251. marita.almeida@univaco.edu.br.

INTRODUÇÃO

A anemia por deficiência de ferro (ADF) é a causa mais comum de anemia no mundo, principalmente em crianças e mulheres em idade fértil (KUMAR *et al.*, 2021). É uma doença prevalente que dificilmente um profissional de saúde não terá contato na prática clínica.

No hemograma há características que podem sugerir anemia ferropriva (AF), nos índices hematimétricos- como microcitose e hipocromia - porém, a cinética de ferro e a dosagem de reticulócitos deve ser solicitada para confirmação diagnóstica (CAPPELLINI; MUSALLAM; TAHER, 2020). É crucial que a causa da deficiência de ferro (DF) seja investigada, para a devida correção e melhora da resposta ao tratamento. Dentre as causas, podemos citar o aumento da demanda, a dificuldade de absorção, a baixa ingestão de ferro e a mais comum que é a perda através de sangramentos. As manifestações clínicas dos pacientes são comuns a todos os tipos de anemia, como fadiga, cansaço, fraqueza, baixo rendimento escolar, baixa tolerância ao exercício, queda de cabelo, entre outros. (CAMASCHIELLA, 2015). Estudos recentes com isótopos estáveis de ferro permitiram avaliação de absorção de ferro oral, alterando as doses habitualmente indicadas para tratamento e o uso de ferrovenoso, temido no passado pelo risco de reações anafiláticas, possui atualmente boa tolerância e

eficácia, com formulações modernas que permitem infusão de grandes quantidades (PASRICHA *et al.*, 2020; SCHAEFER *et al.*, 2020).

Diante da importância da AF, este estudo tem o objetivo de descrever o tratamento com base na literatura atual, incentivando a melhor escolha terapêutica fundamentada na medicina baseada em evidências, além de revisar a epidemiologia, fisiopatologia, etiologia, diagnóstico e acompanhamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva sobre a AF com ênfase nas atualizações do tratamento da doença em adultos. Os dados utilizados nesta revisão foram levantados por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO utilizando os seguintes descritores: "anemia ferropriva", "deficiência de ferro", "tratamento", "iron deficiency", "iron deficiency anemia", "ferropenic anemia". Foram escolhidos artigos publicados dos anos de 2015 a 2023 nos idiomas inglês, português e espanhol. A primeira seleção dos artigos foi feita pelo título e, em seguida, pela leitura do resumo, artigos que descreviam ferropenia ou AF no geral foram priorizados, enquanto, os que abordavam AF em doenças específicas foram preteridos.

DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia

A AF é considerada a deficiência nutricional mais comum do mundo (WHO, 2021). Sua prevalência global oscila entre 15% e 20%, dependendo de fatores como idade, gênero, condições socioeconômicas e doenças associadas (NORTON *et al.*, 2020). Um exemplo disso é que, segundo Chobufto *et al.* (2021), a prevalência de ADF em pacientes com insuficiência cardíaca nos Estados Unidos é cerca de 12%. No Brasil, com base no estudo de Machado *et al.* (2019), estima-se que a prevalência de anemia na população adulta e idosa é de aproximadamente 10%, sendo que 20% dos indivíduos anêmicos avaliados apresentavam uma anemia microcítica, hipocrômica com RDW (Red cell Distribution Width – índice de anisocitose eritrocitária) elevado, característica de ADF.

Fisiopatologia e etiologia

Metabolismo do Ferro

O ferro é um elemento primordial na manutenção de vias bioquímicas e metabolismo tecidual no corpo humano e encontra-se disponível em sua forma férrica (Fe^{3+}) e na forma intracelular ferrosa (Fe^{2+}) (LONCAR *et al.*, 2021). A principal via para a disponibilidade de ferro se dá pela ação dos macrófagos no processo de apoptose de hemácias senescentes, no qual esses recuperam o ferro originário dessa ação. Há também, a via de ingestão de alimentos visando promover uma melhor biodisponibilidade no organismo, porém, nessa situação, o ferro precisa ser convertido em ferro ferroso para que possa ocorrer a sua absorção pelos enterócitos por intermédio do transportador específico DMT1. Ressalta-se que o excesso de ferro é armazenado e transportado no plasma pelas glicoproteínas ferritina e transferrina, respectivamente (DORELO *et al.*, 2021).

