REVISTA SAÚDE DOS VALES

ISSN: 2674-8584 V.1 - N.1 – 2020

TEMPO DE USO DE FERRO NAS ANEMIAS FERROPRIVAS

TIME OF IRON USE IN FERROPRIVATE ANEMIA

Carla Fiuza

Médica pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Residência em Pediatria pelo Hospital São Francisco, Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Estado de Minas Gerais. Brasil.

Paloma Benigno Morais

Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Vale do Rio Doce, Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Estado de Minas Gerais. Brasil.

Karine Rodrigues da Silva Neumann

Nutricionista pela Universidade Federal de Viçosa, Especialista em Nutrição Humana e saúde e docente da Faculdade Presidente Antonio Carlos de Teófilo Otoni, Estado de Minas Gerais. Brasil.

Resumo

A anemia por deficiência de ferro é a mais comum das carências nutricionais, com maior prevalência em mulheres e crianças, principalmente nos países em desenvolvimento, como o Brasil. Quando o sangue tem células vermelhas insuficientes ou estas carregam hemoglobina que não é capaz de entregar oxigênio adequadamente para os tecidos significa que houve falha na produção das hemácias e sobrevém anemia, muitas vezes de causa multifatorial num mesmo indivíduo e por isto constituindo uma síndrome complexa para avaliação e estabelecimento da conduta a se adotar. Considerando-se que grande parte da população usa os medicamentos para tratamento da anemia ferropriva por tempo insuficiente, objetiva-se nesse artigo, descrever a necessidade do ferro adequada ao tempo para que novas hemácias sejam substituídas, sendo que este deverá estar presente na corrente sanguínea por um período que supra a substituição das hemácias pobres em ferro por novas hemácias ricas em ferro;

para tal faz-se uma revisão da anemia ferropriva com estudo do tempo da formação e tempo de vida das hemácias.

Palavras-chave: Hematopoiese, Anemia Ferropriva, Hemácias e tempo de vida.

Abstract

Iron deficiency anemia is the most common nutritional deficiency, with a higher prevalence in women and children, especially in developing countries, such as Brazil. When the blood has insufficient red cells or they carry hemoglobin that is not able to deliver oxygen properly to the tissues means that there was failure in the production of the red blood cells and there is anemia, often of multifactorial cause in the same individual and therefore constituting a complex syndrome for evaluation and establishment of the conduct to be adopted. Considering that a large part of the population uses the drugs for the treatment of iron deficiency anemia for insufficient time, it is objected in this article, to describe the necessity of iron adequate to the time for new red blood cells to be replaced, that this should be present in the blood stream for a period that exceeds the substitution of iron-poor red blood cells for new iron-rich red blood cells, for this purpose a review of iron deficiency anemia is carried out with a study of the formation time and red blood cell lifetime.

Key words: Hematopoiesis, Iron deficiency anemia, blood cells and life time.

Introdução

A deficiência de ferro é definida como a redução do ferro corpóreo total, com exaustão dos estoques e algum grau de deficiência tissular. Como a distribuição do ferro tem uma dinâmica própria, esse mineral pode ocupar diferentes compartimentos, que são interligados, mas que podem, didaticamente, ser avaliados separadamente (GROTTO, 2010).

Assim, a anemia é definida por valores de hemoglobina (Hb) no sangue abaixo do normal para idade e gênero (MATTOS, 2014).

É um problema de saúde pública global e está associada a um risco aumentado de morbidade e mortalidade, especialmente em gestantes e crianças menores de cinco anos. Dentre as anemias, as carenciais constituem o maior problema nutricional da atualidade,

apresentando como resultado final a redução na concentração de hemoglobina. Em relação aos nutrientes responsáveis por esse processo, a deficiência de ferro é, isoladamente, a mais comum das deficiências nutricionais (ROCHA *et al*., 2018).

As dificuldades na obtenção de um diagnóstico precoce, com exames simples e objetivos, assim como a indiferença de grande parte dos profissionais para a gravidade do problema, tanto no nível saúde pública quanto no individual (comprometimento no crescimento e desenvolvimento das crianças), motivam a busca por nova abordagem frente a esta patologia (FISBERG; WEFFORT, 2018).

Calcula-se que quase dois bilhões de pessoas em todo o mundo apresentam anemia e que de 27% a 50% da população seja afetada pela deficiência de ferro (WHO, 2018).

A anemia ferropriva tem efeito no crescimento e desenvolvimento de populações em risco, por afetar grupos em idade de crescimento e comprometer o desenvolvimento cerebral. Desde o período pré-natal, tem repercussões importantes e deletérias de longo prazo no desenvolvimento de habilidades cognitivas, comportamentais, linguagem e capacidades motoras das crianças, sendo que o possível impacto negativo permanece mesmo após o tratamento precoce por décadas, especialmente em crianças pouco estimuladas ou de baixo nível social e econômico (FISBERG; WEFFORT, 2018).

A carência de ferro na infância também predispõe a cáries dentárias, menor discriminação e identificação de odores em comparação aos grupos controle, alterações na imunidade não específica, paladar e apetite (com associação a quadros de pica - alterações do sabor e apetite); resposta alterada ao estresse metabólico e desenvolvimento audiovisual (SCHROTH *et al*., 2013).

Assim, torna-se necessário o tratamento de tal patologia, sendo a dose de ferro elementar empregada diariamente, em dose única ou fracionada em duas vezes, antes das refeições principais. A duração deve ser de três a seis meses para que, após a correção dos valores de hemoglobina, seja assegurada a reposição de estoques de ferro. A absorção do sulfato ferroso, que contém 20% de ferro elementar, pode ser facilitada pela administração conjunta de fonte de vitamina C, como o suco de laranja (CANCADO; CHIATTONE, 2010).

Os esforços e as estratégias gerais na prevenção da deficiência de ferro devem contemplar a redução da pobreza, o acesso a dietas diversificadas, a melhora nos serviços de saúde e saneamento e a promoção de melhores cuidados com as práticas de alimentação. O

tratamento preventivo e sustentável inclui, primordialmente, a garantia do aporte nutricional necessário de ferro para a população vulnerável. A escolha da preparação de ferro vai depender da gravidade da doença e da tolerância do paciente ao ferro oral que, por ser eficaz e barato, é considerado a primeira linha de tratamento. No entanto, existem indicações para o uso parenteral de ferro atualmente, cujas preparações se tornaram mais eficazes e seguras (MATTOS, 2014).

Objetiva-se neste artigo, alertar quanto à necessidade do ferro ser adequada ao tempo de substituição de novas hemácias, sendo que o mesmo deverá estar presente na corrente sanguínea por um período que supra a substituição das hemácias pobres em ferro por novas hemácias ricas em ferro.

Hematopoiese

As diferentes células maduras do sangue apresentam algumas características semelhantes, como a vida-média curta (horas a dias) e a origem comum a partir de Células-Tronco Hematopoéticas presentes na Medula Óssea. Essas células caracterizam-se por serem as mais imaturas na hierarquia de diferenciação para células sanguíneas. As Células-Tronco Hematopoéticas são aquelas capazes de dar origem às mais diversas linhagens hematopoéticas, como eritróides, mielóides e linfóides (CANCADO; LOBO; FRIEDRICH, 2010).

