

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

Resumo

A anemia por deficiência de ferro representa um problema nutricional importante em termos de saúde coletiva, afetando, principalmente, crianças e mulheres no ciclo reprodutivo. A deficiência de ferro é progressiva e pode levar à redução do estoque de ferro a ponto de a quantidade de hemoglobina presente no sangue ficar anormalmente baixa. Existem três causas que provocam a anemia: fatores fisiológicos (gravidez, lactação); fatores nutricionais; e fatores patológicos (vermes e outras doenças que alteram a absorção de ferro). Após detecção da doença por avaliação médica e exames de sangue, o tratamento da anemia consiste em orientação nutricional e administração por via oral (pela boca) ou parenteral (injetável) de compostos com ferro e, eventualmente, transfusão de hemácias. A melhor via para a reposição de ferro é a oral, sendo a maneira mais eficaz no tratamento da maioria dos pacientes com anemia por deficiência de ferro. Portanto, esta Edição aborda os medicamentos da classe de composto de ferro para o tratamento da anemia por via oral. Para essa classe, de acordo com a literatura científica, não há superioridade em termos de eficácia para normalização das taxas de hemoglobina, havendo, no entanto, grandes diferenças nos custos de tratamento. Essa diferença pode chegar até a 1329%.

A Doença

A anemia por deficiência de ferro acontece quando o estoque de ferro está baixo a ponto de a quantidade de hemoglobina (proteína presente nos glóbulos vermelhos, responsável pelo transporte de oxigênio para as células) ficar anormalmente baixa. Apesar de o estoque de ferro ser determinante para a anemia, há vários nutrientes que contribuem para a ocorrência desse tipo de anemia, como a deficiência de folatos (originários do ácido fólico), proteínas, vitamina B12 e cobre.¹

O ferro é um mineral essencial na maioria dos processos fisiológicos do organismo humano e tem um papel na produção de energia pelas células e no transporte de oxigênio dos gló-

bulos vermelhos para as mesmas. A quantidade elementar de ferro necessária para manter o equilíbrio celular em um adulto é de 3 g a 4 g (45 mg/kg de peso corporal). Desse total, de 1,5 g a 3,0 g de ferro (50 a 75%) encontram-se ligados à hemoglobina (presente nos glóbulos vermelhos) e têm como função principal a oxigenação dos tecidos; de 3 mg a 4 mg de ferro são encontrados no plasma; e o restante, de 600 mg a 1500 mg, são armazenados no fígado, no baço e na medula óssea.¹ De 20 mg a 30 mg de ferro são reciclados diariamente a partir dos glóbulos vermelhos velhos, que são removidos da circulação sanguínea pelos macrófagos (um tipo de glóbulo branco) e retornam à medula óssea, onde são armazenados para o processo de produção de novos glóbulos vermelhos.

O ferro é obtido pela dieta, seja sob a forma inorgânica (encontrada em vegetais e cereais) como orgânica (carnes, ovos e laticínios). Em uma dieta normal são encontrados de 13 mg a 18 mg de ferro, entretanto, apenas 1 mg a 2 mg serão absorvidos pelo intestino.^{1,2}

A deficiência de ferro ocorre quando a quantidade absorvida pela dieta não é capaz de suprir a necessidade do organismo ou a quantidade não é suficiente para repor a perda sanguínea adicional. Quando há redução da quantidade total de ferro no corpo, os estoques se esvaziam e há algum grau de deficiência nos tecidos celulares.^{1,2} Como os sinais e sintomas da carência de ferro são inespecíficos, a anemia deve ser identificada por exames laboratoriais. Os principais

sintomas são: fadiga generalizada, falta de apetite, palidez da pele e mucosas (parte interna do olho, gengivas, palma das mãos), menor disposição para atividades diárias³.