O controle da absorção e manutenção do ferro é realizado pelo hormônio hepcidina, um peptídeo produzido pelo fígado e que possui um importante papel na internalização e degradação do receptor ferroportina, sendo essa responsável pelos níveis de ferro nos macrófagos, hepatócitos e enterócitos (DORELO *et al.*, 2021). Esse processo pode sofrer interferências acarretando em quadros de DF e uma possível subsequente anemia. A ocorrência de inflamação leva ao aumento dos níveis de hepcidina por meio de sinais mediados por interleucinas, o que gera um fator de contribuição para o surgimento de anemia associada a processos crônicos (SCHAEFER *et al.*, 2020). Em relação à ADF, os níveis de hepcidina estão reduzidos para que haja maior absorção do ferro no intestino e sua liberação a partir dos depósitos (CAPPELLINI; MUSALLAM; TAHER, 2020).

Patogênese da Anemia por Deficiência de Ferro

A carência de ferro no organismo pode se dar por uma série de fatores diferentes, e essa afeta todo o sistema de regulação fisiológica efetiva no seu metabolismo de ação (CAMASCHELLA, 2019). Quando há DF, a produção de hemoglobina (hgb) é prejudicada e os glóbulos vermelhos não conseguem realizar sua função adequadamente, resultando em anemia. Independente da causa, a DF leva a uma diminuição nos depósitos de ferro no organismo, especialmente no fígado, baço e medula óssea (LONCAR *et al.*, 2021).

A falta de ferro disponível para a produção de hemácias resulta em um processo deficiente de formação das mesmas, caracterizado

por hipocromia e microcitose (CAPPELLINI; MUSALLAM; TAHER, 2020). Em situações de deficiência absoluta de ferro, os eritroblastos e os eritrócitos liberam ferro por meio da proteína de transporte ferroportina, possibilitando a regulação dos níveis de ferro no plasma para evitar a redução dos níveis de ferro sérico e proteger as hemácias contra o estresse oxidativo (PASRICHA *et al.*, 2020).

Os níveis baixos de ferro no organismo podem ser decorrentes da ingestão e absorção inadequada, aumento da demanda de ferro pelo corpo ou secundário a perdas sanguíneas, principalmente pelo trato gastrointestinal (TGI) e pelo aparelho genital feminino, durante menstruações (PASRICHA *et al.*, 2020).

Ingestão e absorção inadequada de ferro

Fatores dietéticos influenciam nos níveis de ferro do organismo. O ferro na forma heme é facilmente encontrado em carnes e sua absorção sofre pouca interferência de outros componentes da dieta. Por outro lado, o ferro não heme, mais comum em fontes vegetais, é mais difícil de ser absorvido pois esse processo é influenciado negativamente por cálcio, fitatos e taninos (PASRICHA *et al.*, 2020). Dessa forma, a prevalência de DF, com a AF estabelecida ou não, é maior em indivíduos vegetarianos, principalmente em mulheres (SLYWITCH *et al.*, 2021). Além disso, níveis baixos de ferro podem ser oriundos de distúrbios de absorção, seja por alterações do pH do meio ou por lesão direta da mucosa gástrica, como exemplo, a infecção pelo *Helicobacter pylori* promove diminuição da absorção férrica porque compete com o hospedeiro pelo elemento, além de aumentar o pH e diminuir os níveis de vitamina C, o que contribui ainda mais com a ferropenia (CAPPELLINI; MUSALLAM; TAHER, 2020). O duodeno e o jejuno proximal são responsáveis pela maior parte da absorção de ferro, onde ocorre a conversão para ferro ferroso (LI *et al.*, 2020). Na doença celíaca, a primeira parte do duodeno é tipicamente afetada por um processo inflamatório que danifica a mucosa e reduz a absorção adequada de ferro. Ademais, algumas drogas como os inibidores de bomba de prótons e antagonistas do receptor H_2 atuam diminuindo a acidificação estomacal, fator importante para que o ferro não heme na forma férrica seja transformado na forma ferrosa para ser absorvido (ELSTROTT *et al.*, 2020).

