

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE RIO PRETO  
HEMATOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL- ACT  
CURSO DE PÓS- GRADUAÇÃO

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ANEMIA FERROPRIVA**

ANA LÚCIA PEREIRA FELIZARDA

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2015

ANA LÚCIA PEREIRA FELIZARDA

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ANEMIA FERROPRIVA**

Artigo apresentado à Academia de  
Ciência e Tecnologia de Rio Preto-  
ACT, como parte das exigências do  
Curso de Pós-Graduação em  
Hematologia Clínica e Laboratorial  
para conclusão do curso .

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2015

ANA LÚCIA PEREIRA FELIZARDA

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ANEMIA FERROPRIVA**

Trabalho de conclusão de curso definido e aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum  
Presidente da banca

---

Prof. Dr. Flávio Augusto Naoum  
Membro da Banca Examinadora

Dedico este trabalho de conclusão de curso primeiramente a Deus e à minha família, em especial à minha linda filha Maria Sophia Oliveira Felizarda.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, o maior Mestre do mundo, por ter me dado saúde e coragem para enfrentar os obstáculos e por me ofertar a dádiva de viver todos os momentos desta arduosa e longa jornada sem fraquejar.

A minha filha Maria Sophia, que me renova, enche de forças, quando vejo o seu sorriso cheio de alegria e sapequice.

Aos meus pais, Manoel e Marlene, que apesar de todas as dificuldades, me incentivaram, principalmente nas horas que somos dominados pelo desânimo e cansaço. Graças a eles pude chegar até aqui, trazendo comigo valores e pensamentos que me ajudaram a encarar o mundo de forma honesta.

Ao meu esposo Renato Ubirajara, por estar ao meu lado sempre independente das circunstâncias. Agradeço pelo seu amor, carinho, compreensão, principalmente, pelas horas de lazer deixadas de lado para me apoiar, por me aconselhar e fazer com que eu erguesse a cabeça para seguir em frente.

Aos meus amigos e colegas de curso, em especial Vinícius Carlos Costa Silva, pela cumplicidade, ajuda e amizade que foram construídas ao longo destes anos e que irá permanecer pela vida.

As minhas amigas Lígia Nara Matias e Haynslaine de Souza, que conheci durante a Pós-Graduação e se tornaram muito especiais, com certeza levaremos essa amizade por diante.

Aos professores do curso, Dr. Paulo Cesar Naoum e Flávio Augusto Naoum, que foram tão importantes na minha vida acadêmica; e principalmente por ter participado da minha formação pessoal e profissional, como exemplo a ser seguido.

Aos meus tios, primos e outras pessoas de diferentes parentescos, que me beneficiaram com seu valioso apoio.

A Academia de Ciência e Tecnologia de Rio Preto- ACT, pela oportunidade de fazer o curso, incluindo corpo docente, direção e administração que me proporcionaram novos horizontes, ofertando-me a chave para abrir caminhos que certamente me proporcionarão uma jornada mais sólida, superando obstáculos ,construindo um futuro promissor e uma existência digna de se viver.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação; o meu muito obrigada!

## EPÍGRAFE

Não fiz o melhor, mas fiz tudo para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus não sou o que era antes.

Martin Luther King

## LISTA DE ABREVIATURAS

$\alpha$  = Alfa  
ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
 $\beta$  = Beta  
DNA= Ácido desoxirribonucléico  
DHb= Déficit de hemoglobina  
FDA= Foods drugs administration  
Hb= Hemoglobina  
IS= Índice de saturação  
KDa = Kilodalton  
Kg= Kilograma  
Mg= Miligramas  
N= Dose (mL)  
OMS= Organização Mundial de Saúde  
ONU= Organização das Nações Unidas  
P= Ácido propiônico  
pH = Potencial Hidrogeniônico  
SUS= Sistema Único de Saúde  
V= Vinil

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>25</b>



# **TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ANEMIA FERROPRIVA**

*Pharmacological treatment of iron deficiency anemia*

Ana Lúcia Pereira Felizarda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Farmacêutica Generalista formada pela Faculdade FAMA, Mineiros, GO- Brasil, Pós-graduanda em Hematologia Clínica e Laboratorial pela ACT (Academia de Ciência e Tecnologia), São José do Rio Preto, SP- Brasil.

## **RESUMO**

A anemia é a síndrome patológica de descrição mais antiga do mundo e traz sérias conseqüências, dentre as anemias existentes a de maior prevalência é a anemia ferropriva, que é causada pela deficiência de ferro que ocorre em diversas situações fisiopatológicas. O presente trabalho teve como objetivo avaliar o tratamento farmacológico da anemia ferropriva e comparar os dois principais tipos de tratamento que são: ferroterapia oral e ferroterapia parenteral. Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada entre os anos de 2004 a 2014, onde foram constatadas as principais vantagens e desvantagens que o tratamento oral e parenteral oferecem. A ferroterapia oral é o tratamento de escolha, e têm o sulfato ferroso como principal representante, mas devido ao alto índice de efeitos adversos que esse tratamento provoca, e também casos de falha no tratamento oral, devido a má absorção do ferro por outras patologias e baixa aderência ao tratamento. Nesses casos e em outros de emergência, o tratamento parenteral é de grande valia e seu principal representante é a ferrodextrana que pode ser administrada via venosa e intramuscular. Existem outras formulações parenterais, mas estas não estão disponíveis em território brasileiro. Foi observada neste estudo a escassez de informações quanto á comparação dos dois tratamentos, mesmo sendo essa patologia tão prevalente na população. Pode-se concluir que os diferentes tipos de tratamento da anemia ferropriva, são importantes na mesma proporção, visto que cada patologia apresenta-se de maneira diferente, portanto não se pode afirmar que o tratamento oral ou parenteral é o mais adequado.

