

Revisão / Review

## Anemia ferropênica no adulto – causas, diagnóstico e tratamento

### *Iron deficiency anaemia in the adult – causes, diagnosis and treatment*

Rodolfo D. Cançado<sup>1</sup>

Carlos S. Chiattonne<sup>2</sup>

*A deficiência de ferro, especificamente a anemia ferropênica, permanece como uma das deficiências nutricionais mais frequentes e importantes no mundo. Este artigo revisa as principais causas de anemia ferropênica, os atuais métodos de investigação diagnóstica e as estratégias de prevenção. O tratamento com ferro deve ser iniciado sempre por via oral, e a investigação apropriada de sua causa é obrigatória; quando houver falha nesse tratamento por causa de grande perda de sangue, má absorção do ferro ou intolerância a ele, o tratamento por via parenteral deve ser considerado. Os autores discutem os compostos com ferro atualmente disponíveis, o perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade desses medicamentos, e o plano terapêutico ideal para o sucesso no tratamento dessa doença tão comum e importante. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32(3):240-246.*

**Key words:** Deficiência de ferro; etiologia; diagnóstico; tratamento; compostos ferrosos; compostos férricos.

### Introdução

O ferro é essencial na maioria dos processos fisiológicos do organismo humano, desempenhando função central no metabolismo energético celular; qualquer distúrbio no seu processo de absorção, transporte, distribuição ou armazenamento pode resultar em deficiência ou acúmulo desse íon no organismo.<sup>1</sup>

A quantidade elementar total de ferro no organismo do adulto é, aproximadamente, de 3 g a 4 g (45 mg/kg de peso corporal), sendo que a maior parte (de 1,5 g a 3,0 g) encontra-se ligada ao heme da hemoglobina e tem como função principal a oxigenação dos tecidos; cerca de 300 mg encontram-se na mioglobina, na catalase e nos citocromos; de 3 mg a 4 mg encontram-se no plasma e são ferro de transporte; o restante, de 600 mg a 1500 mg, são armazenados no fígado, no baço e

na medula óssea, sob a forma de ferritina e hemossiderina.<sup>1</sup>

O ferro é continuamente reciclado através de um eficiente sistema de reutilização; dessa forma, para manter o suprimento adequado de ferro necessário à eritropoese, de 20 mg a 30 mg são reciclados diariamente, a partir dos eritrócitos senescentes, que são removidos da circulação pelos macrófagos e retornam à medula óssea transportados pela transferrina.<sup>2-4</sup>

Fisiologicamente, em adultos normais, de 1 mg a 2 mg de ferro provenientes da dieta são absorvidos e excretados diariamente. A hepcedina é, atualmente, a principal proteína que regula a sua homeostase porque ela age sobre a ferroportina, ocasionando o aumento da absorção intestinal de ferro e da liberação daquele presente no interior dos macrófagos, quando há deficiência de ferro.<sup>2-4</sup> Sua deficiência é a alteração hematológica mais comum, acomete de 20% a 30%

<sup>1</sup>Professor Adjunto da Disciplina de Hematologia e Oncologia da F.C.M. da Santa Casa de São Paulo. Médico do Serviço de Hematologia e Oncologia da Santa Casa de São Paulo

<sup>2</sup>Chefe da Disciplina de Hematologia e Oncologia da F.C.M. da Santa Casa de São Paulo. Diretor do Hemocentro da Santa Casa de São Paulo.

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo-SP.

**Correspondência:** Rodolfo Delfini Cançado  
Hemocentro da Santa Casa de São Paulo  
Rua Marquês de Itu, 579 – 3º andar  
01223-001 – São Paulo-SP – Brasil  
Tel./Fax.: (55 11) 2176-7255  
E-mail: rdcan@uol.com.br  
Doi:10.1590/S1516-84842010005000075

da população mundial, sendo, portanto, um grave problema de saúde pública, particularmente nos países em desenvolvimento.<sup>5,6</sup>

### Etiologia da deficiência de ferro

A deficiência de ferro ocorre quando a quantidade absorvida não é capaz de suprir a necessidade do organismo e/ou de repor a perda sanguínea adicional; isso se deve a diversos fatores, como:

#### *Fatores Fisiológicos (aumento de sua necessidade)*

- Gestação, parto e puerpério. Estima-se que a necessidade adicional de ferro nas gestantes sem anemia seja de aproximadamente 1.000 mg, o que equivale ao requerimento diário médio de 4 mg; nas gestantes com anemia, de mais de 2.500 mg de ferro.<sup>7-9</sup>

#### *Fatores Nutricionais*

- Dieta não balanceada, ou seja, com baixa disponibilidade de ferro heme, cuja quantidade absorvida varia entre 20% e 30% do total de ferro ingerido, enquanto a absorção do ferro de origem vegetal varia entre 1% e 7%. Indivíduos vegetarianos, principalmente mulheres em idade reprodutiva, têm mais chances de apresentar deficiência de ferro, assim como os idosos e pessoas com doenças psiquiátricas (demência).