Pode ser definida como a produção de células do sangue, compreendendo então a eritropoiese, a leucopoiese e a trombocitopoiese. A hematopoiese é dividida em duas fases: pré-natal e pós-natal. Os primeiros indícios da hematopoiese são extra-embrionários. Esta fase se inicia em torno do décimo dia de gestação. São observados, no saco vitelínico, as primeiras ilhas de células eritropoiéticas, juntamente com os primeiros precursores dos leucócitos. Logo a seguir vem a hematopoiese embrionária, que começa no final do primeiro terço de gestação e é composta por três fases. A primeira é hepática, quando a eritropoiese predomina no fígado e a leucopoiese se torna mais evidente. Em seguida vem a fase esplênica/linfática, quando estes acontecimentos têm lugar também no baço e linfonodos. A última fase, que é a medular começa aproximadamente na metade da gestação e perdura por toda a vida. A hematopoiese pós-natal limita-se exclusivamente a medula óssea e pode ser dividida em duas fases: a

infantil, que envolve a medula óssea de todos os ossos e a adulta, quando a atividade hematopoiética se limita aos ossos chatos a às extremidades dos ossos longos. Nesta fase, as demais medulas ósseas são tomadas por tecido adiposo e se tornam amarelas. Porém, em casos de necessidade a medula amarela volta a ser vermelha, ou seja, recupera sua atividade hematopoiética, o que pode ocorrer com os demais órgãos que desempenharam funções hematopoiéticas na vida pré-natal (COSTA; CARNEIRO, 2010).

As células-tronco hematopoéticas são células que possuem a capacidade de se auto renovar e se diferenciar em células especializadas do tecido sanguíneo e células do sistema imune. Elas constituem as células-tronco adultas mais bem caracterizadas até hoje. A sua obtenção é feita a partir da medula óssea (considerada a fonte clássica dessas células), do cordão umbilical ou do sangue periférico (SILVA *et al*., 2009).

As células tronco ficam aninhadas na medula óssea, porque existe um microambiente favorável para a manutenção e maturação destas células na medula, assim como existiu no baço e no fígado durante a vida fetal. O estroma medular é o conjunto de células, vasos, nervos e fibras conjuntivas onde se aninham os precursores hematopoiéticos e o microambiente medular é constituído por dois grupos de células tronco distintas: mesenquimais e hematopoiéticas. As mesenquimais dão origem às células estromais – histiócitos, adipócitos, fibroblastos, células endoteliais; e as hematopoiéticas: os eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Assim, dependendo da região do estroma medular onde as células tronco hematopoiéticas estiverem localizadas elas recebem maior estímulo para diferenciar (WEISSMAN, 2000).

Alguns estudos têm revelado a possibilidade de existirem dois tipos de Células Tronco Hematopoiéticas (CTH): células-tronco hematopoéticas de longo prazo (CTH-LP) e células-tronco hematopoéticas de curto prazo (CTH-CP) (SILVA *et al*., 2009).

As células tronco proliferam-se ao longo da vida do organismo, podendo se auto renovar em longo prazo e regenerar todos os tipos de células do sangue. As CTH-LP diferenciam-se das CTH-CP, cuja capacidade de se auto renovar é limitada, levando-as a ter uma meia-vida de somente poucos meses. As CTH-CP, por sua vez, geram os progenitores multipotentes, que vão dar origem aos progenitores comuns das linhagens mielóide e linfóide. As células da linhagem mielóide são eritrócitos, plaquetas, macrófagos, neutrófilos,

eosinófilos, basófilos, e as da linhagem linfóide são os linfócitos B e T e células NK. As células dendríticas podem ser tanto da linhagem mielóide como da linfóide (WEISSMAN, 2000).

Durante a diferenciação celular as células modificam tanto a expressão fenotípica de suas moléculas como sua morfologia (WEISSMAN, 2000).

As CTHs são responsáveis pela produção de 10^9 glóbulos vermelhos e 10^8 leucócitos em média, por hora, além da produção de plaquetas e de outras linhagens celulares. Essa alta atividade proliferativa, entretanto, não está associada à extinção do pool de CTHs, uma vez que, além de produzir progenitoras das diferentes linhagens hematopoéticas, as CTHs também são capazes de produzir, através da divisão celular, células-filhas que preservam as características de CTHs. Chamamos de hematopoese ao conjunto de eventos envolvidos em três principais funções fisiológicas: 1) automanutenção do pool indiferenciado de CTHs; 2) geração e manutenção do pool de células comprometidas com uma linhagem hematológica (chamadas precursoras); e 3) proliferação e diferenciação de células precursoras em células diferenciadas que migram para a corrente sanguínea (ATLAS DE HEMATOLOGIA, 2014).

Assim, atualmente, a teoria mais aceita é que exista na medula óssea uma célula pluripotencial indiferenciada. Ao se dividir, esta célula dá origem a duas células: uma igual a si própria, destinada a manter a população constante e a uma outra célula chamada Unidade Formadora de Colônias (UFC). A UFC pode ser uma UFCe, formadora de linhagem eritrocítica; uma UFCmg, formadora de linhagem megacariocítica ou uma UFCmm, formadora de linhagem mielomonocítica, que por sua vez da origem a duas linhagens, a mielocítica ou granulocítica e a monocítica. A célula tronco provavelmente dá também origem a célula que originará os linfócitos. Após formadas, as UFCs seguem um processo de amadurecimento, com várias divisões, dando origem a um clone de células de seu grupo (COSTA; CARNEIRO, 2010).

Para se ter uma ideia quantitativa da produção diária de células sanguíneas, a medula óssea de uma pessoa de 60 kg produz aproximadamente 250-500 bilhões de células por dia, representadas principalmente por eritrócitos e neutófilos (NEGRI, 2018).

Hemácias

Os eritrócitos são as células mais numerosas no sangue, seu citoplasma é formado por 1/3 de hemoglobina e 2/3 de água. Sua função é carrear hemoglobina, que por sua vez, transporta O_2 dos pulmões para os tecidos e CO_2 dos tecidos para os pulmões. A membrana eritrocitária é formada por duas camadas protéicas, envolvendo uma camada de lipídios; é flexível permitindo a deformação e passagem da célula pelos estreitos sinusóides do baço e dos tecidos. À medida que a célula envelhece e a flexibilidade vai diminuindo, não consegue mais atravessar os sinusóides do baço e é então fagocitada pelo sistema monocítico fagocitário (COSTA; CARNEIRO, 2010).

Eritropoiese

Em condições normais, um adulto produz cerca de 200 bilhões de hemácias por dia, substituindo número equivalente de células destruídas e, assim, mantendo estável a massa total de hemácias do organismo. A proporção de hemácias produzidas e destruídas diariamente corresponde a 0,83% do total, e, em condições normais, essa produção ocorre exclusivamente na medula óssea (ALMEIDA, 2014).