Palavras-chave: Anemia Ferropriva, Tratamento farmacológico, deficiência de ferro.

## ABSTRACT

Anemia is the earliest pathological syndrome description of the world and have serious consequences among the existing anemia, the most prevalent is iron deficiency anemia , which is caused by iron deficiency that occurs in various pathophysiological conditions. This study aimed to evaluate the pharmacological treatment of iron deficiency anemia and compare the two main types of treatment are: oral iron therapy and parenteral iron therapy. This is a literature review conducted between the years 2004-2014 , which were found the main advantages and disadvantages that oral and parenteral treatment offer . Oral iron therapy is the treatment of choice , and have the ferrous sulphate as the principal representative , but due to the high rate of adverse effects that this treatment causes , and also cases of oral treatment failure , due to poor absorption of iron and other pathologies low adherence to treatment. In these cases and in other emergency , parenteral therapy is of great value and its main representative is the ferrodextrana that can be administered intravenous and intramuscular . There are other parenteral formulations , but these are not available in Brazil. This study the lack of information as to the comparison of two treatments, even though this disease so prevalent in the population was observed . It can be concluded that the different types of anemia treatment , are important in the same proportion as each disease presents itself differently , so one can not say that oral or parenteral treatment is appropriate economies .

Keywords: Anemia, pharmacological treatment of iron deficiency.

## INTRODUÇÃO

O estado patológico onde a concentração de hemoglobina encontra-se anormalmente baixa é definida como anemia <sup>[1,2,3,4]</sup>.

A anemia é decorrente da diminuição da massa eritróide, que acarreta na irrigação de oxigênio insuficiente aos tecidos; na prática a redução da concentração de hemoglobina ou no hematócrito quando comparado aos níveis normais é relatado como anemia <sup>[5]</sup>.

A patologia de descrição mais antiga na medicina é a anemia; de acordo com a Organização mundial de Saúde mais de dois bilhões de pessoas no mundo são anêmicas, correspondendo a um terço da população mundial <sup>[6]</sup>. Contudo, a anemia e a deficiência de ferro não devem merecer atenção somente pela magnitude numérica, mas também pelas consequências clínicas da população afetada que incluem alterações de ordem negativa em vários segmentos dos quais se destacam: funcionamento cognitivo, capacidade física e na manutenção do sistema imunológico <sup>[7,8]</sup>.

Considerando que nas pessoas produtivas, as anemias podem reduzir o rendimento do trabalho em 30%; que correspondem a 40 % de todas as mortes maternas perinatais e que também está associada ao aumento da mortalidade materna, a prematuridade, ao baixo peso ao nascer e morbidade do infante <sup>[9]</sup>.

Apesar das inúmeras implicações das anemias, as políticas públicas só foram direcionadas a esse problema em 1990, quando aconteceu a Reunião da Cúpula de Nova Iorque, promovida pela Organização das Nações Unidas (ONU) que elencou essa patologia como prioridade mundial de saúde e nutrição, mesmo assim com importância menor quando comparado à outras desordens nutricionais de menor prevalência <sup>[9]</sup>.

Assim realizar um estudo de revisão bibliográfica sobre anemia, e em especial a de maior prevalência que é a anemia ferropriva, se torna de extrema importância, pois esse estudo contribuirá para fornecer informações sobre as causas, o diagnóstico e principalmente o tratamento da mesma.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi realizada através de pesquisa documental qualitativa e quantitativa, em fontes do tipo: artigos, periódicos, revistas científicas e livros. Também foram consultadas informações contidas no portal eletrônico da ANVISA, bases de dados como *Google* acadêmico, portal capes, *scielo*, pub med entre outros provedores de informação de cunho científico.

A pesquisa supracitada envolveu uma revisão bibliográfica da última década que compreendem os anos de 2004 a 2014 e foram utilizadas as seguintes palavras-chave: anemia ferropriva, tratamento farmacológico, deficiência de ferro.

O trabalho tem como foco principal a inclusão de documentos que relataram a anemia ferropriva e o respectivo tratamento farmacológico, assim sendo, documentos que envolveram tratamento veterinário e não farmacológico foram considerados critérios de exclusão.

Diante de tal fato, foram encontrados 89 trabalhos relacionados ao assunto em pauta, todavia destes foram utilizados apenas 55, uma vez que assemelhavam-se ao tema proposto.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Definição das anemias

Por definição, o termo anemia aplica-se, simultaneamente, a uma síndrome clínica, sendo a síndrome crônica de maior prevalência na medicina, e a um quadro laboratorial caracterizado por diminuição do hematócrito, da concentração de hemoglobina no sangue [1,2,3,10] ou da concentração de hemácias por unidade de volume, em comparação com parâmetros de sangue periférico de uma população de referência. Em qualquer faixa etária, anemia não é um diagnóstico em si, mas apenas um sinal objetivo da presença de doença básica que a está causando, sendo uma das manifestações mais comuns de doença em todo o mundo [11].

Entre as doenças provocadas por carência de nutrientes, a de maior prevalência em todo o mundo é a anemia, o que a configura como grande problema de saúde pública [12,13,14,15,16,17,18].

Em meio a todas às anemias existentes, a anemia ferropriva é a mais comum [19,20,21,22], este estado patológico é causado por deficiência de ferro [23] que é constituinte essencial da hemoglobina que têm como função primordial o transporte de oxigênio aos tecidos [24,25].

### Classificação das anemias

A Classificação pode ser feita de acordo com o mecanismo que levam à anemia e também de acordo com a morfologia que os eritrócitos apresentam:

- a) Classificação Fisiopatológica se divide em: anemias por falta de produção, anemias por excesso de destruição e anemias por perdas hemorrágicas
- b) Classificação morfológica se divide em: anemias hipocrômicas e microcíticas, anemias macrocíticas e anemias normocrômicas e normocítica [5].