Aumento da demanda

Ao longo da vida, alguns períodos exigem uma maior demanda de ferro, sendo mais comum dentre os lactentes, pré-escolares, adolescentes durante o estirão de crescimento e em gestantes, sobretudo, aquelas no segundo e terceiro trimestre (CAPPELLINI; MUSALLAM; TAHER, 2020). Durante a infância, as crianças precisam de altos níveis de ferro para acompanhar o desenvolvimento e crescimento acelerado, em especial durante os primeiros dois anos de vida (INFANTOZZI; THUMÉ; NEDEL, 2022). A AF pode causar impactos negativos durante o desenvolvimento neuropsicomotor da criança afetada, uma vez que o ferro é um elemento decisivo na síntese de mielina realizada pelos oligodendrócitos. Nesse sentido, indivíduos com déficit desse mineral podem ter prejuízo no aprimoramento das funções cognitivas e motoras (SUNDARARAJAN; RABE, 2021). Já em relação ao período gestacional, a partir da sexta semana de gestação, o volume plasmático aumenta de forma desproporcional ao aumento do volume de células vermelhas, atingindo o valor máximo por volta da vigésima quarta semana. Uma vez que os parâmetros utilizados para diagnosticar a anemia leva em conta o volume total do sangue para a análise dos elementos sanguíneos, o aumento de 40-50% do

volume plasmático em relação ao início da concepção, provoca uma anemia por diluição. A AF durante a gestação contribui para o aumento da morbimortalidade materno-fetal. Uma forma de

Quadro 1 – Principais etiologias

Ingestão e absorção inadequada	Aumento da demanda	Perdas sanguíneas	Genética
Vegetarianismo Infecção por H. pylori Doença celíaca Inibidor de bomba de prótons Antagonistas H2	Infância Adolescência Gestação	Uso prolongado de AAS e AINEs Câncer colorretal Pólipos colônicos Angiodisplasia Ancilostomíase Esquistossomose DII Distúrbios da hemostasia Distúrbios ginecológicos	IRIDA

diminuir esses desfechos é utilizar suplementação de ferro durante o período pré-natal, pois estimula o aumento da massa eritrocitária (MEANS, 2020).

Perda sanguínea

Outra forma relevante que pode acarretar em depleção férrea, é a perda sanguínea. A AF geralmente ocorre devido sangramentos de lesões no TGI em homens adultos e mulheres no período pós menopausa (COTTER *et al.*, 2020). Por isso, homens e mulheres com ADF de origem indeterminada, devem passar por uma avaliação do TGI a fim de identificar condições que cursam com perda sanguínea (ELSTROTT *et al.*, 2020). Causas comuns de sangramento na porção alta do TGI são erosões ou úlceras precipitadas por uso prolongado de ácido acetilsalicílico (AAS) ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Já em relação à porção baixa do TGI, as causas mais comuns são câncer colorretal, pólipos e angiodisplasia (PASRICHA *et al.*, 2020). Além disso, parasitoses como ancilostomíase e esquistossomose podem provocar AF devido a perda sanguínea pelo TGI e de forma sistêmica, respectivamente, principalmente em países em desenvolvimento (CAPPELLINI; MUSALLAM; TAHER, 2020). Outra possível causa de sangramento no TGI são doenças inflamatórias intestinais (DII), associada a ADF e anemia de doença crônica (CORRÊA; SDEPANIAN, 2021). Além disso, algumas mulheres podem desenvolver AF devido a grandes sangramentos menstruais que podem ser provocados por algum distúrbio de hemostasia associado, como a doença de Von Willebrand ou distúrbios hormonais e ginecológicos (PASRICHA *et al.*, 2020).

Etiologia genética

Além das etiologias supracitadas causadoras ADF, algumas condições mais raras também podem provocar a doença. A anemia por deficiência de ferro refratária ao ferro (IRIDA- iron refractory iron deficiency anaemia) é uma alteração recessiva causada por uma mutação no gene Tmprss6, que codifica a enzima matriptase-

2, que no fígado modula a produção de hepcidina. Essa patologia geralmente é diagnosticada na infância e é caracterizada por anemia microcítica e hipocrômica, baixos níveis de saturação de transferrina e hepcidina normal ou elevada (PAGANI *et al.*, 2019). No quadro 1, estão resumidas as etiologias de ADF.