A eritropoiese é o processo pelo qual as células vermelhas, necessárias ao transporte de oxigênio, são produzidas. Quando o transporte de oxigênio diminui, a eritropoiese é ativada. Esse mecanismo foi postulado por Paul Bert, (CECCON *et al*, 1993) em 1978, ao observar que pessoas que moravam nos Andes dependiam da sua capacidade de produzir uma maior quantidade de hemácias. Os fatores que modulam a produção de eritrócitos consistem num circuito delicado de estimuladores e inibidores, incluindo a massa de células vermelhas circulante e seus precursores na medula óssea, as características funcionais e quantitativas da Hb, o ambiente intra-eritrocítico (que influencia na afinidade com o oxigênio), a capacidade funcional dos sistemas cardiovascular e pulmonar, linfocinas, citocinas, outros fatores de crescimento hematopoiético e, ainda, o maior regulador da eritropoiese que é a eritropoietina (COSTA; CARNEIRO, 2010).

Assim, a hematopoese tem como pré-requisito a existência de um microambiente normal, capaz de sintetizar fatores necessários à sobrevivência das células progenitoras,

favorecer as interações entre células de diferentes tipos e acomodar as células em desenvolvimento. A regulação da hematopoiese compreende, portanto, um processo multifatorial, incluindo também sinais químicos, físicos e mecânicos, como temperatura, força de cisalhamento, tensão de O_2 constituintes de matrix e presença de íons (ex.: Ca^{+2}) (CANCADO; LOBO; FRIEDRICH, 2010).

A eritropoese pode ser dividida em três fases distintas: a vinculação da célula progenitora pluripotencial com a diferenciação eritroide, a fase eritropoetina-independente ou precoce, e a fase eritropoetina-dependente ou tardia. Os precursores da linhagem eritroide constituem cerca de um terço das células da medula óssea. O proeritroblasto é o tipo celular mais imaturo que pode ser identificado como pertencente a essa linhagem; essa célula deriva de precursores mais primitivos que não podem, no entanto, ser reconhecidos morfologicamente, mas podem ser avaliados em testes funcionais. As técnicas de cultura de precursores hematopoéticos reconhecem dois precursores eritroides: a unidade formadora de crescimento rápido-eritroide (BFU-E = Burst-Forming Unit-Erythroid) e a unidade formadora de colônia-eritroide (CFU-E = Colony- -Forming Unit-Erythroid). Ambas não apresentam diferenciação eritroide no que diz respeito à morfologia e só podem ser classificadas do ponto de vista funcional. As BFU-E compreendem a fase da eritropoese eritropoetina-independente, embora as formas mais maduras já expressem receptores para esse fator de crescimento. As BFU-E dão origem às CFU-E, que representam o estágio seguinte da maturação, apesar da morfologia incaracterística. A partir deste ponto, os precursores eritroides já são morfologicamente reconhecíveis. Os precursores eritroides têm capacidade proliferativa intensa, assim, cada proeritroblasto origina de 8 a 32 eritroblastos ortocromáticos; essas células, por sua vez, não têm mais capacidade de dividir-se e, perdendo o núcleo, dão origem às hemácias maduras (ZAGO; CALADO, 2013).

A extrusão do núcleo pelo eritroblasto ortocromático no final da diferenciação eritróide dá origem ao reticulócito, que se caracteriza por ser uma célula anucleada, cerca de 20% maior que os eritrócitos maduros e que na microscopia eletrônica se apresenta como uma célula multilobular, que ainda conserva no citoplasma alguns resquícios de organelas como retículo endoplasmático, ribossomos e mitocôndrias. O reticulócito ainda possui a capacidade de produção de hemoglobina, apesar da ausência do núcleo, devido à presença de RNA mensageiro no citoplasma. Por apresentar mitocôndrias também tem certa capacidade de

respiração aeróbica. O tempo médio de maturação dos reticulócitos é de cerca de 4 dias, sendo que os três primeiros dias ocorrem na medula óssea e nas últimas 24 horas são liberados para a circulação sanguínea. No processo final de maturação, os reticulócitos perdem todas as organelas, têm o volume ligeiramente reduzido e adquirem o formato bicôncavo e a coloração citoplasmática própria dos eritrócitos maduros. Neste ponto, cessa a síntese protéica e perdem também qualquer capacidade de metabolismo aeróbico, restringindo-se a metabolização da glicose (LEE *et al*, 1999).

A contagem de reticulócitos no sangue periférico fornece informações sobre a integridade funcional da medula óssea. Em pacientes com quadro de anemia que apresentam reticulocitose, a eritropoiese na medula óssea mostra-se eficaz e responde às terapias específicas. Entretanto, em pacientes com quadro de anemia que apresentam um número diminuído de reticulócitos na circulação, ou reticulocitopenia, a eritropoiese é ineficaz e pode estar associada a outros fatores. Além de avaliar a evolução desses pacientes, a contagem de reticulócitos promove o monitoramento da regeneração da atividade medular após quimioterapia ou transplante de medula óssea (JELKMANN, 2004).

A parcela dos eritroblastos que não chega a completar o desenvolvimento e é destruída na própria medula óssea representa a fração “ineficaz” da eritropoese. A hemoglobina sintetizada nessas células nunca chega a circular, embora seu catabolismo dê origem a bilirrubina juntamente com o restante da hemoglobina liberada das hemácias circulantes. A medida do catabolismo de urobilinogênios derivados da destruição de hemácias permite estimar que cerca de 4 a 12% da hemoglobina sintetizada é destruída na própria medula óssea, sem ter entrado em circulação, correspondendo à eritropoese ineficaz em condições normais (ZAGO; CALADO, 2013).

Eritropoietina

A produção de hemácias é controlada principalmente por fatores de crescimento que agem sobre as células precursoras e estimulam seu desenvolvimento e maturação, como a eritropoetina e a Interleucina 3 (IL-3), e os hormônios tireoidianos e andrógenos, pelo seu efeito sobre o metabolismo (ZAGO; CALADO, 2013).

A eritropoietina é um hormônio glicoproteico, cuja função é controlar a produção de eritrócitos, promovendo a sobrevivência, a diferenciação e a proliferação das células progenitoras eritróides na medula óssea. O principal mecanismo subjacente à sua função consiste na prevenção da apoptose destas células (ALMEIDA, 2014).

O gene da eritropoietina humana encontra-se localizado no cromossoma 7. É uma proteína composta por 165 aminoácidos, fortemente glicosilada, com uma massa molecular de cerca de 30 kDa, 40% associada a carboidratos (ROCHA; BENJAMIM; PROCIANOY, 2001).

A principal fonte de eritropoetina no organismo é o tecido renal, provavelmente as células intersticiais peritubulares renais, que produzem cerca de 90% do hormônio, sendo os 10% restantes produzidos por hepatócitos que rodeiam as veias centrais no fígado. A parcela produzida pelo rim é altamente sensível ao nível de oxigenação do sangue renal ou a outros mecanismos que causam redução da oxigenação dos tecidos renais, como a anemia. Nessas circunstâncias, a produção de eritropoetina pode aumentar até mil vezes. O hormônio liga-se ao Receptor de Eritropoetina (EpoR) expresso especificamente em precursores eritroides, estimulando a sua proliferação e diferenciação, levando a um aumento da massa eritrocitária (ZAGO; CALADO, 2013).