### Anemia ferropriva

A anemia ferropriva ocorre quando as reservas de ferro do organismo tornam-se insuficientes para manter a eritropoiese e, conseqüentemente, a concentração normal de hemoglobina no sangue [26].

A Ferropenia é caracterizada pela diminuição ou ausência das reservas de ferro, baixa concentração férrica no soro, fraca saturação de transferrina [3].

Os sintomas da anemia ferropriva são os gerais da anemia e os específicos da deficiência de ferro; como os sintomas comuns da anemia, destacam-se: fadiga, palidez, cefaleia, tontura, sonolência, dispneia, taquicardia, taquipneia, dor torácica [27]. A deficiência

de ferro têm como sinais específicos: glossite, teilite angular, teias esofagianas, perversão do apetite (pica), coiloníquia e esclera azulada [28].

A deficiência de ferro é causada por ingestão precária do mineral, por defeitos na absorção do mesmo, por aumento da necessidade como é o caso da gestação e do crescimento infantil, pelas perdas excessivas desse metal quando ocorre hemorragias uterinas ou hemorragias do trato digestivo, ainda também por perda renal da hemossiderina e em situações em que ocorre o seqüestro do ferro e também por perdas urinárias de sangue [29].

Em linhas gerais as causas diversas da deficiência podem ser observadas no Quadro 1

<b>Aumento dos requerimentos de ferro</b>
<b>Perda de sangue</b>
<b>Trato gastrointestinal</b>
Lesões hemorrágicas (p. ex., hérnia de hiato, úlceras esofágicas, gastrite, duodenite, úlcera péptica, colelitíase, infecção por <i>Helicobacter pylori</i> )
Malignidade gastrointestinal oculta
Ingesta crônica de fármacos (p. ex., álcool, salicilatos, esteróides e fármacos anti-inflamatórios não hormonais)
Infecções helmínticas (p. ex., ancilostomídeos, <i>Schistosoma mansoni</i> .)
Outras (p. ex., púrpura vascular com escorbuto, pâncreas aberrante e outros)
<b>Trato geniturinário</b>
Perda de sangue menstrual
Outras (p. ex., malignidades uterinas de fibróides, cálculos, infarto, hemoglobinúria crônica.)
<b>Trato respiratório</b>
Hemoptise recorrente crônica
Siderose pulmonar idiopática
Síndrome de Goodpasture
Doação de sangue
<b>Crescimento</b>
Bebês, bebês prematuros
Crianças
Adolescentes
Gestação e lactação
<b>Suprimento de ferro inadequado</b>
Dietas pobres em ferro biodisponível
Comprometimento da absorção do ferro
Má absorção intestinal
Cirurgia gástrica

Quadro 1 : Causas da deficiência de ferro em consequência do aumento de requerimento de ferro  
Fonte: MEANS JUNIOR, 2008 [30]

Segundo Cançado (2009), [14] o estado patológico caracterizado por deficiência de ferro desenvolve-se de maneira progressiva e lenta que pode ser dividida em três estágios:

- a- depleção dos estoques de ferro;
- b- eritropoiese carente em ferro;

c- anemia ferropriva ou ferropênica, que é o último estágio e caracteriza-se por diminuição da oferta de ferro à medula óssea com conseqüente redução da síntese e do conteúdo de hemoglobina nos precursores dos eritrócitos.

Células sanguíneas: Eritrócitos

Hemácia, eritrócito ou glóbulo vermelho é uma célula anucleada que apresenta grande concentração de hemoglobina, têm vida média de aproximadamente 120 dias, acredita-se que sua função seja única: a de transportar e proteger a hemoglobina <sup>[10,31]</sup>.

Ao contrário dos leucócitos, os eritrócitos não são encontrados fora do sistema circulatório; essas células sanguíneas apresentam grande flexibilidade para passar pelas bifurcações do sistema circulatório e ao longo do tempo as hemácias sofrem alterações em sua estrutura, assim no momento em que essas alterações comprometem sua função, as hemácias são fagocitadas, isso acontece principalmente no baço <sup>[32]</sup>.

A concentração normal de eritrócitos no sangue é de aproximadamente 4,0 a 5,4 milhões por microlitro ( $\text{mm}^3$ ), na mulher, e de 4,6 a 6 milhões por microlitro, no homem. O aumento da concentração de eritrócitos chama-se eritrocitose ou policitemia <sup>[32]</sup>.

Hemoglobina

A hemoglobina é o principal constituinte dos eritrócitos, cuja função é o transporte dos gases respiratórios. Cerca de 99,2% do oxigênio presente no sangue é transportada por essa proteína [10]. Além de transportar oxigênio, a hemoglobina exerce efeito tampão, impedindo que os íons  $\text{H}^+$  possam alterar o pH do sangue, já que essa alteração traria sérias conseqüências para o organismo. Dessa maneira, embora haja grande produção de  $\text{CO}_2$  pelos tecidos, a presença da hemoglobina restringe as variações de pH a apenas centésimos de unidades, mantendo o sangue e os tecidos em meio constante <sup>[33]</sup>.

Tipos de hemoglobina

Dentre os tipos de hemoglobina três são tidas como normais: as hemoglobinas A1, A2 e F. Os tipos A1 e A2 são encontradas no adulto em proporções de 97% e 2% respectivamente, já a hemoglobina F é característico do feto, representando 100% da hemoglobina do feto, 80% do recém-nascido e 1% a partir do oitavo mês de vida até a idade adulta <sup>[32]</sup>.

