



ARS NORTE

Administração Regional
de Saúde do Norte, I.P.

Anemia ferropénica: sugestões terapêuticas

Comissão de Farmácia e Terapêutica

Julho 2015



ARS NORTE

Administração Regional
de Saúde do Norte, I.P.

Anemia ferropénica: sugestões terapêuticas

Documento elaborado pela Comissão de Farmácia e Terapêutica da ARS Norte:

Membros:

Dr.ª Ana Maria da Silva Miranda
Profª Doutora Luciana Couto
Prof. Doutor Manuel Joaquim Vaz da Silva
Dr.ª Maria Isabel Pinto Ferreira
Dr.ª Patrocínia Rocha

Consultores Técnicos:

Prof. Doutor Carlos Magalhães Afonso
Prof. Doutor Nuno Lunet
Dr. Pedro Norton
Dr. Rui Bartolo Vaz



1. Introdução

A Organização Mundial de Saúde¹ define anemia como uma concentração de hemoglobina inferior a 13 g/dl nos homens com mais de 15 anos de idade, a 12 g/dl nas mulheres com mais de 15 anos de idade e a 11 g/dl nas grávidas.

Estima-se que a prevalência nacional de anemia seja de 19,9% na população adulta.²

A prevalência é particularmente elevada no idoso³ onde é um achado analítico comum, frequentemente multifatorial e com impacto significativo na qualidade de vida, declínio funcional e mortalidade.⁴

A anemia tem também um impacto negativo sobre a produtividade: num estudo efetuado em trabalhadores universitários, 16% dos indivíduos anémicos apresentou pelo menos um episódio de incapacidade temporária para o trabalho, com uma mediana de ausência de 5 dias.⁵

Em 2010, a anemia ferropénica foi responsável a nível global pela perda de 45 350 (IC 95% 31 046 – 64 616) DALY's (Disability Adjusted Life Years)⁶ correspondendo à 15ª maior causa de perda de DALY's a nível mundial, situação esta que pouco se tem alterado face aos 20 anos anteriores.⁷

2. Objetivos do Tratamento

São objetivos do tratamento da anemia ferropénica, a correção do valor de hemoglobina e dos índices de eritrócitos, bem como a reposição das reservas de ferro.⁸

A ferropenia mesmo sem anemia deve ser sempre corrigida. Isto é particularmente importante nas grávidas e crianças dado que a ferropenia poderá afetar negativamente a longo prazo o desenvolvimento neurológico e o comportamento, podendo alguns desses efeitos ser irreversíveis.^{9,10} Além disso no doente com insuficiência cardíaca, a terapêutica marcial para tratamento da ferropenia, com ou sem anemia, melhora a sintomatologia e qualidade de vida.¹¹

Os suplementos de ferro deverão ser avaliados de acordo com a sua eficácia terapêutica, tolerabilidade (especialmente gastrointestinal), interações medicamentosas e alimentares.



Na anemia ferropénica, a dose diária de ferro elementar para um adulto deve ser de 100 a 200 mg.^{12,13} É importante não confundir dose de ferro elementar com a dose do sal de ferro (exemplo gluconato, proteinosuccinilato, sulfato, etc.) presente no comprimido, na cápsula, nas ampolas ou gotas. A dose de ferro elementar contida nas várias formulações de ferro oral disponíveis no mercado português está patente na tabela 1.

Substância ativa	Marca	Apresentação	Sal de ferro (mg/unidade)	Ferro elementar
Hidróxido férrico polimaltose	Maltofer	Ampolas 5 ml	357 mg/ampola	100 mg/ampola 5 ml
	Ferrum Hausmann	Comprimidos	357mg/comprimido	100 mg/comprimido
	Ferrum Hausmann	Solução oral	178,6/ml	50mg/ml (1 mL = 18 gotas)
Proteinosuccinilato de ferro	Legofer	Ampolas 15 ml	800 mg/ampola 15 ml	40mg /ampola 15 ml
	Fervit	Ampolas 15 ml	800 mg/ampola 15 ml	40 mg/ampola 15 ml
	Fetrival	Ampolas 15 ml	800 mg/ampola 15 ml	40 mg/ampola 15 ml
Sulfato ferroso	Ferro Gradumet	Comprimidos de libertação retardada	329,7mg/comprimido	105 mg/comprimido
	Ferro Tardyferon	Comprimidos de libertação retardada	256,3mg/comprimido	80 mg/comprimido
Gluconato ferroso	Hemototal	Ampolas 10 ml	300 mg/ampola 10 ml	35mg/ampola 10 ml
Pirofosfato férrico	Fisiogen ferro forte	Cápsulas	-	30 mg/cápsula
	Fisiogen ferro	Cápsulas	-	14 mg/cápsula