Manifestações clínicas

É uma condição crônica e, muitas vezes, assintomática. Por outro lado, quando os sintomas estão presentes, decorrem da redução de oxigenação dos tecidos e redução da atividade de enzimas que contêm ferro. Podem ocorrer fraqueza, fadiga, baixa produtividade no trabalho e dificuldade de concentração, palidez, dispnéia, cefaleia, vertigem, síncope, taquicardia e sopro sistólico (CAMASCHELLA, 2015; LOPEZ *et al.* 2016).

Em casos mais graves, a dispnéia está presente durante o repouso e pode haver comprometimento cardiocirculatório pela presença de angina pectoris e instabilidade hemodinâmica, sintomas mais comuns e graves em pacientes cardiopatas (LOPEZ *et al.*, 2016). Ademais, a ADF pode acarretar dor na língua, atrofia das papilas gustativas, boca seca devido à menor produção de saliva, alopecia e cabelos fragilizados, pele seca, coiloníquia, síndrome das pernas inquietas, pagofagia e síndrome de pica, principalmente por barro ou terra (BARROS *et al.*, 2022).

Uma manifestação clínica rara da AF é a síndrome de Plummer-Vinson, conhecida também como síndrome de Kelly-Paterson que, além da DF, os pacientes apresentam disfagia e desenvolvem uma membrana esofágica. Crianças afetadas pela AF podem apresentar atraso do desenvolvimento motor e mental, além de ter redução da performance cognitiva (LOPEZ *et al.*, 2016).

AAS: ácido acetilsalicílico; AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; DII: doença inflamatória intestinal; IRIDA: anemia por deficiência de ferro refratária ao ferro (IRIDA- iron refractory iron deficiency anaemia).

Diagnóstico

De acordo com Lanier, Park e Callahan (2018), o primeiro passo para o diagnóstico de ADF é o reconhecimento dos sinais clínicos. Entretanto, Camaschella (2019), ressalta que a sintomatologia é inespecífica e que alguns pacientes são assintomáticos, só descobrindo o quadro acidentalmente após realização de exames. Dessa forma, é importante o reconhecimento dos parâmetros do diagnóstico, sejam eles os exames laboratoriais ou os fatores indicativos como o quadro clínico e a epidemiologia.

Ressalta-se, contudo, que o exame padrão ouro para ADF, é a punção da medula óssea, sendo o diagnóstico confirmado pela redução ou ausência de moléculas de ferro no aspirado da biópsia corado por Perl's, azul da Prússia (CLAYDEN *et al.*, 2019). Apesar da sua relevância, por se tratar de um exame invasivo é pouco utilizado e é mais requerido nos casos complexos ou quando há dúvida no diagnóstico (PASRICHA *et al.*, 2020).

Sob essa perspectiva, considera-se anemia quando os níveis de hgb estão < 13 g/dL em homens, < 12 g/dL em mulheres não grávidas e crianças maiores de 11 anos, e < 11 g/dL em grávidas crianças com menos de 11 anos de idade (SCHMIDT *et al.*, 2021). Todavia, há vários tipos de anemias, classificadas quanto à fisiopatologia e a causa, as quais podem ser identificadas por meio de índices hematimétricos, como VCM (Volume Corpuscular Médio), HCM (Hemoglobina Corpuscular Média), RDW e contagem de reticulócitos, podendo ser divididas também pelos níveis de hepcidina.

No caso da AF, trata-se de uma anemia microcítica (VCM < 80),

hipocrômica (HCM < 26) com anisocitose (RDW > 15%) podendo ter a contagem de reticulócitos baixa ou normal, a depender da fase da doença, posto que sua redução ocorre mais tardiamente quando não há ferro disponível para eritropoiese (CAPPELLINI; MUSALLAM; TAHER, 2020). Porém, apenas esses parâmetros são insuficientes para confirmar o diagnóstico, visto que a anemia sideroblástica, a talassemia e alguns casos de anemia por doença crônica também são caracterizadas como microcíticas e hipocrômicas. Por isso, Snook *et al.* (2021), recomendam que, na suspeita de ADF, a solicitação não apenas do hemograma completo, isto é, com índices hematimétricos, mas também da dosagem da cinética do ferro, principalmente da ferritina, ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro (CTLF) e índice de saturação da transferrina (BARROS *et al.*, 2022).