Estrutura da hemoglobina

A estrutura da Hemoglobina foi elucidada em resolução próxima a da atômica em 1968 por Max Perutz, que por seu trabalho pioneiro recebeu o prêmio Nobel de Química em 1962 <sup>[34]</sup>. A Hemoglobina é composta por dois dímeros de cadeias polipeptídicas, um dímero é do



protômero  $\alpha$  (141 resíduos de extensão) e outro do protômero  $\beta$  (146 resíduos de extensão), isso denota a sua estrutura quaternária que pode ser representada por duas cadeias  $\alpha_2 \beta_2$  [34,35].

A hemoglobina é uma proteína conjugada com peso molecular por volta de 68 kDa e é formada por dois compostos químicos diferentes: um heme e uma proteína do tipo globina. O heme é denominado grupo prostético, constitui 4 % da molécula de hemoglobina, e é denominado metaloporfirina por que é resultado da união do ferro com uma porfirina. A cor vermelha característica da hemoglobina é de responsabilidade do grupo heme, existem quatro núcleos heme em cada molécula de hemoglobina, cada um desses núcleos contém um átomo de ferro. Já a globina constitui 96 % da molécula de hemoglobina e é composta por quatro cadeias peptídicas, supracitadas como cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  [10].

O heme é essencial para o transporte de oxigênio enquanto a globina protege o heme da oxidação, torna a molécula solúvel e permite variações na afinidade pelo oxigênio [5].

A síntese do heme ocorre nos precursores eritróides, do estágio de pró-eritroblasto até o de reticulócito [5] essa síntese ocorre principalmente nas mitocôndrias por uma série de reações bioquímicas, começando com os substratos glicina e succinil-CoA [27].

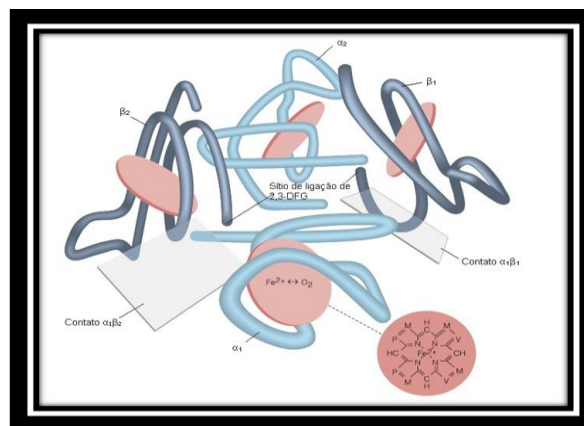


Figura. 1: Estrutura da Hemoglobina

Fonte: Means Junior, 2008.

## Ferro

O ferro é um mineral vital para a homeostase celular. É essencial para o transporte de oxigênio, para a síntese de DNA e metabolismo energético [36]. É um cofator importante para enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e na fixação do nitrogênio. Nos mamíferos é utilizado principalmente na síntese da hemoglobina (Hb) nos eritroblastos, da mioglobina nos músculos e dos citocromos no fígado [37,38].

A deficiência de ferro é tida como a carência nutricional de maior prevalência no mundo, a OMS estima que 20% a 30% da população mundial apresenta a referida desordem nutricional, os grupos mais vulneráveis são as crianças e mulheres gestantes ou não [39,40,41,14] .

As duas fontes principais de ferro são: o ferro advindo da dieta alimentar e o ferro que é liberado quando as hemácias são destruídas pelos macrófagos [37].

O ferro advindo da dieta alimentar pode se apresentar de duas formas: orgânica ou ferro hematínico e inorgânica ou ferro não-hematínico. O ferro orgânico é encontrado na hemoglobina e mioglobina [42], que e é proveniente das carnes em geral, aves e peixes. O ferro inorgânico encontra-se predominantemente nos alimentos de origem vegetal, nos cereais e em outros alimentos, como composto férrico e ferroso. Os mecanismos de absorção e a biodisponibilidade das duas formas de ferro, são distintas [43] o ferro inorgânico da dieta se encontra principalmente na forma férrica ligada o qual precisa ser convertido para ser absorvido, já o ferro orgânico que é encontrado em abundância na carne pode ser absorvido de forma eficiente sem ter que sofrer dissociação em ferro elementar [44,45,46].

O ferro no estado férrico, e em menor extensão em estado ferroso é pouco solúvel no pH neutro do intestino; entretanto, o ferro se dissolve no estômago e se liga à mucoproteína na presença de ácido ascórbico (vitamina C), frutose e vários aminoácidos, assim o ferro se desliga de seu carreador, formando complexos solúveis de baixo peso molecular que permitem que permaneçam na forma solúvel no intestino; o ácido ascórbico estimula a absorção do ferro em parte quelando ferro em complexos solúveis de ferro-ascorbato e em parte pela redução do ferro no estado férrico em sua forma mais solúvel, como ferroso [45,46].

A biodisponibilidade das duas formas de ferro è diretamente influenciada por fatores componentes da dieta tidos como inibidores ou facilitadores da absorção do mineral. O ferro inorgânico ou não-heme conta com três potentes facilitadores que são: as carnes, a vitamina A e a vitamina C, e como inibidores destacam-se : fitatos, polifenóis, cálcio e fosfatos. Já o ferro-heme é afetado por dois fatores: a proteína animal que facilita e o cálcio que diminui a absorção do mesmo [16].

#### Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da anemia ferropênica é dado pelos seguintes exames: eritrograma, índices hematimétricos, contagem de reticulócitos, dosagem de biirrubina, dosagem de ferro sérico, capacidade de ligação do ferro, índice de saturação, níveis de eritropoietina, análise citomorfológica [47].

Segundo Santos (2010), [28] outros três exames podem ser inclusos no diagnóstico diferencial: Ferritina, Ferro medular por azul da Prússia e Receptor solúvel de transferrina.