Tabela 1: Concentração de ferro elementar por marca e substância ativa. A dose diária de ferro elementar para um adulto deve ser de 100 a 200 mg de ferro elementar. Fonte: Infarmed.

A terapêutica com uma toma diária pode evitar a falência do tratamento por falta de adesão¹⁴ mas deve respeitar a dose mínima de 100 mg de ferro elementar.

Na anemia ferropénica, a associação de ferro com ácido fólico ou vitamina B12 não é aconselhável dado que a resposta do doente não poderá ser facilmente interpretada¹⁵.

3. Interações

A absorção de ferro varia entre 1-40% dependendo da presença de potenciadores e inibidores da absorção do ferro na refeição. Pelo exposto, a biodisponibilidade de ferro poderá ser melhorada alterando as práticas alimentares, favorecendo os potenciadores da absorção, diminuindo o conteúdo em inibidores ou ambos.

As interações medicamentosas e alimentares mais frequentes com ferro oral estão descritas na tabela 2.^{12, 16,17,18,19}

	Diminuem Absorção	Aumentam Absorção
Alimentos	Leite (cálcio); Cereais e legumes (fitatos); Chá e café (taninos)	Salada; Citrinos
Fármacos	Antiácidos, alumínio, magnésio, zinco, cálcio, inibidores da bomba protões, antagonistas dos recetores de histamina, tetraciclina, penicilamina, levodopa, bifosfonatos e quinolonas.	Ácido Ascórbico

Tabela 2: Interações medicamentosas e alimentares mais frequentes com ferro oral

Interações medicamentosas

A administração de ferro oral e a de fármacos que diminuam a sua absorção, deve ocorrer no mínimo com 2 horas de intervalo.²⁰

O ferro oral inibe a absorção das tetraciclina, sulfonamidas e trimetopim, pelo que não deve ser dado concomitantemente com estes antibióticos.²¹

Interações alimentares

As preparações de sais de ferro formam complexos insolúveis com componentes dos alimentos o que significativamente diminui a sua biodisponibilidade.^{22,23} A exceção a esta regra ocorre com o hidróxido férrico polimaltose cuja captação de ferro está aumentada pelos alimentos em doentes com défice de ferro²³ pelo que se recomenda a toma durante, ou imediatamente após as refeições.²⁴ Nos restantes casos para melhorar a absorção e diminuir as interações com alimentos, as preparações devem ser administradas 1 hora antes das refeições. No entanto esta atitude está frequentemente associada a irritação gástrica o que diminui a adesão à terapêutica por parte dos doentes.²³

Os métodos de manufatura e processamento dos alimentos também influenciam a biodisponibilidade do ferro neles contido: a cozedura, fermentação ou germinação de cereais e legumes pode aumentar a biodisponibilidade de ferro por redução do seu conteúdo em ácido fítico²⁵.

Os fitatos (presentes no germe de trigo, aveia e cereais integrais) reduzem a absorção de ferro em 50% o que é particularmente significativo nos indivíduos vegetarianos²⁵.

As bebidas gaseificadas²⁰ e aquelas ricas em cafeína^{26,27} diminuem a absorção de ferro.

Exemplos de alterações simples mas eficazes do padrão alimentar que favorecem a absorção de ferro incluem a evicção do consumo de chá ou bebidas ricas em taninos, leite, queijo e outros produtos lácteos às refeições principais e a inclusão na refeição de sumo de fruta ou outras fontes ricas em ácido ascórbico tais como cenouras, couve-flor ou repolho.