Referente a ferritina, proteína armazenadora do ferro, cujo valor de referência é de 30 a 200 mcg/L, seus níveis indicam deficiência de ferro quando < 12 ng/ml (mcg/L) em criança com menos de cinco anos e < 15 ng/ml em adultos e crianças maiores de cinco anos. Ademais, nesses quadros o ferro sérico se apresenta reduzido, da mesma forma que a taxa de saturação de transferrina (< 16%), proteína carreadora do ferro. Concomitante a isso, a CTLF, relacionada aos sítios de ligação disponíveis da transferrina, tende a ter seus níveis aumentados (FLETCHER *et al.*, 2022). A hepcidina, por sua vez, encontra-se baixa ou indetectável nos casos de AF, o que ajuda a diferenciar dos quadros de anemia por doença crônica (CAPPELLINI; MUSALLAM; TAHER, 2020).

Tratamento

O tratamento deve ser sempre associado à identificação da causa da DF, visto que o não controle da causa está associado à dificuldade de correção da anemia (CAPPELLINI; MUSALLAM; TAHER, 2020). Preferencialmente é realizado com suplementação de ferro oral e, em caso de efeitos colaterais ou anemia severa, a terapia venosa deve ser considerada (CANÇADO; LOBO; FRIEDRICK, 2010).

Tratamento oral

Os principais suplementos de ferro são: sais ferrosos, sais férricos, ferro aminoquelado, complexo de ferro polimaltosado (ferripolimaltose) e ferro carbonila. A quantidade de ferro elementar varia de acordo com o sal ferroso. O sulfato ferroso, fumarato ferroso e gluconato ferroso contém 20%, 33% e apenas 12% de ferro elementar, respectivamente (CANÇADO; LOBO; FRIEDRICK, 2010).

Os efeitos adversos comumente relatados são pirose, epigastralgia, náuseas, plenitude ou desconforto abdominal, diarreia e constipação intestinal. Esses sintomas têm relação direta com a dose administrada, pois são associados ao ferro não absorvido na mucosa intestinal, podendo modificar a microbiota (CASMACHELLA, 2019).

Historicamente as doses de ferro elementar (Fe) indicadas para tratamento de DF ou ADF variavam de 100-200 mg ao dia, dividido em 2 ou 3 tomadas. Entretanto, estudos atuais utilizando isótopos estáveis de ferro e avaliação de absorção e da hepcidina, têm redefinido os protocolos (PASRICHA *et al.*, 2020). O estudo de Moretti *et al.* (2015), demonstrou que doses de

Fe de 60 mg/dia ou superior geravam aumento da hepcidina por cerca de 48 horas, limitando a absorção das doses subsequentes, utilizaram para o estudo mulheres entre 18-45 anos com DF, definido como ferritina < 20 mcg/L, sem anemia. Stoffel *et al.*

(2017), randomizaram mulheres com DF (ferritina < 25 mcg/L) em 2 grupos, o primeiro recebeu 60 mg de Fe/dia por 14 dias, o segundo 60 mg em dias alternados por 28 dias, sendo a dose total a mesma; a fração de absorção de ferro foi significativamente maior no grupo que fez uso de medicamento em dias alternados (21,8% versus 16,3%). Esses estudos indicam que para pacientes sem anemia, com DF o uso de reposição oral de ferro em dias alternados e em uma dose diária pela manhã, aumenta a eficácia e a tolerância aos efeitos colaterais do uso dos sais de ferro (CASMACHELLA, 2019).

Foram avaliados por Kaundal *et al.* (2019), pacientes com ADF para definir eficácia de reposição de ferro oral diário ou em dias alternados. Classificaram anemia leve (hgb 11-11,4 g/dL), anemia moderada (hgb 8-10,9 g/dL) e anemia severa (hgb 6-7,9 g/dL), pacientes com anemia muito severa (hgb < 6 g/dL), por sua vez, foram excluídos. Nesse estudo randomizado, foi comparado uso de 400 mg de sulfato ferroso (120 mg Fe) em dias alternados com 200 mg de sulfato ferroso duas vezes ao dia, diariamente, os desfechos avaliados foram aumento superior a 2 g/dL na hgb após 3 semanas de tratamento e dose da hepcidina plasmática após 1 semana da terapia. O grupo em uso de 200 mg de sulfato ferroso duas vezes ao dia apresentou incremento na hgb mais rápido que o grupo em dias alternados, entretanto o segundo grupo teve melhor tolerância com menos efeitos colaterais. Definiram, portanto, que se o tempo de correção da anemia for essencial o uso de ferro diário é melhor, como o caso de anemias mais graves, entretanto, se a tolerância ao tratamento é o principal, como no caso de anemias moderadas, o uso em dias alternados é o indicado. Além de reiterarem que em pacientes com DF o uso em dias alternados e em menor dose é a escolha.