A anemia ferropênica não é um diagnóstico final, deve-se buscar a causa da ferropenia, assim faz-se necessário o uso de exames de imagem e colonoscopia para identificar focos de sangramento, quando os mesmos não estão visíveis [28].

#### Tratamento

Blaud em 1832 introduziu na prática médica o tratamento da anemia ferropriva com um composto que tinha o carbonato férrico como princípio ativo, tal composto ficou conhecido como “pílula de Blaud” e permaneceu como tratamento de escolha da anemia ferropriva por mais de um século, até o desenvolvimento de novos compostos com ferro [48,14].

Uma estratégia para controle dessa desordem nutricional é a fortificação de farinhas. Desde 2004 por determinação do Ministério da Saúde, toda a farinha de trigo e milho, produzida no Brasil deve ser beneficiada com diferentes compostos de ferro na dosagem de 4,2 mg de ferro a cada 100 g da farinha [49,50]. Essa determinação se faz devido as farinhas de trigo e milho serem acessíveis a população em geral e também por não sofrerem mudanças organolépticas durante o processo de fortificação [51].

#### Tipos de tratamento farmacológicos

A base do tratamento da anemia ferropriva é a identificação e revisão da causa ou causas que levaram à anemia juntamente com a reposição de ferro [14]. Normalmente essa reposição se dá por via oral, e a dose recomendada é de 2 a 5 mg/kg/dia por um período competente para normalizar os níveis de hemoglobina (quatro a oito semanas) e/ou restaurar os estoques normais de ferro (dois a seis meses ou até obtenção de ferritina sérica maior que 50 ng/mL), na prática médica a prescrição diária de ferro não deve ultrapassar 200mg de ferro elementar por dia dividida em duas ou três doses, pois acima desse valor a mucosa intestinal age como barreira, impedindo a absorção desse metal [14], mas a eficácia dessa administração dependerá de dois fatores: tolerância do paciente ao tratamento oral que é determinada pela frequência e intensidade dos efeitos colaterais gastrointestinais e absorção intestinal de ferro [13,48].

#### Terapia oral

A ferroterapia oral dispõe de uma ampla variedade de preparações orais de ferro, os principais comercializados são: sais ferrosos, sais férricos, ferro aminoquelado, complexo de ferro polimaltosado e ferro carbonila [48].

O ferro ferroso é melhor absorvido, por isso a necessidade de se utilizar apenas sais ferrosos. O sulfato ferroso, o gliconato ferroso e o fumarato ferroso apresentam grande eficácia e baixo custo o que os qualifica para tratamento da maioria dos pacientes [46], mas possuem algumas desvantagens que limitam o seu uso, comprometendo a farmacoterapia [48].

Devido a alta incidência de efeitos adversos (podem chegar a 40% da população tratada), o sulfato ferroso não deveria ser o medicamento de primeira escolha, mas é o único disponível e ofertado pelo SUS. São adotadas algumas medidas práticas para minimizar os efeitos adversos como: ingerir a medicação durante ou após as refeições (nesse caso a melhor aderência ao tratamento compensa a diminuição da absorção), iniciar o tratamento com doses menores, e prosseguir aumentando a dosagem gradativamente de acordo com a tolerância do paciente. Diante do exposto, têm-se boas alternativas ao sulfato ferroso que são: sais férricos (ferro polimaltose) e ferro aminoquelado <sup>[14]</sup>.

Os sais aminoquelados são resultantes da união entre o ferro na sua forma ferrosa ou férrica e um ligante, com a função de proteger o ferro da exposição direta das células da mucosa intestinal (diminuição da toxicidade local), oferecer resistência as enzimas digestivas e outras substâncias naturalmente encontradas nos alimentos como: fitato, folato, ácido tânico. Os principais tipos de ligantes são aminoácidos; entre as dezenas de compostos formulados e estudados, os que mais se destacam são: bisglicinato, trisglicinato férrico e a glicina- sulfato ferroso. Esses sais aminoquelados apresentam menor número de reações adversas quando comparado às formas não-queladas, mas sua efetividade é inferior em relação aos complexos de ferro polimaltosados e sais ferrosos, isso se deve a sua baixa biodisponibilidade, portanto a FDA( Foods Drugs Administration) aconselha o uso desses sais na fortificação de alimentos e não como suplemento terapêutico <sup>[48]</sup>.

O complexo de ferro férrico polimaltosado (ferripolimaltose), é um complexo hidrossolúvel constituído de hidróxido de ferro e dextrina parcialmente hidrolisada, por ser uma molécula grande, a ferripolimaltose não sofre difusão passiva como os sais ferrosos, isso justifica a demora na restituição de hemoglobina no início do tratamento, mas essa propriedade farmacológica traz consigo uma grande vantagem: o fato da toxicidade aguda ser cerca de 10 vezes menor quando comparado ao sulfato ferroso. Outras grandes vantagens são: a ferripolimaltose pode ser administrada juntamente com alimentos, uma vez que a mesma não sofre interações como os mesmos, e ainda conta com um reduzido histórico de efeitos adversos <sup>[48]</sup>.

Em algumas situações, onde a reposição por via oral falha por falta de capacidade de normalizar a hemoglobina e/ou reestabelecer os depósitos de ferro, a terapia com a administração de ferro por via parenteral é uma alternativa eficaz, efetiva e segura, portanto deve ser considerada <sup>[48]</sup>.

Terapia parenteral

Os principais medicamentos a base de ferro para uso parenteral são: ferro dextran, ferro gluconato, ferro sacarato e também recentemente foi introduzida a carboximaltose férrica [52].