- Uso de antiácidos, ingestão de fitatos, fosfatos, oxalatos e tanino diminuem a absorção de ferro.<sup>2,4</sup>

#### *Fatores Patológicos (perda de sangue ou diminuição de absorção intestinal)*

- Sangramentos em geral (originados de trauma, acidente etc.).

- Sangramento urogenital. A menorragia é a causa mais frequente de deficiência de ferro nas mulheres em idade fértil. Normalmente, o fluxo sanguíneo menstrual varia de 35 mL a 80 mL/período e, embora seja variável de mulher para mulher, costuma ser constante em cada uma; aquelas com fluxo sanguíneo superior a 80 mL/período apresentam maior probabilidade de desenvolver deficiência de ferro. O fluxo sanguíneo menstrual costuma ser maior nas mulheres com dispositivo intrauterino e menor nas que fazem uso regular de anticoncepcional.<sup>8,9</sup>

- Sangramento gastrointestinal – esofagite, varizes de esôfago, hérnia de hiato, úlcera gastroduodenal, tumor, angiodisplasia, telangectasia, gastrite atrófica autoimune ou relacionada à infecção pelo *helicobacter pylori*,<sup>9</sup> doença intestinal crônica, doença celíaca, diverticulose, doença hemorroidária – é a principal causa de deficiência de ferro em homens e em mulheres pós-menopausa.<sup>7,10</sup>

- Parasitose (infecção por *necator americanus*, *ascaris duodenale*, *schistosoma mansoni*, *trichuris trichiura*).<sup>2,7</sup>

- Ingestão de aspirina, anti-inflamatório não hormonal, anticoagulante.<sup>7</sup>

- Gastrectomia, gastroplastia redutora (cirurgia bariátrica). A deficiência de ferro nos dois primeiros anos após a gastroplastia varia entre 15% e 60%, é mais comum em mulheres pré-menopausa – que têm reservas de ferro mais baixas –, e pode ter origem multifatorial, incluindo ingestão de quantidades menores de carnes em geral, redução da secreção ácida gástrica e trânsito intestinal acelerado, exclusão do duodeno – principal área de absorção do ferro da dieta, o que determina também menor absorção de compostos à base de ferro. É importante ressaltar que sua deficiência pode ocorrer a despeito do uso regular de suplementação oral do metal.<sup>2-4,7</sup>

- Hemólise intravascular e hemoglobinúria.

- Sangramento pelo trato respiratório.

- Doação de sangue (cada doação de 500 mL de sangue por ano implica a necessidade adicional de aproximadamente 0,5 mg de ferro/dia).<sup>12</sup>

- Procedimentos como hemodiálise, cirurgia, flebotomia.<sup>2-4,7</sup>

### Estágios e diagnóstico da deficiência de ferro

A deficiência de ferro desenvolve-se, na maioria das vezes, de maneira lenta e progressiva e, didaticamente, pode ser dividida em três estágios: depleção dos estoques de ferro, eritropoese deficiente em ferro e anemia ferropênica (Quadro 1).<sup>13,14</sup>

A presença de anemia e de ferritina sérica menor que 12 ng/mL praticamente confirma o diagnóstico de anemia ferropênica; entretanto, como a ferritina é uma proteína de fase aguda, seus valores podem estar elevados quando há deficiência de ferro no organismo; por exemplo, pacientes com infecção, inflamação ou câncer podem apresentar deficiência de ferro ao mesmo tempo em que os níveis de ferritina estão normais ou até mesmo aumentados.