Tratamento venoso

Para o manejo de pacientes com ADF a reposição de ferro venoso deve ser considerada, para a escolha leva-se em conta a idade e gênero do paciente, a causa da DF, a severidade e seus sintomas e o tempo necessário para correção (CAPPELLINI; MUSALLAM; TAHER, 2020). No quadro 2 estão as principais indicações de ferro venoso.

Quadro 2- Indicações de ferro venoso

Intolerância ou falta de resposta ao ferro oral
Necessidade de correção rápida da anemia
Condições médicas ou cirúrgicas que impedem absorção de ferro oral
IRIDA
Doença renal crônica
Preparo pré operatório – cirurgia programada para tempo < 6 semanas
Pós operatório
Gravidez – a partir do segundo semestre caso hgb < 10,5g/dL

IRIDA: iron refractory iron deficiency anaemia; hgb: hemoglobina

Fonte: CAPPELLINI; MUSALLAM; TAHER, 2020

Historicamente, a infusão de ferro parenteral foi temida devido ao risco de anafilaxia, especialmente nos anos 70/80. Nas

formulações iniciais de ferro venoso- hidróxido férrico coloidal, o núcleo de carboidratos não ligava o ferro elementar fortemente, o resultado era liberação de grandes quantidades de ferro livre. Ao contrário de sódio e potássio, que estão presentes no plasma como íons soluto, o ferro está fortemente ligado à transferrina em circulação. Essa interação é importante para garantir a entrega eficaz e não tóxica do metal para as células. Por outro lado, o ferro não ligado a transferrina circulante não é apenas mal entregue aos progenitores eritroides como também é altamente tóxico para os órgãos que o eliminam rapidamente, como fígado, coração e pâncreas, levando-se a advertência de que o uso de hidróxido de ferro coloidal fosse proscrito (SCHAEFER *et al.*, 2020).

Isso levou ao desenvolvimento de preparações que protegiam o ferro elementar da liberação rápida. As formulações atualmente disponíveis são complexos ou colóides de ferro- carboidrato baseado em pequenas partículas esféricas, cada uma consistindo de um núcleo de ferro cercado por uma casca de carboidrato; o último estabiliza a molécula e retarda a liberação de ferro elementar (AUERBACH; MACDOUGALL, 2017). A utilização de sacarato de hidróxido de ferro III (Noripurum®), que é um complexo férrico polinuclear, tem-se mostrado altamente eficaz, com boa tolerabilidade e toxicidade mínima. O ferro é captado pelo sistema mononuclear macrófago não apenas hepático, mas também do baço e da medula óssea, bem como pela transferrina e apoferritina. A seguir, é rapidamente metabolizado e prontamente disponível para a eritropoese (CANÇADO *et al.*, 2005). Sacarato de ferro é a formulação de ferro venosa mais utilizada no mundo, especialmente pelo uso em pacientes em hemodiálise, com eficácia e eficiências conhecidas, porém, a dose máxima recomendada por infusão é de 200 mg em 2 horas, sendo necessárias várias infusões para atingir a dose total do tratamento (AUERBACH; MACDOUGALL, 2017).

Para melhorar a tolerabilidade das formulações de ferro venoso foi desenvolvida a última geração de preparações de ferro, que incluem carboximaltose férrica (Ferinject®) e derisomaltose férrica (Monofer®), permitindo infusão de 1000 mg de ferro em uma única administração (SCHAEFER *et al.*, 2020).

Monitorização do tratamento

Os pacientes em tratamento para DF com ferro oral ou venoso deverão ter os valores de hgb e cinética de ferro monitorados a cada 1-3 meses, deverá ser assegurado normalização dos valores laboratoriais, enquanto uma investigação mais aprofundada para causas alternativas de anemia é necessária em caso de não resposta ao tratamento (CAPPELLINI; MUSSALLAM; TAHER, 2020).