Segundo Cançado [52], as principais indicações do tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral são:

- Intolerância ao ferro por via oral;
- Resposta insatisfatória com ferro por via oral, geralmente devido a má absorção;
- Situações de hemorragia recorrente;
- Anemia ferropriva intensa;
- Anemia moderada a intensa em gestantes, pós-parto ou puérpio;
- Resposta terapêutica mais rápida;
- Normalização mais rápida dos estoques de ferro;
- Pacientes com doença renal crônica não dialítica com ferritina sérica < 100 ng/ml ou em diálise com ferritina sérica < 200 ng/ml;
- Situações especiais.

A ferroterapia parenteral é de grande valia e seu principal representante é a ferrodextrana, um complexo estável de hidróxido férrico e dextrana de baixo peso molecular contendo 50 mg de ferro elementar por mililitro de solução [45].

A ferrodextrana pode ser administrada por injeção intramuscular profunda ou por infusão intravenosa, a via intravenosa [45] é a mais utilizada e preferida já que essa via elimina a dor e a pigmentação tecidual comumente vista com a aplicação intramuscular e também permite o fornecimento de toda a dose de ferro. O complexo de ferro-sacarose e o complexo de gluconato sódico de ferro são alternativas, mas somente um desses compostos pode ser administrados pelas duas vias parenterais. [46].

Na década de 80, a ferrodextrana era tido como o medicamento de escolha para tratamento da anemia ferropriva com ferro via endovenosa, mas essa macromolécula possui baixa estabilidade e alta antigenicidade, por isso a administração exige a realização de dose teste e o monitoramento do paciente quanto aos sinais e sintomas de reações alérgicas, de hipersensibilidade e anafilática. A vantagem da ferrodextrana é a possibilidade de se administrar doses altas, de 0,5 a 2 g em uma única administração, suas desvantagens são diferenciadas quanto a via I.M e E.V, em relação a via I.M as principais reações locais são dor e hiperpigmentação da pele, por impregnação do ferro no tecido celular subcutâneo, já em relação a via E.V destaca-se a reação anafilática grave que têm incidência de 0,5 a 1%, sendo

que em alguns casos se torna fatal. Há também as manifestações tardias que são observadas em mais de 10 % dos pacientes e incluem: febre, mal-estar, cefaléia [52].

Segundo a OMS, houve notificação de 31 óbitos em 12 milhões de doses administradas de ferrodextrana por E.V, mas nenhum óbito em 25 milhões de doses administradas do ferro gluconato e ferro sacarato [52].

O ferro gluconato seria uma alternativa, já que diversos estudos comprovam sua eficácia e segurança no tratamento da anemia ferropriva, incluindo diferentes grupos populacionais como: pacientes de hemodiálise e pacientes de unidade intensiva, o uso do ferro gluconato foi aprovado e é comercializado nos E.U.A e Europa há mais de 10 anos, porém não está disponível em território brasileiro [52,53,15].

O ferro sacarato é um complexo de alto peso molecular, baixa imunogenicidade, seguro e estável em condições fisiológicas, também não é excretado por via renal o que o qualifica para o tratamento de pacientes com doença renal crônica, entre outros grupos. No Brasil, a única opção de tratamento da anemia ferropriva por via parenteral é o ferro sacarato, que é comercializado em ampolas de 100 mg de ferro/ 2mL para uso intramuscular e 100 mg/ 5mL para uso endovenoso [52,53].

Recentemente na Europa foi aprovada a Carboximaltose férrica para tratamento endovenoso da anemia ferropriva, esse composto é uma combinação das propriedades positivas do ferro dextran e do ferro sacarato; uma vantagem interessante desse produto quando comparado ao ferro sacarato, é o fato da carboximaltose férrica poder ser administrada em dose de 1g em infusão de apenas 15 minutos, enquanto o ferro sacarato precisa ser infundido em pelo menos 30 minutos. A carboximaltose férrica encontra-se em estado de aprovação pelas entidades regulatórias de saúde em diversos países como: Brasil, E.U.A e alguns países latino-americanos [52,53].

O esquema dos dois principais tipos de tratamento pode ser representado no quadro 2.

<b>Reposição oral de ferro</b>	
<b>Indicação</b>	Todas as situações, exceto naquelas em que a administração intravenosa seja necessária
<b>Formulações</b>	Sulfato ferroso- 325mg (60 mg de ferro elementar)
<b>Doses</b>	180 a 240 mg de ferro elementar/dia 1 cápsula 3 x ao dia, de sulfato ferroso(60mg)
<b>Orientações</b>	Bastante tempo após as refeições Não tomar antiácidos em conjunto Uso de ácido ascórbico aumenta a absorção
<b>Efeitos Colaterais</b>	Náuseas, epigastralgias, obstipação ocorre em 10 a 20% dos pacientes. Tratamento: ingestão com refeição; aumentar a dose progressivamente (1 cápsula-2-3); Uso de elixir de ferro (44mg/ 5 mL)

<b>Duração do tratamento</b>	Manter por 6 meses após normalizar a hemoglobina
<b>Falha do tratamento</b>	Má absorção (gastrite atrófica, uso de antiácidos) Má aderência (efeitos colaterais) Perda de ferro superior à capacidade absorptiva
<b>Reposição parenteral de ferro</b>	
<b>Indicação</b>	Intolerância a ferro por via oral Distúrbio de absorção do ferro Perdas de ferro superiores à capacidade de absorção Paciente em hemodiálise
<b>Formulação</b>	Hidróxido de ferro III 500mg/mL (20 mg/mL de ferro III )
<b>Dose</b>	Cálculo pela forma $N = \text{kg} \times \text{DHb} \times 0,66/20$
<b>Efeitos Colaterais</b>	Hipotensão, prurido, rash, reação anafilática, náuseas, vômitos, mialgias, artralgia Suspender e medicar com anti-histamínico caso ocorram efeitos colaterais.

