

Artigo recebido em: 20/06/2024

Artigo aprovado em: 10/08/2024

## **ANEMIA FERROPÊNICA NO ADULTO: CAUSAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

### **FERROPENIC ANEMIA IN ADULTS: CAUSES, DIAGNOSIS AND TREATMENT**

**Alex John Sinema Alvarez**

Graduado em Medicina

Centro Universitário de João Pessoa

João Pessoa, Paraíba - Brasil

[alexjohnsa@gmail.com](mailto:alexjohnsa@gmail.com)

#### **Resumo**

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.

**Palavras-chave:** Deficiência de ferro; etiologia; diagnóstico; tratamento; compostos ferrosos; compostos férricos

**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.

**Keywords:** Iron deficiency; etiology; diagnosis; therapeutics; ferrous compounds; ferric compounds

## **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.

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.

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. Sua deficiência é a alteração hematológica mais comum, acomete de 20% a 30% da população mundial, sendo, portanto, um grave problema de saúde pública, particularmente nos países em desenvolvimento.

## **Desenvolvimento**

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.

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.

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 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.

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. Entretanto, o diagnóstico diferencial mais importante para anemia ferropênica é a talassemia beta menor.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 H<sub>2</sub>) 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.

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.

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.

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 determinam 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.

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.

## Conclusão

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.

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.

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.

## Referências

1. Andrews N. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 23:1986-95.
2. Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E, Coller BS, Lichman MA, Kipps TJ, eds. *Williams Textbook of Hematology*, 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:460-62.
3. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:40-61
4. Beutler E. Disorders of iron metabolism. In: *Williams Hematology*. Chapter 40. Seventh Edition. McGraw-Hill; 2006; 511-553.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Iron deficiency - United States, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:897-9.
6. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277(12):973-6.
7. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(10):1274-80.
8. Baker WF Jr. Iron deficiency in pregnancy, obstetrics and gynecology. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(5):1061-77.
9. Milman N. Iron and pregnancy - a delicate balance. *Ann Hematol*. 2006;85(9):559-65.
10. 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.
11. Love AL, Billett HH. Obesity, bariatric surgery, and iron deficiency: True, true, true and related. *Am J Hematol*. 2008; 83(5):403-9.
12. Cançado RD, Fonseca LG, Claro MRC, Tajara FS, Langhi Junior DM, Chiattonne CS. Avaliação laboratorial da deficiência de ferro em doadoras de sangue. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29 (2):153-9.
13. Cook JD. Newer aspects of the diagnosis and treatment of iron deficiency. *Hematology* 2003;53-61.
14. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(2):319-32.

- 
15. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician* 2007;75(5):671-78.
  16. 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.