Não existem estoques pré-fabricados de eritropoietina. Sua resposta relaciona-se diretamente ao grau de hipóxia que o organismo experimenta. O mecanismo exato do sensor de oxigênio ainda não é claro. Uma proteína contendo o grupo heme é exposta na superfície das células produtoras de eritropoietina e é sensível às mudanças de tensão de oxigênio (COSTA; CARNEIRO, 2010).

Tempo de vida dos eritrócitos

No processo de formação das hemácias conhecido como eritropoese, ocorrem diversas fases, sendo elas: síntese do DNA e mecanismos de transcrição/tradução, síntese de hemoglobina com incorporação de átomos de ferro, excisão nuclear e perda de organelas para dar como produto final o glóbulo vermelho, com reservas energéticas para uma vida média útil e funcional de 120 dias (SILVA, 2016).

Após cerca de 120 dias em circulação, em virtude de seu esgotamento metabólico e alterações degenerativas, as hemácias são removidas e destruídas intracelularmente, pelas células do sistema monocítico-macrofágico, especialmente no baço, no fígado e na medula óssea. Em condições normais, a retirada do baço não altera a sobrevida das hemácias, pois a destruição medular continua inalterada. De grande interesse é o mecanismo pelo qual as hemácias velhas são reconhecidas e eliminadas de circulação. Vários fatores contribuem para isto, em especial a redução da atividade metabólica e a oxidação da hemoglobina. Uma vez fagocitada, a hemácia é decomposta em seus componentes, sendo os mais importantes a membrana e a hemoglobina. Proteínas e fosfolípides de membrana são digeridos. A hemoglobina é decomposta em globina (que é metabolizada, dando origem a aminoácidos) e o heme, que, por sua vez, com a abertura do anel da protoporfirina, libera o ferro e forma a bilirrubina. O ferro permanece no macrófago e será reaproveitado para a síntese de hemoglobina (ZAGO; CALADO, 2013).

Anemia ferropriva

Anemia é, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a condição na qual a concentração sanguínea de hemoglobina se encontra abaixo dos valores esperados (inferior a -2DP), tornando-se insuficiente para atender as necessidades fisiológicas exigidas de acordo com idade, sexo, gestação e altitude (WHO, 2015).

De origem multifatorial, pode ser ocasionada pela deficiência de ferro e/ ou diversos outros micronutrientes, por perdas sanguíneas, processos infecciosos e patológicos concomitantes, uso de medicações específicas que impeçam ou prejudiquem a absorção do ferro. A principal causa de anemia é a deficiência de ferro, estando associada a mais de 60% dos casos em todo o mundo (FISBERG; WEFFORT, 2018).

Pode-se caracterizar anemia quando a contagem de eritrócitos, a dosagem de hemoglobina e a determinação do hematócrito demonstrarem valores abaixo dos considerados de referência. Estes valores normais ou de referência são caracterizados de acordo com o sexo, idade e estão relacionados com o tamanho dos eritrócitos e consequentemente, com o conteúdo de hemoglobina (CANCADO; LOBO, 2010).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem uma classificação por categoria de significância para a saúde pública da anemia baseada na sua prevalência e estimada pelos níveis de Hb e hematócrito (Ht), considerando grave a prevalência igual ou maior que 40% numa população. Este seria o caso de muitas regiões do Brasil (WHO, 2015).

Ferro

O ferro é o metal mais presente no corpo humano e participa de todas as fases da síntese proteica e dos sistemas respiratórios, oxidativos e anti-infecciosos do organismo. A maior parte do ferro utilizado no organismo humano é proveniente do próprio sistema de reciclagem de hemácias, e uma pequena parte proveniente da dieta, advindo de fontes vegetais ou inorgânicas (ferro não hemínico), e da carne e ovos (ferro hemínico ou orgânico). Diferente do ferro não heme, que sofre intensa influência de fatores antinutricionais no seu processo absortivo, o ferro heme tem regulagem própria e independente de ação de mecanismos inibidores ou facilitadores da dieta. A secreção gástrica de ácido clorídrico (necessária para a solubilização dos sais de ferro e para a manutenção do ferro na forma ferrosa Fe^{2+}) também é importante para a absorção do mineral (FISBERG; WEFFORT, 2018).

Fisiologicamente, em adultos normais, de 1 mg a 2 mg de ferro provenientes da dieta são absorvidos e excretados diariamente (CANCADO; LOBO, 2010).

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 (WHO, 2015).

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 (CANCADO; LOBO, 2010).

A depleção de ferro, primeiro estágio, é caracterizada por diminuição dos depósitos de ferro no fígado, baço e medula óssea e pode ser diagnosticado a partir da ferritina sérica,

principal parâmetro utilizado para avaliar as reservas de ferro, por apresentar forte correlação com o ferro armazenado nos tecidos. No segundo estágio (deficiência de ferro), são utilizados para diagnóstico a própria redução do ferro sérico, aumento da capacidade total de ligação da transferrina (>250-390µg/dl) e a diminuição da saturação da transferrina (<16%). A anemia ferropriva (diminuição sanguínea da hemoglobina e hematócrito e alterações hematimétricas) é o estágio final da deficiência de ferro (FISBERG; WEFFORT, 2018).

Causas

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.

- 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%. • Uso de antiácidos, ingestão de fitatos, fosfatos, oxalatos e tanino diminuem a absorção de ferro.

- 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. • Sangramento gastrointestinal – esofagite, varizes de esôfago, hérnia de hiato, úlcera gastroduodenal, tumor, angiodisplasia, telangectasia, gastrite atrófica autoimune ou relacionada à infecção pelo helicobacter pylori, doença intestinal crônica, doença celíaca, diverticulose, doença hemorroidária. • Parasitose (infecção por necator americanus, ascaris duodenale, schistossoma mansoni, trichuris trichiura). • Ingestão de aspirina, anti-inflamatório não hormonal, anticoagulante • Gastrectomia, gastroplastia redutora (cirurgia bariátrica).• 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). • Procedimentos como hemodiálise, cirurgia, flebotomia (CANCADO; LOBO, 2010).

As causas e a epidemiologia da anemia diferem nas crianças de 2 a 5 anos. Pelo 3º ano de idade, a velocidade de crescimento diminui, a necessidade de ferro diária é reduzida e as crianças autocorrigem a sua deficiência de ferro (DF). Um estudo no Brasil mostra que a prevalência da anemia é de 64% em crianças de 12 a 16 meses de idade, sendo 90% por DF, enquanto crianças de 3 a 4 anos têm uma prevalência de 38%, com a DF sendo responsável em apenas 20%. Neste grupo, a má nutrição, deficiência de B12 ou folato, hemoglobinopatias, verminoses e malária podem ser as causas. A DF nesta faixa etária pode levar a consequências funcionais além da anemia, com prejuízos na motricidade, no crescimento físico e no desenvolvimento cognitivo (MATTOS, 2014).