Os valores mínimos de ferritina considerados para o diagnóstico de deficiência de ferro podem variar de acordo com a doença subjacente; assim, em pacientes com doença renal crônica dialítica, com doença inflamatória como artrite reumatoide, ou com hepatopatia, os valores de ferritina sérica abaixo dos quais a maioria deles tem deficiência de ferro são: menor que 100 ng/mL, menor que 70 ng/mL e menor que 50 ng/mL, respectivamente.<sup>14</sup>

Uma história clínica detalhada, exames físicos e a dosagem de proteína C reativa (PCR) podem auxiliar na confirmação de um processo infeccioso ou inflamatório concomitante. A associação entre PCR normal, anemia hipocrômica e microcítica e ferritina < 30 ng/mL praticamente confirmam o diagnóstico de anemia ferropênica. Entretanto, em pacientes com anemia decorrente de uma doença crônica, a presença de anemia e de PCR elevada sugere também deficiência de ferro e não depende do valor da ferritina, que

Quadro 1. Estágios e diagnóstico da deficiência de ferro

Variável	Depleção dos estoques de ferro	Eritropoese deficiente em ferro	Anemia ferropênica
Comentários	As reservas de ferro estão diminuídas ou ausentes, mas ainda não há comprometimento da oferta de ferro para a eritropoese	Ocorre a diminuição da oferta de ferro para a eritropoese, porém, não há redução dos valores da Hb	A diminuição da oferta de ferro à medula óssea reduz a síntese e o conteúdo de Hb nos precursores eritrocitários
Ferro medular	Ausente	Ausente	Ausente
Ferro sérico (µg/dL)	Normal	< 50	< 50
Capacidade total de ligação do ferro (µg/dL)	Normal	> 450	> 450
Saturação da transferrina (%)	Normal	< 20	< 20
Ferritina sérica (ng/mL)	< 30	< 30	< 30
Hipocromia/microcitose Anisocitose/poiquilocitose	Não	Sim	Sim
RDW (%)	Normal	Aumentado	Aumentado
Hb (g/dL)	Normal	Normal	< 13 nos homens < 12 nas mulheres < 11 nas gestantes

RDW= red cell distribution width

Quadro 2. Diagnóstico diferencial entre anemia ferropênica e talassemia beta menor

Variável	Anemia ferropênica	Talassemia beta menor
Número de glóbulos vermelhos	dim	normal ou aum
Hb	dim	dim ou normal
VCM	dim	dim
RDW	aum	aum*
Contagem de reticulócitos	normal ou dim	normal ou aum
Morfologia do sangue periférico	hipocromia	microcitose, pontilhado basófilo
Saturação de transferrina	dim	normal ou aum
Ferritina (ng/mL)	dim	normal ou aum
Eletrof. Hb	Hb A <sub>2</sub> normal	Hb A <sub>2</sub> aum
Teste terapêutico com ferro	positivo	negativo

VCM = volume corpuscular médio; RDW = red cell distribution width; dim = diminuído; aum = aumentado; \*sobretudo quando há reticulocitose

geralmente está normal ou aumentada; nesses casos, a dosagem do receptor solúvel da transferrina, quando disponível, pode ajudar a confirmar a associação, se sua concentração estiver aumentada.<sup>2-4,14</sup>

A plaquetose é observada entre 50% e 75% dos pacientes com anemia ferropênica devido à perda crônica de sangue, sobretudo naqueles com sangramento ativo.

Com relação ao diagnóstico diferencial da anemia ferropênica, vale a pena ressaltar as seguintes entidades, que também cursam como anemia microcítica: talassemias

(alfa e beta) e outras hemoglobinopatias (E, C, Lepore), anemia de doença crônica (anemia da inflamação), anemia sideroblástica, intoxicação por chumbo e uso de medicamentos como pirazinamida e isoniazida.<sup>2,7,13-15</sup> Entretanto, o diagnóstico diferencial mais importante para anemia ferropênica é a talassemia beta menor. O Quadro 2 relaciona os principais parâmetros que auxiliam o diagnóstico diferencial entre essas duas entidades clínicas.

A associação entre talassemia menor e anemia ferropênica influi na dosagem da Hb A<sub>2</sub>, diminuindo sua concentração; assim, quando há suspeita dessa associação, recomenda-se corrigir a deficiência de ferro e a anemia para, posteriormente, quantificar a Hb A<sub>2</sub>.