Quando a deficiência de ferro e a anemia são diagnosticadas, por exames laboratoriais e avaliação médica, uma das recomendações é aumentar a ingestão de ferro por meio da alimentação, uma alternativa que possui baixo custo e não produz efeitos colaterais. Estão presentes na dieta dois tipos de ferro: o ferro heme ou orgânico (presente em alimentos de origem animal) e o ferro não-heme ou inorgânico (encontrado em alimentos de origem vegetal). Via de regra, o ferro proveniente de alimentos de origem animal é melhor absorvido quando comparado ao de origem vegetal.⁴

A anemia ferropriva, ou anemia por deficiência de ferro, é a alteração hematológica mais comum. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2001, essa doença acometeu de 30% a 48% da população mundial, sendo, portanto, um grave problema de saúde pública, particularmente nos países em desenvolvimento.^{1,6} No Brasil, uma revisão de estudos de prevalência de anemia publicados entre janeiro de 1996 e janeiro de 2007 concluiu que existe uma alta prevalência de anemia em crianças (mediana de 53%), principalmente nas menores de dois anos. No entanto, os trabalhos foram realizados em creches, visitas domiciliares e Unidades Básicas de Saúde, indicando a necessidade de pesquisas com amostras de base populacional.⁷

Tratamento

O tratamento da anemia por deficiência de ferro consiste em orientação nutricional e administração por via oral (pela boca) ou parenteral (injetável) de compostos com ferro e, eventualmente, transfusão de hemácias. A investigação da causa é fundamental para o tratamento desse tipo de anemia, uma vez que a falta de avaliação

As causas da deficiência de ferro podem ser classificadas em três grupos:

- 1) Fatores fisiológicos:** quando há aumento da necessidade de ferro, como nos casos de gestação, parto e pós-parto;
- 2) Fatores nutricionais:** devido à falta de dieta balanceada (pobre em ferro, vitamina B12 e ácido fólico) e uso de medicamentos que diminuem a absorção do ferro da dieta;
- 3) Fatores patológicos:** ocasionada pela perda de ferro em sangramentos por parasitose (doença causada por vermes), devido à doação de sangue e por conta de alguns procedimentos cirúrgicos (por exemplo: hemodiálise) e devido à doença inflamatória do intestino (doença crônica que prejudica a absorção de ferro pelo intestino).²

pode mascarar uma outra doença. A identificação e solução da causa da anemia, associadas à reposição do ferro, na dose e no tempo adequados, resultam na sua correção e, consequentemente, na confirmação do diagnóstico.⁸

A melhor via para a reposição de ferro é a oral, e a dose terapêutica recomendada varia de acordo com a idade e conforme a condição da pessoa, por exemplo, se é gestante ou lactante a necessidade de ferro será diferente.⁸ Segundo a OMS, para um adulto, a dosagem recomendada é de 120 mg de ferro/dia durante 3 meses. Para crianças a dose é de 3mg/kg/dia, não podendo ser superior a 60mg/dia⁶. Dentre as opções de compostos de ferro estão disponíveis sais ferrosos (sulfato ferroso, fumarato ferroso e gluconato ferroso), sais aminoquelados (bisglicinato, trisglicinato férrico e glicina-sulfato ferroso) e a ferripolimaltose.⁸

A reposição com ferro por via oral é eficaz no tratamento da maioria dos pacientes com anemia ferropriva. Entretanto, em algumas situações específicas, nas quais a terapia por via oral é insuficiente para normalizar a hemoglobina ou restabelecer os depósitos normais de ferro, a administração de ferro por via parenteral é uma alternativa a ser considerada.⁹ Sendo assim, foram escolhidos, para análise neste Boletim, os medicamentos usados

para terapia de reposição de ferro por via oral. Nem todas essas substâncias citadas anteriormente estão disponíveis no mercado brasileiro, mas foram encontrados medicamentos (registrados e vendidos no Brasil em 2012) à base de sulfato ferroso, ferripolimaltose e ferro aminoácido quelato.

No levantamento de evidências científicas, foram encontrados estudos clínicos que avaliam a eficácia e a segurança da reposição de ferro em populações específicas, tais como crianças (inclusive brasileiras¹⁰), gestantes, pessoas em tratamento com antirretroviral, doentes renais crônicos em diálise, dentre outros pacientes específicos. No entanto, para pessoas anêmicas, devido a fatores nutricionais (sem doenças específicas ou com fatores fisiológicos associados), a evidência científica foi considerada insuficiente para avaliar o uso de ferro por via oral para alcançar os níveis normais de hemoglobina em adultos anêmicos. Ainda assim, cabe destacar algumas evidências que serão apresentadas a seguir.