O aumento da prevalência da anemia ferropriva em crianças pode ser decorrente das mudanças nos hábitos alimentares, que acompanham a transição nutricional no pais. No Brasil, a tendência do aumento da anemia em pré-escolares foi evidenciada por dois estudos nos quais a prevalência da doença passou de 35,6% na década de 1980, para 46,9% na década de 1990, no município de São Paulo, e de 19,3% para 36,4%, na Paraíba (SILLA *et a*l.,2013)

Outros fatores têm sido descritos, tais como baixa renda familiar, inadequado tempo de aleitamento materno, baixa escolaridade dos pais, número elevado de pessoas residentes no mesmo domicílio, baixo peso ao nascerem, filhos de mães adolescentes, entre outros, dentre os quais se destacam a idade gestacional e peso ao nascer, já que a reserva de ferro acumulada pela criança durante a gestação é dependente do peso e ocorre principalmente no último trimestre. É essa reserva, somada ao aleitamento materno exclusivo durante os primeiros seis meses, que garante o estado nutricional adequado da criança (ZAGO; CALADO, 2013)

No entanto, a alteração DF afeta pessoas de todas as idades em todo o mundo, em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Dados da Terceira Pesquisa de Exames de Saúde e Nutrição Nacional americano (NHANES III; 1988 a 1994) indicou a presença de DF em 1% a 2% dos adultos. A deficiência isolada de ferro é mais prevalente, ocorrendo em 11% das mulheres e em 4% dos homens. Nesta pesquisa, a prevalência de deficiência de ferro foi significativamente maior nos adultos mais velhos, entre 12% e 17% nas pessoas com 65 ou mais anos (SCHROTH et al., 2013).

Considerada um sério problema de Saúde Publica, a anemia pode prejudicar o desenvolvimento mental e psicomotor, causar aumento da morbimortalidade materna e infantil, além da queda no desempenho do indivíduo no trabalho e redução da resistência às infecções (JELKMANN, 2004)

Alta prevalência de anemia está associada à idade avançada e a condições agudas ou crônicas, como a doença renal crônica. Em pessoas com 85 ou mais anos, a prevalência é de 26% para homens e de 20% para mulheres (NHANES III). Isto se torna mais importante com a tendência de envelhecimento da população mundial (MATTOS *et al*, 2014).

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, em torno de 20% a 35% das mulheres não gestantes têm DF, principalmente por perdas menstruais ou inadequada ingestão ou absorção do ferro (CANCADO; LOBO, 2010)

Consequências

A anemia ferropriva tem efeito no crescimento e desenvolvimento de populações em risco, por afetar grupos em idade de crescimento e comprometer o desenvolvimento cerebral. Desde o período pré-natal, tem repercussões importantes e deletérias de longo prazo no desenvolvimento de habilidades cognitivas, comportamentais, linguagem e capacidades motoras das crianças, sendo que o possível impacto negativo permanece mesmo após o tratamento precoce por décadas, especialmente em crianças pouco estimuladas ou de baixo nível social e econômico. A carência de ferro na infância também predispõe a cáries dentárias, menor discriminação e identificação de odores em comparação aos grupos controle, alterações na imunidade não específica, paladar e apetite (com associação a quadros de pica - alterações do sabor e apetite); resposta alterada ao estresse metabólico e desenvolvimento audiovisual (FISBERG; WEFFORT, 2018).

Além da anemia e prejuízo no desempenho físico, intelectual e de trabalho, há relatos de funções neurotransmissoras, imunológicas e inflamatórias alteradas e maior risco de infecções. São, resumindo, os mais pobres, os mais vulneráveis e os menos educados, os mais afetados pela deficiência de ferro. São eles também os mais beneficiados com a reposição (MATTOS *et al.*, 2014).

Durante a gestação a anemia (especialmente no primeiro e segundo trimestres) associa-se a desfechos obstétricos desfavoráveis, como prematuridade, baixo peso ao nascer e aumento da mortalidade perinatal e neonatal. No período pós-parto se associa à redução da qualidade de vida e aumento nos níveis de depressão, o que pode implicar diretamente no cuidado com o recém-nascido e seu desenvolvimento, desfavorecendo o aleitamento materno (ROCHA et al., 2018).

Pesquisas nacionais evidenciaram que anemia materna exerceu influência sobre os valores de hemoglobina do lactente aos 6 meses de vida, mesmo em aleitamento materno exclusivo (MAHONEY, 2014).

Alimentação

Devido à sua elevada prevalência e às suas consequências, o combate à anemia ferropriva é uma das prioridades para os profissionais responsáveis pelo planejamento de Programas de Nutrição em Saúde Pública, encontrando respaldo político no compromisso social assumido pelo Brasil de reduzir a anemia por carência de ferro (BRASIL, 2018).

Uma das estratégias de intervenção no combate às deficiências de ferro e micronutrientes, com custo-efetividade e elevado benefício é a fortificação dos alimentos. É uma medida bastante utilizada em saúde pública, mas requer seleção de alimentos e dos micronutrientes para não alterarem suas propriedades organolépticas, nem o custo, nem a segurança da população que vai ingerir. O ferro pode ser acrescentado no leite, queijo, farinha, cereais, açúcar e outros alimentos (LEMOS, 2017).

Assim, o Ministério da Saúde tornou obrigatória a fortificação das farinhas de milho e trigo com ferro e ácido fólico, por serem alimentos de fácil acesso a população e não terem alterações de suas características organolépticas no processo de fortificação, além de ser economicamente viável ao país (ROCHA, 2000).

A fortificação de alimentos refere-se à fortificação de farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico – Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002, da Anvisa (BRASIL, 2018).

Ações de educação alimentar e nutricional voltadas para a prevenção da anemia ferropriva preveem o estímulo ao acesso universal à alimentação adequada, ao aleitamento materno exclusivo e prolongado, de forma a aumentar o consumo de alimentos fontes de

ferro, bem como de alimentos que aumentam a biodisponibilidade e a absorção do ferro na introdução de alimentos complementares (FISBERG; WEFFORT, 2018).

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 (CANCADO; LOBO, 2018).

A contraindicação de uso de leite de vaca *in natura*, não processado, em pó ou fluido antes dos 12 meses (limitação de consumo de 500ml/dia após os 12 meses) também é uma estratégia reconhecidamente protetora contra a deficiência de ferro e o desenvolvimento de anemia ferropriva, devendo ser continuamente incentivada (FISBERG; WEFFORT, 2018).

Recomenda-se não misturar leite e chá na mesma refeição e 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 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 (CANCADO; LOBO, 2018).