Outro diagnóstico diferencial para anemia ferropênica é a anemia de doença crônica (ADC); nela, os valores de Hb variam entre 9 e 11 g/dL, a anemia é usualmente normocrômica e normocítica – embora possa ser microcítica e hipocrômica em cerca de 30% dos casos – e está associada à presença de doenças inflamatórias, infecciosas ou neoplásicas. Em exames laboratoriais, observa-se a diminuição de ferro sérico e da saturação da transferrina; paradoxalmente, os valores do ferro medular e da ferritina estão normais ou elevados.<sup>2-4,7,14</sup>

### Prevenção da deficiência de ferro em gestantes, lactentes e crianças

A anemia ferropênica está relacionada ao aumento do risco de complicações maternas e fetais, e sua prevenção ou correção confere melhores condições clínicas e obstétricas para mãe e filho.<sup>16,17</sup>

A administração profilática de ferro para todas as gestantes não é universalmente aceita; entretanto, consi-

derando-se o aumento do requerimento diário de ferro durante a gestação, o parto e o puerpério, esse parece ser o procedimento mais adequado, principalmente em regiões e países com elevada prevalência de anemia ferropênica.<sup>17</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a administração profilática de 60 mg de ferro elementar (combinado com 400 µg de ácido fólico) para toda gestante sem anemia (Hb > 11 g/dL), a partir do início do segundo trimestre da gravidez ou da vigésima semana de gestação, sobretudo para as gestantes com valores de ferritina menores que 30 ng/mL.<sup>17</sup> Milman *et al.* demonstraram que a administração de doses diárias menores, de 30 mg de ferro elementar, desde o início da gestação, é suficiente e confere resultados similares aos obtidos com doses maiores. Para gestantes com anemia ferropênica, o tratamento é igual ao de um indivíduo adulto.<sup>16</sup>

Para lactentes nascidos a termo, com peso adequado para a idade gestacional (IG), em aleitamento materno exclusivo, ou em uso de fórmula infantil, com até 6 meses de idade, não é indicada a administração profilática de ferro por via oral; para os nascidos a termo, com peso adequado para a IG, a partir da introdução de alimentos complementares, recomenda-se administrar 1 mg de ferro elementar/kg peso/dia até 2 anos de idade ou 25 mg de ferro elementar por semana até 18 meses de idade. Para prematuros pesando mais de 1.500 mg e recém-nascidos de baixo peso, a partir do 30º dia de vida, recomenda-se administrar 2 mg de ferro elementar/kg peso/dia durante todo o primeiro ano de vida; depois, recomenda-se 1 mg de ferro elementar/kg peso/dia até 2 anos de idade.<sup>17</sup>

### Investigação de sangramento gastrointestinal (GI)

Os principais fatores indicativos para definir a perda menstrual excessiva são a incapacidade para controlar o fluxo sanguíneo com absorventes; o uso de mais de 12 absorventes por período, ou quatro por dia, embora esse seja um parâmetro variável de acordo com a sensibilidade de cada mulher; passagem de coágulos, especialmente os acima de 2 cm, ou sua incidência após o 1º dia; e duração da perda sanguínea maior do que sete dias.

Embora a menorragia seja a causa isolada mais frequente de deficiência de ferro nas mulheres em idade fértil, quando a intensidade da anemia é desproporcional à perda sanguínea menstrual, é importante a investigação de outra causa de sangramento. Estima-se que 20% das mulheres apresentam sangramento do trato GI associado.<sup>18</sup>

A avaliação do trato GI é parte integrante e obrigatória na investigação dos pacientes com anemia ferropênica, sobretudo nos do sexo masculino e nas mulheres pós-menopausa. Os principais exames utilizados na investigação do trato digestivo são a pesquisa de sangue oculto nas fezes, a endoscopia digestiva alta e a colonoscopia. No caso de pacientes que apresentam resultados normais para esses exames,

pode-se lançar mão de outros, mais específicos, como cintilografia com hemácias marcadas, angiografia e exame com cápsula endoscópica.<sup>10</sup>

Embora seja mais frequente encontrar anormalidades no trato digestivo superior por meio da endoscopia digestiva alta, boa parte das alterações encontradas não explica, por si só, a deficiência de ferro; no entanto, a presença de colonoscopia alterada evidencia, em pelo menos 50% dos casos, a existência de doença neoplásica, principalmente o tumor de cólon.<sup>19</sup>