Quadro 2 : Tratamento anemia ferropriva referente a  $N = \text{dose (mL)}$ ;  $\text{DHb} = \text{déficit de hemoglobina} \rightarrow 100\% - \text{Hb (Hb } 100\% = 15\text{g/dL)}$ .

Fonte: Santos (2010).<sup>[28]</sup>

A transfusão de sangue só será realizada quando o julgamento clínico se referir como emergência, circunstância bastante observada nos casos de perda aguda de sangue, essa transfusão deve ser preferencialmente de concentrados de glóbulos vermelhos, esse produto terapêutico é definido como sendo o componente obtido pela remoção de cerca de 2/3 do plasma de uma unidade de sangue total, a preparação resultante deverá ter um hematócrito entre 70 a 80%, se estocada com solução aditiva, entre 52 a 60% <sup>[54]</sup>.

O concentrado de hemácias está indicado nas anemias que não estão acompanhadas de hipovolemia, nas intoxicações em que há comprometimento do transporte de oxigênio pela hemácia e nas hemorragias em que não há risco de choque hipovolêmico. Esse tipo de transfusão apresenta inúmeras vantagens como: possui a mesma quantidade de eritrócitos em um volume bastante menor, o que reduz o perigo de sobrecarga circulatória; apresenta menor quantidade de sódio, potássio, amônia e citrato, que são inconvenientes aos pacientes portadores de insuficiência cardíaca, renal e hepática; apresenta menor incidência de reações alérgicas em decorrência do menor volume plasmático <sup>[54]</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante do exposto pode-se afirmar que os diferentes tipos de tratamento da anemia ferropriva, são importantes na mesma proporção, visto que cada vertente desta patologia apresenta-se de maneira diferenciada e, portanto não se pode afirmar que o tratamento oral ou parenteral é o mais adequado, já que é necessário vários outros quesitos para se avaliar e classificar o melhor tipo de tratamento. Dentre os quesitos de maior importância para a escolha do tipo de tratamento estão inclusos: idade, sexo, grau de emergência para reposição dos estoques ferroginosos, intolerância ao ferro por via oral e em situações em que o paciente realiza hemodiálise.

Notou-se também a escassez de informações quanto á comparação dos dois tipos de tratamentos da anemia ferropriva, mesmo essa patologia sendo tão prevalente na população.



## REFERÊNCIAS

- Almeida CAN, Capanema FD, Lamounier, JA, Oliveira JED. Aspectos relacionados ao diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro em crianças. Rev Med Minas Gerais.2012; 22(3):274-280.
- Andrade ECB, Alves SP, Takase I. Avaliação do uso de ervas medicinais como suplemento nutricional de ferro, cobre e zinco. Ciênc Tecnol Aliment. 2005; 25(3): 591-6.
- Bain BJ. Células Sangüíneas: Um Guia Prático. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed;2007.
- Barbosa DL, Arruda IKG, Diniz AS. Prevalência e caracterização da anemia em idosos do Programa de Saúde da Família. Rev. Bras. Hematol. Hemoter .2006; 28(4): 288-92.
- Batista filho MB, Souza AI, Bresani CC. Anemia como problema de saúde pública: uma realidade atual.Ciênc. Saúde Colet.2008;13(6):1917-22.
- Bortolini GA, Fisberg M. Orientação nutricional do paciente com deficiência de ferro. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.2010; 32(2):105-113.
- Bortolini GA, Vitolo MR. Impacto de orientação dietética sistemática no primeiro ano de vida nas prevalências de anemia e deficiência de ferro aos 12-16 meses . Jornal de Pediatria. 2012; 88(1).
- Bozzini CE. Fisiologia do éritron. In: Cingolani HE, Houssay AB. Fisiologia Humana de Houssay, 7.ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. Cap. 7, p.124-138.
- Buffon PLD, Engroff P, Ely LS, Goularte F, Castro NLM, Viegas K, De carli GA. Estudo da prevalência de anemia em idosos atendidos pela estratégia saúde da família do município de Porto Alegre. XII Salão de Iniciação Científica. 2011; 1(1):1-3.
- Campbell MK. A estrutura Tridimensional das Proteínas. In: \_\_\_\_\_. Bioquímica. 3.ed. Porto Alegre: Art Med, 2000. Cap. 4, p.118-155.
- Cançado RD, Lobo C, Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via oral. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010-a; 32(2): 114-120.
- Cançado RD, Lobo C, Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010-b; 32(2):121-128.
- Cançado RD. Tratamento da anemia ferropênica: alternativas ao sulfato ferroso. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(3):121-122.
- Cançado RD, Brasil AS, Noronha TG, Chiattonne CS. Avaliação da eficácia do uso intravenoso de sacarato de hidróxido de ferro III no tratamento de pacientes adultos com anemia ferropriva. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(2):123-129.
- Cantos GA, Dutra RL, Koerich JPK. Ocorrência de Anemia Ferropriva em Pacientes com Enteroparasitoses. Saúde Rev.2003,5(10):43-48.