Uso do ferro

Ferro profilático

O Brasil também apresenta políticas para a suplementação do ferro desde 2005 (Programa Nacional de Suplementação de Ferro - PNSF), atingindo crianças de seis a 24 meses de idade, gestantes e lactantes até o terceiro mês pós-parto com suplementação profilática com sulfato ferroso via oral. Segundo o programa, crianças entre seis e 24 meses

devem ser suplementadas com sulfato ferroso na dosagem de 1mg/kg peso/dia. A recomendação vigente da Sociedade Brasileira de Pediatria orienta a suplementação profilática com dose de 1mg de ferro elementar/ kg ao dia dos três aos 24 meses de idade, independentemente do regime de aleitamento. Para lactentes nascidos pré-termo ou com baixo peso (menor de 1500g), a recomendação é de suplementação com 2mg/kg/dia a partir do 30º dia até os 12 meses. Já para os prematuros com baixo peso (entre 1000g e 1500g) a recomendação de suplementação é de 3mg/kg/dia até os 2 meses; e para recém-nascidos com menos de 1000g, de 4mg/kg/dia. Após o 1º ano de vida, a suplementação em todos os casos reduz-se para a dose de 1mg/kg/dia por mais 12 meses. A dose de suplementação profilática com ferro elementar recomendada é diferenciada (30mg/ dia) para crianças entre 2 e 12 anos residentes em regiões com prevalência de anemia ferropriva superior a 40% (BRASIL, 2018).

Para gestantes, a recomendação profilática é de 40mg/dia de ferro elementar para mulheres não anêmicas, 60-120 mg/dia para gestantes com anemia, por mínimo de 60 dias, como mostra o quadro 1 (FISBERG; WEFFORT, 2018).

Quadro 1 – Estratégias de prevenção e controle da anemia

Gestação	1. Suplementação profilática com ferro e ácido fólico. 2. Ingestão de alimentos que contenham farinhas enriquecidas com ferro e ácido fólico. 3. Alimentação adequada e saudável com ingestão de ferro de alta biodisponibilidade.
Parto e nascimento	1. Clampeamento tardio do cordão umbilical. 2. Amamentação na primeira hora de vida.
Primeiros seis meses de vida	1. Aleitamento materno exclusivo até os seis meses de vida. 2. Suplementação profilática de ferro para crianças prematuras e que nasceram com baixo peso.
A partir dos seis meses até dois anos de idade	1. Alimentação complementar saudável e adequada em frequência, quantidade e biodisponibilidade de ferro. 2. Suplementação de ferro profilática. 3. Fortificação dos alimentos preparados para as crianças com micronutrientes em pó.

Fonte: Ministério da Saúde, 2013.

Tratamento com Ferro oral

O ferro é mais bem absorvido no duodeno e no jejuno proximal, onde as proteínas carreadoras do ferro expressam-se mais fortemente. As preparações que liberam ferro adiante destas porções intestinais são, pois, ineficazes. Os sais de ferro não devem ser administrados

com as refeições, porque os fosfatos, fitatos e tanatos da dieta se ligam ao ferro e dificultam a sua absorção. Assim como não devem ser ingeridos com antiácidos, bloqueadores da bomba de prótons, bebidas e suplementos com cálcio, antibióticos (quinolonas e tetraciclinas), café, chá, leite ou ovos. Deve ser administrado 2 horas antes dos antiácidos ou 4 horas após. No entanto, como é fundamental melhorar a aderência do paciente e tornar eficaz o tratamento pela via oral, sugere-se muitas vezes a administração das doses junto às refeições ou até a diminuição da dose para amenizar os efeitos adversos. É essencial motivar a adesão, com mensagens educativas e informações dos benefícios do tratamento para mãe, feto e crianças, comprometendo os envolvidos com a terapia (MATTOS *et al*, 2014).

Os sais de ferro são eficazes na correção da hemoglobina e reposição dos estoques de ferro, apresentam baixo custo e a rápida absorção (difusão ativa e passiva, no duodeno). A suplementação com sais de ferro também exige cautela quanto ao excesso de dosagem, uma vez que a oxidação do ferro ferroso gera radicais livres, e a absorção do ferro excessiva eleva a saturação da transferrina e o ferro livre no plasma, tóxico para o metabolismo (FISBERG; WEFFORT, 2018).

O ferro é também mais bem absorvido como sal ferroso (Fe^{++}) num ambiente levemente ácido, daí a indicação de tomá-lo com meio copo de suco de laranja. Inexiste evidência de diferença de eficácia para o tratamento de deficiência de ferro entre as diferentes preparações orais de ferro, tais quais fumarato, gluconato e sulfato. Existem muitas outras preparações além destas, geralmente mais caras e algumas com pior absorção. Estudo randomizado comparou preparações de ferro férrico (Fe^{+++}) com ferro ferroso (Fe^{++}) no tratamento da deficiência de ferro em mulheres em relação à eficácia e efeitos adversos e concluiu que ambos são seguros em relação aos efeitos gastrintestinais, mas o ferroso é mais eficaz e econômico (MATTOS *et al*, 2014).

Apesar da eficácia, a adesão ao tratamento com sais ferrosos é geralmente baixa devido aos sintomas adversos frequentes (35% a 55%) e típicos da suplementação, como náuseas, vômitos, gosto metálico, pirose, dispepsia, plenitude ou desconforto abdominal, diarreia e obstipação. Assim, a dose ideal torna-se a dose tolerada pelo (FISBERG; WEFFORT, 2018).

As doses terapêuticas usuais dos medicamentos preconizados neste protocolo são: Sulfato ferroso – tratamento: • crianças: 3 a 6 mg/kg/dia de ferro elementar, sem ultrapassar

60 mg/dia. • gestantes: 60 a 200 mg/dia de ferro elementar associadas a 400 mcg/dia de ácido fólico. • adultos: 120 mg/dia de ferro elementar. • idosos: 15 mg/dia de ferro elementar (FISBERG; WEFFORT, 2018).

Ferro elementar- Sulfato Ferroso

O sulfato ferroso é um sal hidratado, FeSO4.7H2O, detém 20% de ferro elementar, é administrado por via oral, e absorvido cerca de três vezes mais que os de forma férrica, sendo sua biodisponibilidade em torno de 10%, aumentando para 20% na carência do elemento. Os compostos de ferro mais comuns, na forma de sulfato ferroso, ou polimaltosado, ou como ferro reduzido são todos de baixa absorção, necessitando associar a fatores estimulantes, tais como a vitamina C e outros acidificantes. Em relação a esses fatores, relatos de Ashmead (2001) mostrou que o sulfato ferroso estimulou mais rapidamente a oxidação e inativação de vitaminas da dieta a uma temperatura de 37º C quando foi comparado ao uso de outros sais, como o ferro quelato. Elevadas doses desse fármaco levam a alterações gastrintestinais, como desconforto gástrico, náuseas, vômitos, diarréia, constipação e manifestações cardiovasculares, como hipotensão. Toxicidade grave ocorre com doses superiores a 0,5 g de ferro elementar, ou 2,5 g de sulfato ferroso (LEMOS, 2017).

As principais medidas práticas para minimizar os efeitos colaterais 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 (SILLA *et al.,* 2013).