É importante confirmar, na história clínica do paciente, se ele não faz uso de ácido acetilsalicílico, de medicamento anti-inflamatório ou anticoagulante, e se não tem antecedente de sangramento anormal, pois, com essas informações, pode-se chegar a um possível diagnóstico de coagulopatia; por exemplo, doença de von Willebrand.<sup>7</sup>

Dessa forma, recomenda-se a investigação de um possível sangramento pelo trato GI em pacientes com sintomas GI, como dor abdominal, dispepsia, refluxo; que tenham perdido peso em pouco tempo, com pesquisa de sangue oculto positiva, com antecedente de infecção pelo *Helicobacter pylori* ou doença celíaca; com antecedente familiar de câncer GI. Em mulheres cuja perda sanguínea menstrual é desproporcional à intensidade da anemia e em pacientes assintomáticos com anemia intensa, refratária ou recorrente, a investigação do trato GI também está indicada.

### Tratamento

O tratamento da anemia ferropênica foi introduzido por Blaud, em 1832, com um composto cujo principal constituinte era o carbonato férrico; a "pílula de Blaud" permaneceu como pilar do tratamento da deficiência de ferro por mais de cem anos, até o aparecimento de novos compostos à base de ferro.<sup>20</sup>

Hoje, o tratamento da anemia ferropênica consiste em orientação nutricional, administração oral ou parenteral de compostos com ferro e, eventualmente, transfusão de hemácias.

A identificação e a correção, quando possível, da causa – ou causas – que levaram à anemia, associadas à reposição do ferro, na dose correta e por tempo adequado, resultam na sua correção e, conseqüentemente, confirmam o diagnóstico.

Embora o idoso tenha maior tendência à anemia, sua presença, via de regra, não deve ser atribuída à idade; por isso, tratar a anemia sem identificar sua causa pode significar a perda da oportunidade de se diagnosticar uma doença subjacente maligna em fase ainda potencialmente curável.

### Orientação nutricional

Recomenda-se aumentar a ingestão de carnes, principal fonte de ferro heme; estima-se que 100 g de carne corresponde a 1 kg de feijão (ferro não heme). O consumo concomitante de suco de fruta com vitamina C potencializa a absorção do

ferro da dieta, e o uso de panela de ferro para o preparo das refeições também faz parte das orientações.

Recomenda-se não misturar leite e chá na mesma refeição, evitar cereais integrais e chocolate como sobremesa no período de tratamento com sal ferroso. Essas recomendações não são necessárias quando o tratamento é feito com sais férricos, pois, nesses compostos, o ferro é quelado com açúcar ou aminoácido, não havendo interação da sua absorção com os alimentos em geral.

Alimentos ricos em ácido ascórbico (caju, leguminosas, goiaba) e carnes em geral favorecem a absorção do ferro não heme, enquanto fitatos, fosfatos e carbonatos (abacaxi, hortaliças, leite), tanino (chá, café), fosfoproteína (gema de ovo) e medicamentos que elevam o pH gástrico (antiácidos, inibidores de bomba de próton, bloqueadores histamínicos H2) dificultam a absorção do ferro não heme.

Embora a absorção intestinal de ferro possa aumentar significativamente quando há deficiência dele (de menos de 1% para mais de 50% do ferro presente na dieta), via de regra, apenas a correção da dieta não é suficiente para o tratamento de pacientes com anemia ferropênica.<sup>2-4</sup>

### Ferro por via oral

O melhor meio de reposição de ferro é por via oral, e a dose terapêutica recomendada é de 2 mg a 5 mg/kg/dia por um período suficiente para normalizar os valores da Hb – de um a dois meses – e restaurar os estoques normais de ferro do organismo – de dois a seis meses ou até se obter ferritina sérica maior que 50 ng/mL.<sup>2-4,14,21</sup> Portanto, a duração do tratamento varia amplamente, dependendo da intensidade da deficiência de ferro e de sua causa. É importante o médico ter ciência da quantidade exata de ferro elementar que prescreveu para o paciente, pois ela varia consideravelmente de acordo com o composto utilizado ou disponível.