Ferripolimaltose x Sulfato Ferroso

Segundo o estudo conduzido por Jacob e colaboradores¹¹, foram examinados pacientes doadores de sangue que desenvolveram anemia por deficiência de ferro, randomizados em três grupos: Grupo 1 – tratados com

Fontes de Ferro Heme



Fontes de Ferro Não-Heme



sulfato ferroso 60mg 2 vezes ao dia (n=51), Grupo 2 – tratados com ferripolimaltose 100mg diários (n=53) e Grupo 3 – ferripolimaltose 100mg 2 vezes ao dia (n=55). Como resultado, observaram que 80% dos pacientes dos grupos 1 e 3 alcançaram os níveis normais de hemoglobina em até 12 semanas (3 meses), enquanto esse valor foi de 50% para os pacientes do Grupo 2. Em relação à reposição dos estoques de ferro, o sulfato ferroso demonstrou superioridade em relação à ferripolimaltose. Por outro lado, 10 pacientes (20%) do grupo tratado com sulfato ferroso interromperam o tratamento devido às reações adversas (vômito e náuseas), o que não ocorreu com os pacientes tratados com ferripolimaltose. Entretanto, o estudo é de pequeno porte e seria necessário avaliar um número de pacientes maior para tornar o resultado mais robusto.

Em uma revisão sistemática com metanálise¹², a partir de 6 estudos clínicos que compararam os efeitos de sulfato ferroso (n=238) versus ferripolimaltose (n=319), demonstrou-

se que os medicamentos possuem eficácia semelhante em relação ao aumento da concentração de hemoglobina no sangue no período de 8 a 13 semanas de tratamento. Por outro lado, foram observadas diferenças na ocorrência de reações adversas, sendo mais presentes nos grupos tratados com sulfato ferroso.¹²

Diante do levantamento científico, conclui-se que não existem evidências fortes que comprovem superioridade entre os medicamentos usados por via oral para reposição de ferro em pacientes adultos com anemia ferropriva, considerando a normalização da taxa de hemoglobina como resultado esperado da terapia.

Consulte seu médico e sempre confira os preços dos medicamentos no site da Anvisa.

Acesse: <http://anvisa.gov.br>>Regulação de Mercado>Listas de Preços de Medicamentos> Preços de Medicamentos
(Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor)

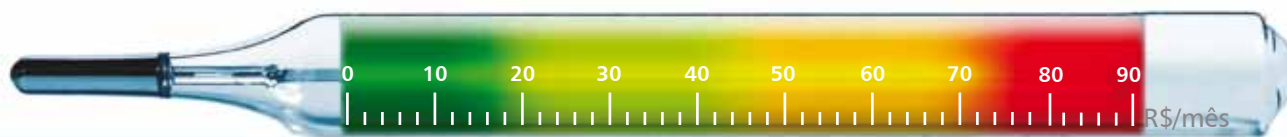
Você Sabia? ^{3,4,5}

Leite e ovo, apesar de conterem ferro na sua composição, não são fontes importantes de ferro. Enquanto em 100g de fígado de frango são encontrados 9,6g de ferro, e em 100g de fígado de boi, 5,8g de ferro, em 100g de ovo de galinha (o que equivale a dois ovos) há 1,4g de ferro e em 100ml de leite há cerca de 3,0g de ferro. Entretanto, são encontradas opções de leite enriquecidas com ferro.

O ferro de origem animal é melhor aproveitado pelo organismo e são melhores fontes de ferro as carnes vermelhas, principalmente fígado, rim e coração, além de carnes de aves e peixes. A presença de vitamina C, encontrada em frutas cítricas, tais como laranja e limão, e o consumo de carnes durante uma mesma refeição melhoram a absorção de ferro.

Existem alguns alimentos que podem inibir a absorção de ferro, entre eles: café, chá mate e cereais integrais.