4. Efeitos Laterais

Os efeitos laterais mais frequentemente associados à terapêutica com ferro oral (ocorrendo em 15-20% doentes)²⁸ são as náuseas, dor epigástrica (especialmente quando associado a altas doses de vitamina C), obstipação ou diarreia e fezes escuras. Estas últimas poderão ajudar a determinar

a adesão à terapêutica. Estima-se que 10-20% dos doentes abandone a terapêutica devido aos efeitos laterais.²⁹ A frequência e intensidade destes sintomas pode ser atenuada pela redução da dose de cada fração e aumento do número de tomas durante 4 a 5 dias²⁰ ou pela toma do fármaco após a refeição ou à noite.³⁰

As formulações de libertação retardada ou revestimento entérico também poderão diminuir os efeitos laterais, pese embora com prejuízo da sua eficácia.³¹ Esta diminuição da eficácia é explicada pela sua baixa biodisponibilidade dado que a substância ativa só está disponível para absorção após ultrapassar os locais onde os recetores do ferro estão concentrados, nomeadamente no duodeno e jejuno proximal.^{31,32,33,34}

Além disso, muitas formulações com revestimento entérico podem ser identificadas inalteradas nas fezes³⁵.

Por estes motivos as formulações de libertação retardada ou de revestimento entérico são de evitar¹⁵.

Os idosos, os indivíduos com diverticulose ou com estenoses intestinais deverão ser objeto de uma vigilância cuidada pelo efeito obstipante dos compostos de ferro.³⁶

As preparações de libertação gradual agravam a diarreia nos pacientes com doença inflamatória crónica intestinal.³⁶

A terapêutica com ferro oral pode interferir com os resultados laboratoriais de pesquisa de sangue oculto nas fezes.

As contraindicações para terapêutica com ferro oral são a hemocromatose, úlcera péptica, a colite ulcerosa ou enterite.³⁶

5. Seguimento

A concentração de hemoglobina deve subir cerca de 1-2 g/dl em 2- 4 semanas^{12,37,38}. Caso isto não se verifique, deve ponderar-se a existência de má adesão à terapêutica, hemorragia persistente, erro no diagnóstico ou má absorção.³⁹

Uma vez atingido o valor normal da hemoglobina, a terapêutica deverá continuar-se durante mais 4-6 meses na tentativa de suprir as reservas de ferro até atingir uma concentração de ferritina de 50 ng/ml e uma saturação de transferrina de 30%.¹²

Deverá repetir-se o hemograma e ferritina no mínimo após uma semana do final da terapêutica.⁴⁰

A terapêutica da ferropenia sem anemia deve ser mantida por 3 meses.⁴¹

A administração prolongada de grande quantidade de ferro pode causar hemossiderose. Deve evitar-se a terapêutica marcial por períodos superiores a 6 meses, exceto nas menorragias, nas gravidezes repetidas ou nos doentes com hemorragia crónica.³⁶

6. Terapêutica com ferro i.v.

A terapêutica com ferro intravenoso deve ser considerada em doentes com anemia por deficiência de ferro confirmada e com uma ou mais das seguintes condições⁴²:

- Intolerância ou falta de eficácia com ferro oral;
- Anemia grave com compromisso das atividades da vida diária;
- Má absorção intestinal (gastrectomia; bypass duodenal; doença inflamatória do intestino; doença celíaca);
- Perdas hemáticas excedendo o aporte de ferro;
- Insuficiência renal crónica (com ou sem tratamento com agentes estimulantes da eritropoiese);
- Anemia secundária à quimioterapia sob tratamento com agentes estimulantes da eritropoiese;
- Pré e pós-operatório de doentes anémicos com necessidade de rápida correção de ferropenia para evitar ou diminuir a necessidade de transfusão sanguínea;
- Gravidez a partir do 2º trimestre (em caso de intolerância ou ineficácia do ferro oral);
- Pós-parto se concentração de hemoglobina for ≥ 7 e ≤ 9 g/dl.

O tratamento com ferro i.v. deverá ser efetuado em unidades com pessoal treinado e material disponível para reversão rápida de uma reação alérgica.

As preparações parentéricas de ferro não devem ser administradas concomitantemente com preparações orais de ferro, uma vez que a capacidade de absorção oral do ferro fica reduzida.

Portanto, a terapêutica oral com ferro deve ser iniciada, pelo menos, 5 dias após a última injeção de ferro i.v.

Nos medicamentos intravenosos cuja dose total é calculada segundo a fórmula de Ganzoni, a dose total de ferro (mg) a administrar é igual ao Peso (Kg) x Hemoglobina pretendida (Hb alvo-Hb atual) (g/dl) x 2,4 + ferro para reservas*.