Na prática, a dose preconizada para indivíduos adultos é de 150 mg a 200 mg de ferro elementar por dia, não sendo recomendável a administração de doses diárias superiores a 200 mg, pois, nesse caso, a mucosa intestinal atua como barreira, impedindo a absorção do metal, e a proporção absorvida diminui significativamente.<sup>14,20</sup>

Os sais ferrosos administrados por via oral são rapidamente absorvidos, devendo ser ingeridos, de preferência, com o estômago vazio, ou uma hora antes das refeições, ou entre as refeições ou antes de dormir, horário de maior produção de ácido gástrico.<sup>2-4,14</sup> Apesar da elevada eficácia e da efetividade dos compostos com sal ferroso, eles estão associados à elevada frequência de efeitos adversos (EA) que pode chegar a 40%, sendo os mais frequentes: náusea, vômito, gosto metálico, epigastralgia, dispepsia, desconforto abdominal, diarreia, obstipação. Esses EA deter-

minam menor tolerância, pior adesão ao tratamento e, conseqüentemente, piores resultados. Entretanto, o sulfato ferroso é o composto disponível aos pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

As principais medidas práticas para minimizar os EA e melhorar a adesão ao tratamento com sais ferrosos são: fracionar a dose total diária em duas ou três tomadas; orientar o paciente para que tome o medicamento durante ou após as refeições, sendo que, neste caso, a diminuição da absorção poderá ser compensada pelo aumento da adesão ao tratamento; administrar doses menores, ou 50% da dose preconizada ou, por exemplo, começar com apenas uma dose diária, aumentando-as gradativamente, de acordo com a tolerância de cada paciente.<sup>20-22</sup>

Os sais férricos, como, por exemplo, a ferripolimaltose, podem ser administrados durante ou após a refeição. Eles apresentam menor incidência de EA, proporcionando maior adesão ao tratamento e melhores resultados.<sup>23</sup>

Uma recente meta-análise, ao comparar o uso de sulfato ferroso (em 238 pacientes) e o de ferripolimaltose (em 319 pacientes), mostrou que os dois compostos apresentam eficácia semelhante em relação ao aumento da concentração da Hb circulante; entretanto, houve maior ocorrência de EA e menor tolerância no grupo dos que foram tratados com sulfato ferroso, e o tratamento com a ferripolimaltose obteve melhores resultados com relação à reposição dos estoques de ferro, que depende de um período mais prolongado de tratamento.<sup>24</sup>

Pacientes idosos são mais vulneráveis aos EA quando a administração oral de ferro é feita na dose comumente indicada; nesses casos, doses inferiores, até mesmo de 15 mg de ferro elementar por dia, podem ser efetivas, sobretudo devido à menor ocorrência de EA.<sup>22</sup> A adequada orientação dos pacientes quanto aos possíveis EA, a aderência e a duração do tratamento são fundamentais para o sucesso terapêutico.

Os principais sais de ferro disponíveis para suplementação oral estão relacionados no Quadro abaixo.

Quadro 3. Principais compostos com ferro disponíveis para tratamento oral da anemia ferropênica

Composto com ferro	Quantidade de ferro total	Quantidade de ferro elementar	Observações
Ferripolimaltose	333 mg	100 mg	1mL (20 gotas) equivale a 50 mg de ferro elementar; 10 mL do xarope equivale a 100 mg de ferro elementar
Sulfato ferroso	300 mg	de 50 a 60 mg	1 mL (20 gotas) equivale a 25 mg de ferro elementar; 10 mL do xarope corresponde a 80 mg de ferro elementar
Fumarato ferroso	200 mg	de 30 a 60 mg	-
Gluconato ferroso	300 mg	36 mg	-
Ferro quelato glicinato	300 mg	60 mg	-

## Monitoração da resposta ao tratamento

Os principais critérios de boa resposta ao tratamento oral com ferro são: redução ou desaparecimento de sintomas como fadiga e cansaço; maior tolerância a exercícios já na primeira semana de tratamento; redução progressiva da queda de cabelo; reticulocitose, que pode ser observada entre o 3º e o 5º dia do início do tratamento e é máxima entre o 8º e 10º dia; e aumento de, pelo menos, 2 g/dL após duas ou três semanas de tratamento.<sup>2-4</sup>

Uma dosagem subsequente da ferritina é recomendada quando houver normalização da Hb e a cada dois ou três meses; a normalização da ferritina sérica indica reconstituição das reservas normais de ferro e sinaliza a suspensão do tratamento.<sup>2,14</sup>