- Carvalho MC, Baracat ECE, Sgarbieri VC. Anemia Ferropriva e Anemia de Doença Crônica: Distúrbios do Metabolismo de Ferro. *Seg. Aliment. Nut.* 2006; 13(2): 54-63.
- Castro TG, Nunes MS, Conde WL, Muniz PT, Cardoso MA. Anemia e deficiência de ferro em pré-escolares da Amazônia Ocidental brasileira: prevalência e fatores associados. *Cad. Saúde Públ.* 2011; 27(1): 131-142.
- Costa JT, Bracco MM, Gomes PA, Gurgel RQ. Prevalência de anemia em pré-escolares e resposta ao tratamento com suplementação de ferro. *Jornal de Pediatria.* 2011; 87(1):76-79.
- Fabron Junior A. Ferro endovenoso no tratamento da anemia ferropriva – seguro e eficaz. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2007; 29(2):106-108.
- Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008; 30(5):390-397.
- Guyton AC, Hall JE. Eritrócitos, Anemia e Policitemia. In: \_\_\_\_\_. *Trat. de Fisiologia Méd.* 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. Cap. 32, p.360- 368.
- Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Eritropoese e aspectos gerais da anemia. In: \_\_\_\_\_. *Fund. Hematol.* 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. Cap.2, p.22-37.
- Jamra M. Tratamento das anemias. In: SILVA, P. *Farmacologia.* 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,2010. Cap. 57, p. 583- 587.
- João AR, Pinto S, Costa E. Subpopulações dos reticulócitos e fração de reticulócitos imaturos como indicadores de aumento da eritropoese em doentes com anemia por deficiência de ferro. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008; 30(3): 188-192.
- Junqueira LCV, Carneiro JJ. Células da sangue. In: \_\_\_\_\_. *Histologia Básica: texto e atlas.* 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Cap. 12, p. 221- 236.
- Lacerda E, Cunha AJ. Anemia ferropriva e alimentação no segundo ano de vida no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev. Pan. Saúde Públ.* 2001; 9(5):294-301.
- Lima AC, Lima MC, Guerra MQ, Rosmani AS, Eickmann SH, Lira PI. Impacto do tratamento semanal com sulfato ferroso sobre o nível de hemoglobina, morbidade e estado nutricional de lactentes anêmicos. *Jornal de Pediatria.* 2006; 82(6):452-457.
- Marzzoco A, Torres BB. Hemoglobina- Transporte de Oxigênio e Tamponamento do Plasma. In: \_\_\_\_\_. *Bioquímica Básica.* 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap. 3, p. 35-44.
- Masters SB. Agentes usados em anemias; fatores de crescimento hematopoiéticos. In: KATZUNG, B. G. *Farmacologia Básica e Clínica.*10.ed. Porto Alegre: AMGH,2010.Cap. 33. p.473-486.
- Means junior RT. Red blood cell function and disorders of iron metabolism. *ACP Medicine,* p.1-18, 2008.

Melo MR, Purini MC, Cançado RD, Kooro F, Chiattonne CS. Uso de índices hemetimétricos no diagnóstico diferencial de anemias microcíticas: uma abordagem a ser adotada?. Rev. de Assoc. Méd. Bras. 2202; 48(3): 222-224.

Morais MB. Deficiência de ferro nas afecções gastrointestinais da criança. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32(2):62-69.

Netto MP, Priore SE, Franceschini SCC. Interação entre vitamina A e ferro em diferentes grupos populacionais. Rev. Bras. Saúde Mat. Inf. 2007; 7(1):15-22.

Osório MM. Fatores determinantes da anemia em crianças. Jornal de Pediatria. 2002; 78(4): 269-278.

Pinheiro FGMB, Santos SLDX, Cagliari MPP, Paiva AA, Queiroz MSR, Cunha MA, Janebro DI. Avaliação da anemia em crianças da cidade de Campina Grande, Paraíba, Brasil. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2008; 30(6): 457-462.

Pires LSA, Dittrich RL, Souza AC, Bertol MAF, Patricio LFL. Parâmetros utilizados na avaliação do metabolismo do ferro em cães. Ciênc. Rural. 2011; 41(2): 272-277.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Sistema Hematopoiético. In:\_\_\_\_\_. Farmacologia. 6.ed.Rio de Janeiro: Elsevier,2007. Cap. 22, p. 347-355.

Ribeiro LC, Sigulem DM. Tratamento da anemia ferropriva com ferro quelato glicinato e crescimento de crianças na primeira infância. Rev. Nut. 2008; 21(5):483-490.

Rodrigues LP, Jorge SRPF. Deficiência de ferro na mulher adulta. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32(2):49-52.

Santana MAP, Norton RC, Fernandes RAF. Deficiência de ferro:ainda a principal etiologia entre crianças encaminhadas por motivo de anemia para serviço especializado de hematologia. Rev. Bras. Saúde Mat. Inf. 2009; 9(3):311-318.

Santos, F.P.S. Metabolismo do ferro: deficiência de ferro, anemia ferropriva e hemocromatose. In: Hamerschlak, N. Manual de Hematologia. 1ª edição. Barueri: Manole,2010. Cap.1, p.1-9.

Silveira PAA, Gualandro SFM. Anemias.In: Lorenzi, T. F,Atlas de Hematologia.Rio de Janeiro:Guanabara Koogan,2006. Cap .7, p.301-310.

Silveira SV, Albuquerque LC, Rocha EJM. Fatores de risco associados à anemia ferropriva em crianças de 12 a 36 meses de creches públicas em Fortaleza. Rev. Ped. 2008; 9(2):70-79.

Teixeira JEC. Anemias. In: \_\_\_\_\_.Diagnóstico Laboratorial em Hematologia. 1.ed. São Paulo: Roca,2006. Cap . 2,p. 5-10.

Timm, G. Anemias: causas e implicações das alterações eritrocíticas. Pelotas: 2005, p. 15-33.

Umbelino DC, Rossi EA. Deficiência de ferro: conseqüências biológicas e propostas de prevenção. Rev. Ciênc. Farmac. Básica e Apl. 2006; 27(2):103-112.

Vellozo EP, Fisberg M. O impacto da fortificação de alimentos na prevenção da deficiência de ferro. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32(2):134-139.

Vicari P, Figueiredo MS. Diagnóstico diferencial da deficiência de ferro. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(2):29-31.

Voet D, Voet JG, Pratt CW. Função das Proteínas: Mioglobina e Hemoglobina. In: \_\_\_\_\_ . Fundamentos de Bioquímica. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. Cap. 7, p. 181- 205.

Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu, 2004.