*Para peso corporal > 35Kg, reservas \pm 500mg; Peso \leq 66Kg: arredondar 100mg para baixo; Peso > 66Kg: arredondar 100mg para cima.

A escolha das diferentes fórmulas para administração intravenosa existentes no mercado (óxido ferro sacarosado, carboximaltose férrica, ferro dextrano e ferro III isomaltosido 1000) deve ser feita caso a caso. No entanto a carboximaltose férrica apresenta algumas vantagens nomeadamente a menor duração da infusão, a ausência de necessidade de dose teste, a maior rapidez de ação e a ausência de reações anafiláticas reportadas^{43,44,45}. Apesar do custo ser superior, o relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar do Infarmed⁴⁶, conclui que a carboximaltose férrica tem valor terapêutico acrescido pela maior eficácia, segurança e conveniência (maior facilidade de administração que o medicamento comparador) e que de acordo com o estudo de avaliação económica, a sua utilização é dominante nas indicações clínicas consideradas nas análises apresentadas.

Os efeitos laterais mais frequentemente associados à terapêutica com ferro i.v são a hipotensão, urticária, artralgias, mialgias, febre, cefaleias e sabor metálico.⁴⁷

O doente deve ser observado para identificar possíveis efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada injeção de ferro endovenoso.

As contraindicações para ferro intravenoso são: presença infeção ativa, primeiro trimestre de gravidez e hipersensibilidade⁴⁷.



Bibliografia

- 1- World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. Geneva 2008.
- 2- Cândida Fonseca, António Robalo Nunes, Filipa Marques, José Cortez, Brilhante D. Estudo Epidemiológico para Determinação da Prevalência da Anemia e do Défice de Ferro na População Portuguesa - Estudo Empire. In: Portugal A-AWG, editor. 20º Congresso Nacional de Medicina Interna; Funchal, Madeira 2014.
- 3- Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-94). National Center for Health Statistics. Centers for Disease Control and Prevention.
- 4- Guidelines and Protocols Advisory Committee. Iron Deficiency - Investigation and Management.
- 5- Pedro Norton, Prevalência de anemia em trabalhadores universitários - impacto no absentismo – Estudo Pátria. In: Portugal Anemia Working Group 2014. Lisboa Portugal.
- 6- Christopher J.L. Murray, D.Phil., Alan D. Lopez. Measuring the Global Burden of Disease. N Engl J Med 2013;369:448-57.
- 7- Christopher J.L. Murray, D.Phil., Alan D. Lopez. Measuring the Global Burden of Disease. N Engl J Med 2013;369:448-57.
- 8- Smith AG. Prescribing iron. Prescribers' J 1997;37:82-7.
- 9- Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Guideline Summary NGC-8261. Pediatrics 2010 Nov;126. Illinois. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (APP). 2010.
- 10- U.S. Preventive Services Task Force. Recommendation Statement. Screening for Iron Deficiency Anemia--Including Iron Supplementation for Children and Pregnant Women. Rockville. USPSTF, Agency for Healthcare Research and Quality. Publication No. AHRQ 06-0589. 2006
- 11- Stefan D. Ankel et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. N Engl J Med 2009; 361: 2436-48.
- 12- Rodolfo D. Cançado et al. Iron replacement options: oral and intravenous formulations. Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine 2012; Vol 12: 103-114.
- 13- Mansvelt EPG. Iron deficiency (ID) and iron deficiency anemia (IDA). PNT.2009; 13(1): 29-30.
- 14- Lares-Asseff I, Perez MG, Lopez MC et al. Dose-effect of the administration of ferrous fumarate in aged persons with iron deficiency. Rev Gastroenterol Mex 1999;64: 159-66.