As causas mais frequentes de falha no tratamento oral com ferro, ou sua refratariedade, são: continuidade da perda de sangue por falha na identificação de sangramento e/ou de distúrbio de absorção de ferro; medicação usada inadequadamente – baixa adesão ao tratamento devido aos EA gastrointestinais e/ou dose inadequada e/ou duração insuficiente; doença coexistente interferindo na resposta ao tratamento oral com ferro – doença renal crônica; doença inflamatória ou infecciosa associada; doenças associadas com distúrbio de absorção do ferro – doença celíaca, gastrite atrófica autoimune e infecção pelo *Helicobacter pylori*; diagnóstico incorreto; e deficiências nutricionais combinadas.<sup>2-4,10,11</sup>

## Ferro por via parenteral

No Brasil, a opção disponível para a administração de ferro intramuscular é o ferro polimaltosado – sacarato de hidróxido férrico –, com ampolas contendo 2 mL e 100 mg de ferro elementar. Entretanto, devido à absorção irregular e aos efeitos adversos como, por exemplo, dor, mancha hiper-crômica e necrose muscular (rara) no local da aplicação, essa via de administração tem sido pouco utilizada, embora a ocorrência desses efeitos possa ser minimizada quando a técnica de aplicação escolhida é a intramuscular em Z.<sup>25</sup>

Com relação ao ferro endovenoso, a constatação de EA graves, como reações anafiláticas (em 0,5% a 1% dos casos) e casos de morte em pacientes tratados com o ferro dextran, gerou, na década de 80, grande temor na utilização de ferro por essa via; entretanto, desde o início da década de 90, novos compostos, como o gluconato e o sacarato, estão disponíveis e apresentam excelente perfil de eficácia e segurança.<sup>3,25-27</sup> Segundo a OMS, houve a notificação de 31 óbitos em 12 milhões de doses administradas do ferro dextran endovenoso, mas nenhum óbito em 25 milhões de doses administradas do gluconato e sacarato.<sup>25</sup>

As principais indicações para a administração parenteral de ferro são: intolerância ao ferro via oral determinada pela ocorrência de EA que levaram ao abandono do tratamento;

resposta inadequada definida como incremento menor que 50% dos valores iniciais da Hb após 30 dias de administração oral de sulfato ferroso na dose de 5 mg/kg/dia de peso corporal (pós-gastrectomia e gastroplastia, doenças GI crônicas, hemorragia digestiva de repetição); normalização mais rápida dos estoques de ferro; Hb < 7,0 g/dL, com o objetivo de se obter uma resposta terapêutica mais rápida e diminuir o risco da necessidade de transfusão de hemácias; pacientes em diálise, nos quais o valor de ferritina sérica desejado é de, pelo menos, 100 ng/ml, a fim de assegurar uma resposta ideal à administração de agente estimulador da eritropoese.<sup>25-27</sup>

No Brasil, a opção disponível de ferro para uso endovenoso é o sacarato de hidróxido férrico, e as principais orientações práticas para o seu uso são as seguintes: para o cálculo da dose total em mg de ferro a ser reposta, pode-se utilizar a seguinte fórmula: (Hb desejada - Hb encontrada) x 200 + 500, não havendo necessidade de se administrar dose teste; diluir o composto apenas em solução fisiológica (SF) a 0,9%; diluir cada ampola (5 ml, 100 mg) em, pelo menos, 100 mL de SF; infundir cada 100 mg de ferro endovenoso por, pelo menos, 15 minutos; respeitar o tempo de infusão do medicamento; respeitar o limite da dose máxima por aplicação, de 200 mg (duas ampolas), e da dose máxima semanal de 500 mg; respeitar o intervalo entre as aplicações, que é de, pelo menos, 24 horas.

Quanto ao uso de sacarato de hidróxido férrico endovenoso em crianças, recomenda-se a dose de 0,35 ml/kg de peso corporal diluídos em, pelo menos, 200 ml de solução fisiológica; a duração da infusão deve ser de, pelo menos, três horas, uma vez por semana.<sup>25-27</sup>

## Conclusões

- Toda situação de deficiência de ferro tem uma causa e sua investigação é imprescindível.
- A anemia ferropênica continua sendo um grave problema de Saúde Pública, sobretudo em países em desenvolvimento.
- A melhor via para a reposição de ferro é a oral, e a dose terapêutica recomendada é de 2 mg a 5 mg/kg/dia, pelo período suficiente para normalizar os valores da hemoglobina (de um a dois meses) e restaurar os estoques normais de ferro do organismo (de dois a seis meses, ou obtenção de ferritina sérica > 30 ng/ml), portanto, são necessários pelo menos noventa dias de tratamento.
- A adequada orientação dos pacientes quanto aos possíveis EA, a aderência e a duração do tratamento são fundamentais para o sucesso terapêutico.
- Ferripolimaltose confere melhores resultados por apresentar menor frequência de EA e melhor adesão ao tratamento.
- O uso intravenoso do sacarato de hidróxido férrico é uma opção eficaz e segura no tratamento de pacientes

adultos com anemia ferropênica que não obtiveram resposta satisfatória com a utilização do ferro oral.