Ferro quelato

O ferro aminoácido quelato é um composto formado por duas moléculas de glicina ligadas a um átomo de ferro, resultando em um composto com duplo anel heterocíclico. Esta configuração protege o ferro de elementos inibidores (fitatos, fosfatos, fibras) da dieta e de outras interações intestinais que possam alterar sua estabilidade, ocasionando a dissociação do ferro, podendo levar a oxidação e evitando que tenha uma melhor absorção por outros

elementos do intestino. Quando adicionado à água apresenta boa biodisponibilidade, inclusive na presença de inibidores nos alimentos (LEMOS, 20017).

O ferro quelato também apresenta alta biodisponibilidade (a união do ferro ao aminoácido impede a formação de compostos insolúveis), não é prejudicado por fatores inibidores da dieta e não é exposto diretamente à mucosa intestinal (reduzindo os riscos de toxicidade local e de efeitos adversos), apresentando as mesmas vantagens do uso dos sais férricos (FISBERG; WEFFORT, 2018).

Ferripolimaltose

Além dos sais ferrosos, os sais férricos e aminoquelatos- ferro polimaltosado, ferro aminoquelado, EDTA e ferro carbonila - também podem ser utilizados com melhor perfil de adesão, por padrão de absorção mais lento e fisiologicamente controlado (taxa de absorção de cerca de 50%) por não sofrerem alterações com a dieta (o que permite administração durante ou após as refeições), e por provocarem menos efeitos adversos (10% a 15%) (FISBERG; WEFFORT, 2018).

O hidróxido de ferro férrico (Fe^{3+}) polimaltosado não iônico, também conhecido como ferripolimaltose, é um complexo hidrossolúvel, constituído de hidróxido de ferro férrico polinuclear e dextrina parcialmente hidrolizada (polimaltose). A superfície dos núcleos de hidróxido de ferro (Fe^{3+}) polinuclear está rodeada por várias moléculas de polimaltose ligadas por união covalente, o que resulta em um complexo de PM de aproximadamente 52.300 Da (OSÓRIO, 2018)

A ferripolimaltose pode ser administrada durante ou após a refeição. Eles apresentam menor incidência de efeitos colaterais, proporcionando maior adesão ao tratamento e melhores resultados (FISBERG; WEFFORT, 2018).

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 efeitos colateriais 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 (CANCADO, LOBO, FRIEDRICH, 2018)

Ferro Carbonila

O ferro carbonila é a alternativa mais abundante em teor de ferro elementar (98%), com boa disponibilidade e efetividade, e menor taxa de efeitos adversos em relação aos sais ferrosos, porém mais do que os outros sais férricos. Diferentemente das demais alternativas, pode ter sua absorção diminuída por componentes da dieta, devendo ser administrado em jejum (FISBERG; WEFFORT, 2018).

Ferro Parenteral

O maior problema no tratamento de pacientes com anemia ferropriva é que um número elevado de pacientes não tomam a medicação. Por esta razão vêem-se com frequência pacientes portadores de anemias hipocrômicas, facilmente corrigíveis, peregrinar em ambulatórios e consultórios. Nestes casos, o único meio de corrigir a anemia é administrar ferro, por via parenteral. Além desta indicação, sem apoio científico, mas prático, o ferro parenteral deve ser utilizado nos raros casos de intolerância digestiva absoluta pelo ferro oral e nos pacientes com problemas disarbsortivos. Destes, o mais frequentemente observado é o devido à gastrectomia sub-total (MIYAKE, 2011)

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 hipercrômica 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 (BRASIL, 2018)

No caso da aplicação endovenosa, usa-se o Sacarato de hidróxido férrico para tratamento com base na seguinte Fórmula para cálculo da dose total IV de ferro a ser administrada: Ferro (mg) = (Hb desejada conforme sexo e idade do paciente – Hb atual em g/dL) x Peso corporal (kg) x 2,4 + 500 mg A dose deve ser administrada em hospital, em infusão IV lenta, por 30 minutos, de uma a três vezes na semana, com intervalos mínimos de

48 horas e não ultrapassando 300 mg em cada dose. Para as gestantes o peso corporal deve ser o de antes da gestação (MATTOS *et al*, 2014).

Tempo de uso

Nos trabalhos que avaliaram a suplementação com ferro, o déficit cognitivo é descrito como maior nas crianças anêmicas, porém não foi revertido com a suplementação precoce por períodos curtos (30 dias); sendo necessário mínimo de 90 dias para serem identificados os efeitos positivos modestos na depleção das reservas de ferro, com plena adesão do paciente e do profissional de saúde. A literatura considera ideal tempos maiores de intervenção, de acordo com o sal utilizado (FISBERG; WEFFORT, 2018).

O objetivo principal da terapia é melhorar os sintomas e, na sequência, melhorar os parâmetros hematológicos e os biomarcadores do ferro. O paciente notará uma sensação de bem-estar nos primeiros dias do tratamento e o desaparecimento de sintomas mais intensos como a pica ou a síndrome das pernas inquietas. Uma reticulocitose discreta pode ser vista nos primeiros dias do tratamento, e a Hb aumenta lentamente em uma a duas semanas, chegando a um aumento de 2 g/dL em três semanas. O déficit vai diminuir à metade em aproximadamente quatro semanas e normalizar em seis a oito semanas, se não houver perda sanguínea associada. Clinicamente, há reconstituição das papilas linguais ao longo do processo de cura da DF, em semanas a meses. As reservas de ferro serão repostas ao longo de seis meses do tratamento. O objetivo é manter os pacientes com uma vida produtiva, minimizando ao máximo os efeitos adversos do medicamento em uso (MATTOS *et al*, 2014).

Ainda segundo Queiroz e Torres (2000), em artigo de revisão, a resposta ao tratamento é rápida, e o tempo de duração depende da intensidade da anemia. A absorção do íon ferro é muito maior nas primeiras semanas de tratamento. Estima-se uma absorção de 14% do ferro ingerido durante a primeira semana de tratamento, 7% após 3 semanas e 2% após 4 meses. O primeiro mês de terapia é fundamental para o sucesso do tratamento. Uma resposta positiva pode ser medida com um incremento diário de 0,1 g/dl na concentração da hemoglobina, a partir do quarto dia de tratamento. Observa-se aumento máximo da reticulocitose entre o 5° e 10° dias de tratamento, e elevação substancial da hemoglobina em torno da terceira semana. A

oferta do medicamento deve ser continuada por volta de 6 semanas após a normalização da hemoglobina, para possibilitar a reposição das reservas orgânicas de ferro.

Assim, como citam todos os autores e ainda como consenso do Ministério da Saúde, o tempo tratamento da anemia ferropriva deverá ser por 6 meses após a Hb ter normalizado, que é o tempo necessário para repor as reservas de ferro do organismo (MATTOS *et al*, 2014).

Conclusão

A anemia por deficiência de ferro é um grave problema de saúde pública nos países do Terceiro Mundo, sendo considerada de grande magnitude, inclusive no Brasil em virtude das altas prevalências e das alterações no desenvolvimento das crianças até dois anos e durante a gestação, gerando RN pequenos e com outras alterações importantes.