Custos de tratamento mensal



R\$ 5,65 HEMATOFER (SULFATO FERROSO) Apresentação: 40 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 50 PMC: R\$ 3,14	R\$ 8,29 ANEMIFER (SULFATO FERROSO) Apresentação: 60 MG DRG CT FR PLAS OPC CT X 50 PMC: R\$ 6,91	R\$ 12,19 LOMFER (SULFATO FERROSO) Apresentação: 60 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 50 PMC: R\$ 10,16	R\$ 22,46 FERRONIL (SULFATO FERROSO) Apresentação: 40 MG COM REV CT BL AL PVDC INC X 50 PMC: R\$ 12,48	R\$ 23,36 VITAFER (SULFATO FERROSO) Apresentação: 109 MG COM REV CT FR VD AMB X 50 PMC: R\$ 12,98	R\$ 31,75 ANEMIFER (SULFATO FERROSO) Apresentação: 10 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML PMC: R\$ 8,82	R\$ 34,16 LOMFER (SULFATO FERROSO) Apresentação: 10 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML PMC: R\$ 9,49	R\$ 35,52 ENDOFER (FERRIPOLIMALTOSE) Apresentação: 100 MG COM MAST CT STR X 20 PMC: R\$ 23,68	R\$ 36,72 LOMFER (SULFATO FERROSO) Apresentação: 25 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 30 ML PMC: R\$ 7,65	R\$ 36,96 ANEMIFER (SULFATO FERROSO) Apresentação: 25 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 30 ML PMC: R\$ 7,70	R\$ 42,63 ULTRAFAER (FERRIPOLIMALTOSE) Apresentação: 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 PMC: R\$ 42,63	R\$ 42,68 NORIPURUM (FERRIPOLIMALTOSE) Apresentação: 100 MG COM MAST CT BL AL/AL X 30 PMC: R\$ 42,68	R\$ 48,38 ENDOFER (FERRIPOLIMALTOSE) Apresentação: 500 MG COM MAST CT BL AL PVDC INC X 30 PMC: R\$ 51,64
R\$ 51,64 FELATO (FERRO AMINOACIDO QUELATO) Apresentação: 100 MG COM MAST CT BL AL PVDC INC X 30 PMC: R\$ 51,64	R\$ 52,65 NEUTROFER (FERRO AMINOACIDO QUELATO) Apresentação: 100 MG COM MAST CT FR PLAS OPC X 30 PMC: R\$ 52,65	R\$ 52,66 FELATO (FERRO AMINOACIDO QUELATO) Apresentação: 250 MG COM MAST CT BL AL PVDC INC X 30 PMC: R\$ 26,33	R\$ 56,30 ENDOFER (FERRIPOLIMALTOSE) Apresentação: 10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 100 ML CP MED PMC: R\$ 15,64	R\$ 60,52 ULTRAFAER (FERRIPOLIMALTOSE) Apresentação: 10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 100 ML + CP MED PMC: R\$ 16,81	R\$ 61,17 NORIPURUM XAROPE (FERRIPOLIMALTOSE) Apresentação: 10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 100 ML + CP MED PMC: R\$ 16,81	R\$ 64,39 NORIPURUM SOLUÇÃO ORAL (FERRIPOLIMALTOSE) Apresentação: 10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 100 ML + CP MED PMC: R\$ 16,81	R\$ 67,63 ULTRAFAER (FERRIPOLIMALTOSE) Apresentação: 10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 100 ML + CP MED PMC: R\$ 16,81	R\$ 70,50 FELATO (FERRO AMINOACIDO QUELATO) Apresentação: 300 MG COM REV CT BL AL PVC INC X 30 PMC: R\$ 35,25	R\$ 70,76 NEUTROFER (FERRO AMINOACIDO QUELATO) Apresentação: 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 PMC: R\$ 35,38	R\$ 80,76 NEUTROFER (FERRO AMINOACIDO QUELATO) Apresentação: 30 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 PMC: R\$ 20,19	R\$ 87,07 FELATO (FERRO AMINOACIDO QUELATO) Apresentação: 250 MG/ML SUS OR CT FR PET AMB X 30 ML + CGT PMC: R\$ 36,28	R\$ 88,49 NEUTROFER (FERRO AMINOACIDO QUELATO) Apresentação: 50 MG/ML SUS OR CT FR PLAS OPC GOT X 30 ML PMC: R\$ 36,87

PERCENTUAIS DE DIFERENÇA DOS CUSTOS DE TRATAMENTO

- Ferripolimaltose x Ferripolimaltose (Endofer x Ultrafer): 40%
- Ferro Aminoácido Quelato x Ferro Aminoácido Quelato (Felato x Neutrofer): 56%
- Sulfato Ferroso x Ferripolimaltose (Anemifer x Noripurum): 93%
- Sulfato Ferroso x Ferro Aminoácido Quelato (Lomfer x Neutrofer): 141%
- Sulfato Ferroso x Sulfato Ferroso (Hematofer x Vitafer): 313%



Custos de Tratamento

Conforme discutido neste Boletim, não há evidências de superioridade quanto à eficácia entre os medicamentos usados por via oral para reposição de ferro em pacientes adultos com anemia ferropriva. Contudo, observa-se que os preços dos medicamentos comercializados atualmente no Brasil com as substâncias ferripolimaltose, sulfato ferroso e ferro aminoácido quelato variam bastante, o que implica em custos de tratamento diferentes.