- 15- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed.
- 16- S. Pavord, B. Myers, S. Allard, et al. UK guidelines on the management of deficiency in pregnancy 2011. Disponível em [http://www.bcshguidelines.com/documents/UK Guidelines iron deficiency in pregnancy .pdf](http://www.bcshguidelines.com/documents/UK_Guidelines_iron_deficiency_in_pregnancy.pdf)
- 17- Hallberg L, Brune M, Rossander-Hulthen R. Is there a physiological role of vitamin C. in iron absorption? Ann N Y Acad Sci 1987;498:324-32.
- 18- Cook JD. Iron deficiency anemia. In: Brain MC, Carbone PP, eds. Current therapy in hematologyoncology. 3d ed. St. Louis: Mosby, 1988:9–11.
- 19- National Institute of Health dietary supplement fact sheet on iron updated 2007 Aug 24.
- 20- Iron Deficiency - Investigation and Management. Guidelines and Protocols Advisory Committee. British Columbia Medical Association 2010.
- 21- World Health Organization, United Nations Children's Fund, United Nations University. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, and Control: A guide for programme managers 2001.
- 22- Burckhardt-Herold, S., Klotz, J., Funk, F., Buchi R., Petrig-Schaffland, J., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex and Commonly used Drugs. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 360-369.
- 23- Geisser, P. In vitro Studies on Interactions of Iron Salts and Complexes with Food-Things and Medicaments. Drug Research 1990; Vol. 57(6A): 439-452.
- 24- Geisser, P. Safety and Efficacy of Iron (III)-hydroxide Polymaltose Complex/A review of over 25 Years Experience. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 439-452.
- 25- Brune M et al. Iron absorption from bread in humans: Inhibiting effects of cereal fiber, phytate and inositol phosphates with different numbers of phosphate groups. Journal of Nutrition, 1992, 122:442-449.
- 26- Swain RA, Kaplan B, Montgomery E. Iron deficiency anemia: when is parenteral therapy warranted? Postgrad Med. 1996;100:181–93.
- 27- Gabrielli GB, De Sandre G. Excessive tea consumption can inhibit the efficacy of oral iron treatment in iron-deficiency anemia. Haematologica. 1995;80:518–20.
- 28- Harrison's Principles of Internal Medicine. Seventeenth Edition. McGrawHill.
- 29- David R. Little Ambulatory Management of Common Forms of Anemia. Am Fam Physician. 1999 Mar 15;59(6):1598-1604.
- 30- Ernest Beutler, A. Victor Hoffbrand, James D. Cook. Iron deficiency and overload. Hematology 2003.
- 31- Comparison of oral iron supplements. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. [homepage on the internet] 2008 [cited 2010 May 19];24:24081. Available from: Therapeutic Research Center.
- 32- Murphy PT, Hutchinson RM. Identification and treatment of anaemia in older patients. Drugs Aging 1994;4: 113-27.



- 33- Walker SE, Paton TW, Cowan DH et al. Bioavailability of iron in oral ferrous sulfate preparations in healthy volunteers. *Can Med Assoc J* 1989;141:543-7.
- 34- S. Miret, R.J. Simpson, and A.T. McKie, "Physiology and molecular biology of dietary iron absorption". *Annual Review of Nutrition*, vol 23, pp.283-301, 2003.
- 35- Carlo Brugnara, John Adamson, Michael Auerbach, Robert Kane, Lain Macdougall, Alan Mast. Iron Deficiency: What Are the Future Trends in Diagnostics and Therapeutics? *Clinical Chemistry* 2013; 59: 740–745.
- 36- *Prontuário Terapêutico Infarmed*. 2014.
- 37- Susan FC. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Current Opinion in Gastroenterology* 2009, 25:122–128.
- 38- Department of Human Nutrition, Foods and Exercise, Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, Virginia, USA. 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. 2009.
- 39- Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2000;46: (iv)1-5.
- 40- Christian Breymann et al. Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy and postpartum. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2012; 135-142.
- 41- Andrew F Goddard, Martin W James, Alistair S McIntyre, Brian B Scott. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia *Gut* 2011;60:1309-1316.
- 42- Norma nº 30/2013/DGS: Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropenia no Adulto.
- 43- Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anaemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:67-73.
- 44- Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, et al. A novel intravenous iron formulation for the treatment of anaemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERRINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1182-92.
- 45- Urato, Adam C. Intravenous Ferric Carboxymaltose Compared With Oral Iron in the Treatment of Postpartum Anemia: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*. 112(3):703, September 2008.
- 46- Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar. DCI Carboximaltose férrica. *Infarmed*. M-APH-003/5.
- 47- Michael Auerbach and Harold Ballard. Clinical Use of Intravenous Iron: Administration, Efficacy, and Safety. *Hematology* 2010; 338-47.