O uso do sulfato ferroso, além de ter a dificuldade de adesão por parte dos pacientes, devido à necessidade do uso por um tempo mais prolongado, além de diversos efeitos colaterais, associa-se ao fato de prescrições em tempo que não satisfaz o tempo de vida das hemácias, logo, a anemia se mantém, gerando graves problemas.

Esse estudo visa mostrar a importância dessa doença, a necessidade da profilaxia e do tratamento quando já instalada, assim como o uso do ferro por no mínimo seis meses para que as hemácias possam estar repletas de ferro, e a doença ser controlada.

Referências

Almeida FMT. Regulação da produção da Eritropoietina e novas abordagens terapêuticas no tratamento da anemia da Doença Renal Cronica Dissertação: Artigo de Revisão Bibliográfica Mestrado Integrado em Medicina. Junho de 2014. Centro Hospitalar de Porto. Portugal. https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/76733/2/32833.pdf

Andrews NN. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999; 23:1986-95.

Atlas de hematologia- Universidade Federal de Goiás. Atualizado em 19/11/14 https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/7063-hematopoese.
https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/7063-hematopoeseisto em 29/08/2018

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Programa Nacional de Suplementação do Ferro: manual de condutas gerais /

Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção básica. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ manual_suplementacao_ferro_condutas_ gerais.pdf Acessado em agosto de 2018.

Calich V, Celideia V. Imunologia. Editora Revinter. 2001, RJ. IBSN: 85-7309-535-0

Cancado RD, Chiattone CS. Anemia ferropênica no adulto: causas, diagnóstico e tratamento. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2010. São Paulo, v. 32, n 3, p. 240-246.

Cancado RD, Lobo C, Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via oral. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010. June [cited 2018 Aug 31] ; 32(Suppl 2): 114-120. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000800021&lng=en. Epub June 11, 2010. http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000062.

Costa val AP, Carneiro RA. Apostila de patologia clínica – HEMATOPOIESE. Belo Horizonte: MG. 2010.

Fisberg IL, Weffort V. Consenso sobre anemia ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica! Sociedade Brasileira de Pediatria. 2018. Nº 2 / Junho / atualizado em 24.07.18.
Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. Internal Medicine. 2004.

Grotto HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32(Supl. 2): 22-28

Jordão E, Bernardi JLD, Barros FAA. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. Rev. paul. pediatr. [online]. 2009, vol.27, n.1, pp.90-98. ISSN 0103-0582. http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822009000100014.

Kahlon N, Gandhi A, Mondal S, Narayan S. Effect of iron deficiency anemia on audiovisual reaction time in adolescent girls. Indian J Physiol Pharmacol. 2011; 55(1):53-9.

Lee GR, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 10. ed. 1999. Baltimore: Lippincott William's & Wilkins.

Lemos MLC. Ferro quelato e sulfato ferroso no tratamento da anemia ferropriva em crianças. Universidade Federal do Ceará. FORTALEZA - CEARÁ 2007. Disponível em: file:///C:/Users/Carla/Documents/anemia/M%C3%A9rcia%20Lima%20de%20Carvalho%20Lemos.pdf

Mahoney DH. Iron deficiency anemia in infants and Young children: Treatment. UpToDate. 2014.

Mattos BA, et al. Anemia por deficiência de ferro - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014.

Mattos BA, et al. Anemia por deficiência de ferro-Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014.

Miyake CT. Reticulócitos: da contagem manual à citometria de fluxo. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2011. https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/32922/CECILIA%20EMICA%20TANAKA%20MIYAKE.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Negri JN. Revisão Metabolismo do ferro e eritropoiese. http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/hemato26.pdf. Visualizado em 30/08/2018.

Olivares M, Pizarro F. Bioavailability of iron bis-glycinate chelate in water. Archivos Latiniamericanos de Nutricion, Caracas, 2001.v. 51, n. 1.

Oliveira HP. Hematologia Clínica. 3. ed. São Paulo: s.n. 1988.

Osório M. Fatores determinantes da anemia em crianças. J. Pediatr. 2002 [cited 2018 Aug 29] ; 78(4): 269-278. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572002000400005&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572002000400005.

Paiva HH, Rego EM. Hematopoese. Regulação e Microambiente Tratado de hematologia-capítulo 2.1ª edição, Atheneu, 2013. ISBN: 9788538804543.
Queiroz SS, Torres MA. Anemia ferropriva na infância. J Pediatr (Rio, J) 2000,76(supl.3):s298-s304.

Rocha DS, Capanema FD, Pereira NM, Franceschini SCC, Lamounier JA. Prevalência e fatores determinantes da anemia em crianças assistidas em creches de Belo Horizonte - MG. Rev. bras. epidemiol. 2012 Sep [cited 2018 Aug 29] ; 15(3): 675-684.

Rocha VLL, Benjamim ACW, Procianoy RS. O efeito da eritropoetina humana recombinante no tratamento da anemia da prematuridade. Jornal de Pediatria, 2001. Vol. 77, Nº2.

Rocha VLL. Eritropoietina Humana Recombinante na Anemia da Prematuridade: um ensaio clínico randomizado. Porto Alegre, 2000.

Santos FP. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia por Deficiência de Ferro. Diário Oficial da União nº 218, de 11 de novembro de 2014, Seção 1, página 42.

Schir SL, Auerbach M. Treatment of the adult with iron deficiente anemia. UpToDate [Internet]. 2014.

Schroth RJ, Levi J, Kliwer E, Friel J, Moff att Mek. Association between iron status, iron defi ciency anaemia, and severe early childhood caries: a case–control study. BMC Pediatrics. 2013; 13:22.

Silla LM, Zelmanowicz A, Mito I, Michalowski M, Hellwing T, Shilling MA, et al. High prevalence of anemia in children and adult women in an urban population in southern Brazil. PLoS One. 2013;8(7):e68805.

Silva JR, et al. Revisão / Review. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2009. V.31, suppl.1, p.53-58, http://producao.usp.br/handle/BDPI/8939 Downloaded from: Biblioteca Digital da Produção Intelectual - BDPI, Universidade de São Paulo.

Silva RDR. O ciclo do eritrócito. Faculdade Alfredo Nasser . Goiânia – GO – Brasil http://www.faculdadealfredonasser.edu.br/files/Pesquisar_4/12-12-2016-17.47.07.pdf

Teixeira MLPD, Lira PIC, Coutinho SB, Eickmann SH, Lima MC. Influência do tipo de aleitamento materno e da presença de anemia na mãe na concentração de hemoglobina aos 6 meses de idade. J Pediatr (Rio J). 2010;86(1):65-72.

Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. Cell. 2000;100(1):157-68.

World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for eff ective prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2017. p83.

World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015. p43.

Zago MA, Calado RT. Eritropoese e Eritropoetina. Produção e Destruição de Hemácias. Tratado de Hematologia. Atheneu 2013. Capítulo 3. 1ª edição. ISBN: 9788538804543