Por exemplo, para a substância sulfato ferroso, na forma farmacêutica de comprimido, existe uma diferença de 313% entre o medicamento mais barato (HEMATOFER) e o mais caro (VITAFER). Para a substância ferro aminoácido quelato, essa diferença chega a 56% entre o medicamento mais barato, o FELATO, e o mais caro, NEUTROFER, ambos na forma farmacêutica de comprimido.

Destaca-se que a diferença entre os custos de tratamento pode chegar a 1329% quando se compara o medicamento mais

barato, o HEMATOFER (sulfato ferroso em comprimido) e o mais caro, o NEUTROFER (ferro aminoácido quelato em comprimido).

Cabe ressaltar que para efeitos do cálculo do custo de tratamento foram considerados custos de tratamento mensais com os seguintes parâmetros: a dose de 120 mg/dia de ferro elementar durante três meses de tratamento, conforme recomendado pela OMS⁶; e Preços Máximos de Venda ao Consumidor dos medicamentos analisados, com alíquota de 18% de ICMS.

Referências Bibliográficas e cartas

As referências bibliográficas referentes a este Boletim podem ser encontradas no site <http://anvisa.gov.br>>>Regulação Econômica>>Boletim Saúde e Economia>> Anemia por Deficiência de Ferro.

Saúde & Economia

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Nurem - Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação
Gerae - Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias

SIA Trecho 5, Área Especial 57, CEP 71.205-050, Brasília/DF
saude.economia@anvisa.gov.br

Texto e pesquisa: Symone Oliveira Lima e Telma Rodrigues Caldeira. Revisão do texto: Gabrielle Cunha Barbosa Cavalcanti e C. Troncoso, Giselle Silva Pereira Calais, Gustavo Cunha Garcia e Misani Akiko Kanamota Ronchini. Coordenação: Symone Oliveira Lima

Referências bibliográficas

1. CANCADO, Rodolfo D.; CHIATTONE, Carlos S.. Anemia ferropênica no adulto: causas, diagnóstico e tratamento. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, n. 3, 2010. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000300011&lng=pt&nrm=iso. Acesso em 04 dez. 2012.
2. GROTO, Helena Z. W.. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, 2010. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000800003&lng=pt&nrm=iso. Acesso em 05 dez. 2012.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição. **Por que o Ferro é tão importante?** Disponível em: http://nutricao.saude.gov.br/ferro_info_publico.php. Acessos em 26 abr 2013.
4. BORTOLINI, Gisele A.; FISBERG, Mauro. Orientação nutricional do paciente com deficiência de ferro. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, 2010. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000800020&lng=en&nrm=iso. Acesso em 29 abr 2013.
5. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (taco). Disponível em: www.unicamp.br/nepa/taco. Acesso em 29 mai 2013.
6. WHO. **Iron deficiency anaemia: assessment prevention and control: a guide for program managers**. 1 ed. Geneva: WHO; 2001.
7. JORDAO, Regina Esteves; BERNARDI, Júlia Laura D.; BARROS FILHO, Antônio de Azevedo. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo, v. 27, n. 1, Mar. 2009. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822009000100014&lng=en&nrm=iso. Acesso em 05 dez.
8. CANCADO, Rodolfo D.; LOBO, Clarisse; FRIEDRICH, João Ricardo. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via oral. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, 2010. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000800021&lng=pt&nrm=iso. Acesso em 05 dez. 2012.
9. CANCADO, Rodolfo D.; LOBO, Clarisse; FRIEDRICH, João Ricardo. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, 2010. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000800022&lng=pt&nrm=iso. Acesso em 05 dez. 2012.
10. SANTOS, Marize Melo dos; NOGUEIRA, Nadir do Nascimento; DINIZ, Alcides da Silva. Effectiveness of different iron supplementation strategies on hemoglobin and ferritin levels among schoolchildren in Teresina, Piauí State, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 7, Jul 2007. Disponível em: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000700005&lng=en&nrm=iso. Acesso em 29 Abr. 2013.
11. JACOBS, Peter; FRANSMAN, Debbie; COGHLAN, Patcirk. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. **J Clin Apher.** V 8, N 2, p. 89–95, 1993.
12. TOBLLI, Jorge E.; BRIGNOLLI, Reto. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. **Arzneimittelforschung**. v.57, n. 6A, pp. 431-8, 2007