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a AF é uma doença crônica prevalente no país e possui diversas etiologias que variam de acordo com a idade, gênero, comorbidades e estilo de vida. Por isso, o médico deve ser capaz de identificar sinais e sintomas associados à doença e utilizar exames laboratoriais, principalmente hemograma, reticulócitos e cinética do ferro, para confirmar o diagnóstico. Além disso, entender o processo fisiopatológico da ADF é de suma importância para conduzir corretamente o tratamento, que sofreu alterações significativas desde o manejo historicamente estabelecido. O tratamento dessa condição deve ser individualizado conforme a duração, severidade dos sintomas, tolerância dos efeitos colaterais, via de administração, disponibilidade de recursos e escolha do paciente. Dessa forma, a reversão da DF, por meio do

tratamento atualizado conforme as evidências científicas, promove melhora dos sintomas, diminui a morbimortalidade, previne complicações e garante qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- AUERBACH, M.; MACDOUGALL, I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. **Hemodialysis International**, v. 21,[s.n.], p.83-92, 2017.
- BARROS, V. V.; HASE, E. A.; SALAZAR, C. C.; IGAI, A. M.; ORSI, F. A., MARGARIDO, P. F. Sangramento uterino anormal e deficiência crônica de ferro. **FEMINA**, v. 50, n. 12, p. 734-741, 2022.
- CAMASCHELLA, C. Iron-Deficiency Anemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 19, p. 1832-1843, 2015.
- CAMASCHELLA, C. Iron deficiency. **Blood**, v. 133, n. 1, p. 30-39, 2019.
- CANÇADO, R. D.; BRASIL, S. A. B.; NORONHA, T. G.; CHIATTONE, C. S. O uso intravenoso de sacarato de hidróxido de ferro III em pacientes com anemia ferropriva. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 51, n. 6, p. 223- 228, 2005.
- CANÇADO, R. D.; LOBO, C.; FRIEDRICH, J. R. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.32, n.2, p.121-128, 2010.
- CAPPELLINI, M. D.; MUSALLAM, K. M.; TAHER, A. T. Iron deficiency anaemia revisited. **Journal of Internal Medicine**, v.287, n. 2, p. 153-170, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joim.13004>. Acesso em: 10 jun. 2023.
- CHOBUFFO, M. D.; RAHMANA, E.; GAYAMA, V.; FORYOUNGB, J. B.; AGBORD, V. N.; FARAH, F. *et al.* Prevalence and association of iron deficiency with anemia among patients with heart failure in the USA: NHANES 2017-2018. **Journal Of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 11,[s.n.], p. 124-127, 2021.
- CLAYDEN, R. C.; HOPMAN, W.; MACLEOD, F.; GOOD, D.; GARLAND, J.; HOOKEY, L. *et al.* Diagnosing Absolute Iron-Deficiency Anemia in Patients on Hemodialysis in a Tertiary Care Centre: A Retrospective Chart Review. **Blood**, v.134,n.1,p.4814-1816, 2019.
- CORREA, F. F.; SDEPANIAN, V. L. Body iron status indicators and inflammation indicators during inflammatory bowel disease therapy in children and adolescents. **Arq. Gastroenterol.**, v. 58, n. 1, p. 48-54, 2021.
- COTTER, J.; BALDAIA, C.; FERREIRA, M.; MACEDO, G.; PEDROTO, I. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia in gastrointestinal bleeding: A systematic review. **World J Gastroenterol**, v. 26, n. 45, p. 7242-7257, 2020.
- DORELO, R.; MENDEZ, D.; ORICCHIO, M.; OLANO, C. Anemia y patología digestiva. **An Facultad Med (Univ Repúb Urug)**, v. 8,n.1, p.301, 2021.
- ELSTROTT, B.; KHAN, L.; OLSON, S.; RAGHUNATHAN, V.

DELOUGHERY, T.; SHATZEL, J. J. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. **Eur J Haematol.**, v. 104, n. 3, p. 153-161, 2020.

FLETCHER, A.; FORBES, A.; SVENSON, N.; THOMAS, D. W. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. **British Journal of Haematology**, v. 196, n. 3, p. 523-529, 2022.