### Abstract

*Iron deficiency, and specifically iron deficiency anaemia, remains one of the commonest and most important nutritional deficiencies in the world today. This article reviews the main causes of iron deficiency anaemia, the current diagnostic methods and prevention strategies of iron deficiency. The treatment of iron deficiency should always be initiated with oral iron and an investigation of the cause of iron deficiency anaemia is mandatory. When oral iron therapy fails due to high blood losses, iron malabsorption or intolerance to oral iron, parenteral iron administration should be considered. The authors discuss available iron preparations, their efficacy, safety and tolerability, and the optimal therapeutic approach to successfully treat this common and important disease. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(3):240-246.*

**Key words:** Iron deficiency; etiology; diagnosis; therapeutics; ferrous compounds; ferric compounds.

### Referências Bibliográficas

- Andrews N. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999; 23:1986-95.
- Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E, Coller BS, Lichman MA, Kipps TJ, eds. Williams Textbook of Hematology, 6<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001:460-62.
- Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003:40-61
- Beutler E. Disorders of iron metabolism. In: Williams Hematology. Chapter 40. Seventh Edition. McGraw-Hill; 2006; 511-553.
- Centers for Disease Control and Prevention. Iron deficiency - United States, 1999-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51:897-9.
- Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 1997; 277(12):973-6.
- Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. Mayo Clin Proc. 2003;78(10):1274-80.
- Baker WF Jr. Iron deficiency in pregnancy, obstetrics and gynecology. Hematol Oncol Clin North Am. 2000;14(5):1061-77.
- Milman N. Iron and pregnancy - a delicate balance. Ann Hematol. 2006;85(9):559-65.
- Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D et al. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. Haematologica. 2005;90(5):585-95.
- Love AL, Billett HH. Obesity, bariatric surgery, and iron deficiency: True, true, true and related. Am J Hematol. 2008; 83(5):403-9.
- Cançado RD, Fonseca LG, Claro MRC, Tajara FS, Langhi Junior DM, Chiattoni CS. Avaliação laboratorial da deficiência de ferro em doadoras de sangue. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29(2):153-9.
- Cook JD. Newer aspects of the diagnosis and treatment of iron deficiency. Hematology 2003;53-61.
- Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(2):319-32.
- Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician 2007;75(5):671-78.
- Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P, et al. Iron prophylaxis during pregnancy - how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005;84(3):238-47.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47:1-5.
- Annibale B, Lahner E, Chistolini A, Gailucci C, Di Giulio E, Capurso G, et al. Endoscopic evaluation of the upper gastrointestinal tract is worthwhile in premenopausal women with iron-deficiency anaemia irrespective of menstrual flow. Scand J Gastroenterol. 2003;38(3):239-45.
- Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 1993;329(23):1691-5.
- Crosby WH. The rationale for treating iron deficiency anemia. Arch Intern Med. 1984;144(3):471-2.
- Alleyne M, Home MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. Am J Med. 2008;121(11):943-8.
- Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. Am J Med. 2005;118(10):1142-47.
- Toblli JE, Cao G, Olivieri GCL, Angerosa M. Comparative study of gastrointestinal tract and liver toxicity of ferrous sulfate, iron amino chelate and iron polymaltose complex in normal rats. Pharmacology 2008;82(2):127-37.
- Toblli JE, Brinogli R. Iron (III)-hydroxyde polymaltose complex in iron deficiency anemia/ review and meta-analysis. Arzneimittelforschung (Drug Research). 2007;57(6A):431-8.
- Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. Am J Kidney Dis 1999; 33(3):464-79.
- Geisser P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex. A review of over 25 years experience. Arzneimittelforschung. 2007;57(6A):439-52.
- Cançado RD, Brasil SAB, Noronha TG, Chiattoni 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):123-9.

Avaliação: Editor e dois revisores externos  
Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 21/04/2009  
Aceito após modificações: 06/08/2009