INFANTOZZI, F. C.; THUME, E.; NEDEL, F. Determinación social en la ocurrencia de anemia ferropénica en niños: una revisión sistemática. **Revista Uruguaya de Enfermería**, v. 17, n. 1, p. 1-20, 2022.

KAUNDAL, R.; BHATIA, P.; JAIN, A.; JAIN, A.; NAMPOOTHIRI, R. V.; MISHRA, K. *et al.* Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia. **Annals of hematology**, v. 99, [s.n.], p. 57-63, 2019.

KUMAR, A.; SHARMA, E.; MARLEY, A.; SAMAN, M. A.; BROOKES, M. J. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. **BMJ Open Gastro**, v. 9, n.1, p.1-9, 2022.

LANIER, J. B.; PARK, J. J.; CALLAHAN, R. C. Anemia in Older Adults. **American Family Physician**, v. 98, n. 7, p. 437-442, 2018.

LI, N.; ZHAO, G.; WU, W.; ZHANG, M.; LIU, W.; CHEN, Q. *et al.* The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients With Iron Deficiency Anemia A Randomized Clinical Trial. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 11, p.1-9, 2020.

LONGAR, G.; OBRADOVIC, D.; THIELE, H.; HAEHLIN, S. V.; LAINECAK, M. Iron deficiency in heart failure. **ESC Heart Failure**, v. 8, n. 4, p. 2368-2379, 2021.

LOPEZ, A.; CACOUR, P.; MACDOUGALL, I. C.; PEYRIN-BIROULET, L. Iron deficiency anaemia. **Lancet**, v. 387, n. 10021, p. 907-916, 2016.

MACHADO, I. E.; MALTA, D. C.; BACAL, N. S.; ROSENFELD, L. G. M. Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros. **Rev.Bras. Epidemiol.**, v. 22, [s.n.], 2019.

MEANS, R. T. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. **Nutrients**. v. 12, n. 2, p.1-15, 2020.

MORETTI, D.; GOEDE, J. S.; ZEDER, C.; JISKRA, M.; CHATZINAKOU, V.; TJALSMA, H. *et al.* Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. **Blood**, v. 126, n. 17, p. 1981-1989, 2015.

NORTON, P.; ARAUJO, N.; PINHO, P.; GOMES, J. C.; SILVA, C. GAMA, C. *et al.* Diagnosis, treatment, and work impact of iron deficiency anemia in a Portuguese urban community. **Porto Biomed. J.**, v. 5, n. 4, p.1-7, 2020.

PAGANI, A. ; NAI, A.; SILVESTRI, L.; CAMASCHELLA, C. Hepcidin

and Anemia: A Tight Relationship. **Frontiers in Physiology**, v. 10, n.2, p. 1-7, 2019.

PASRICHA, S. R.; TYE-DIN, J.; MUCKENTHALER, M. U.; SWINKELS, D. W. Iron deficiency. **Lancet**, v. 397, [s.n.], p. 233-248, 2020.

SCHAEFER, B.; MEINDL, E.; WAGNER, S.; TILG, H.; ZOLLER, H. Terapia de suplementação de ferro intravenoso. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 75, [s.n.], p.1-7, 2020.

SCHMIDT, C.; ALLEN, S.; KOPYT, N.; PERGOLA, P. Iron Replacement Therapy with Oral Ferric Maltol: Review of the Evidence and Expert Opinion. **J. Clin. Med.**, v. 10, n. 19, p.1-16, 2021.

SLYWITCH, E.; SAVALLI, C.; DUARTE, A. C. G.; ESCRIVÃO, M. A. M. S. Iron Deficiency in Vegetarian and Omnivorous Individuals: Analysis of 1340 Individuals. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 1-13, 2021.

SNOOK, J.; BHALLA, N.; BEALES, I. L. P.; CANNINGS, D.; KIGHTLEY, LOGAN, R. P. H. *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. **Gut**, v. 70, n. 11, p. 2030-2051, 2021.

STOFFEL, N. U.; CERCAMONDI, C.; BRITTENHAM, G.; ZEDER, C.; GEURTS-MOESPOT, A. J.; SWINKELS, D. W. *et al.* Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. **Lancet haematology**, v. 4, n. 11, p.524-533, 2017.

SUNDARARAJAN, S.; RABE, H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. **Pediatric Research**, v. 89, p. 63-73, 2021.

WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 2011.