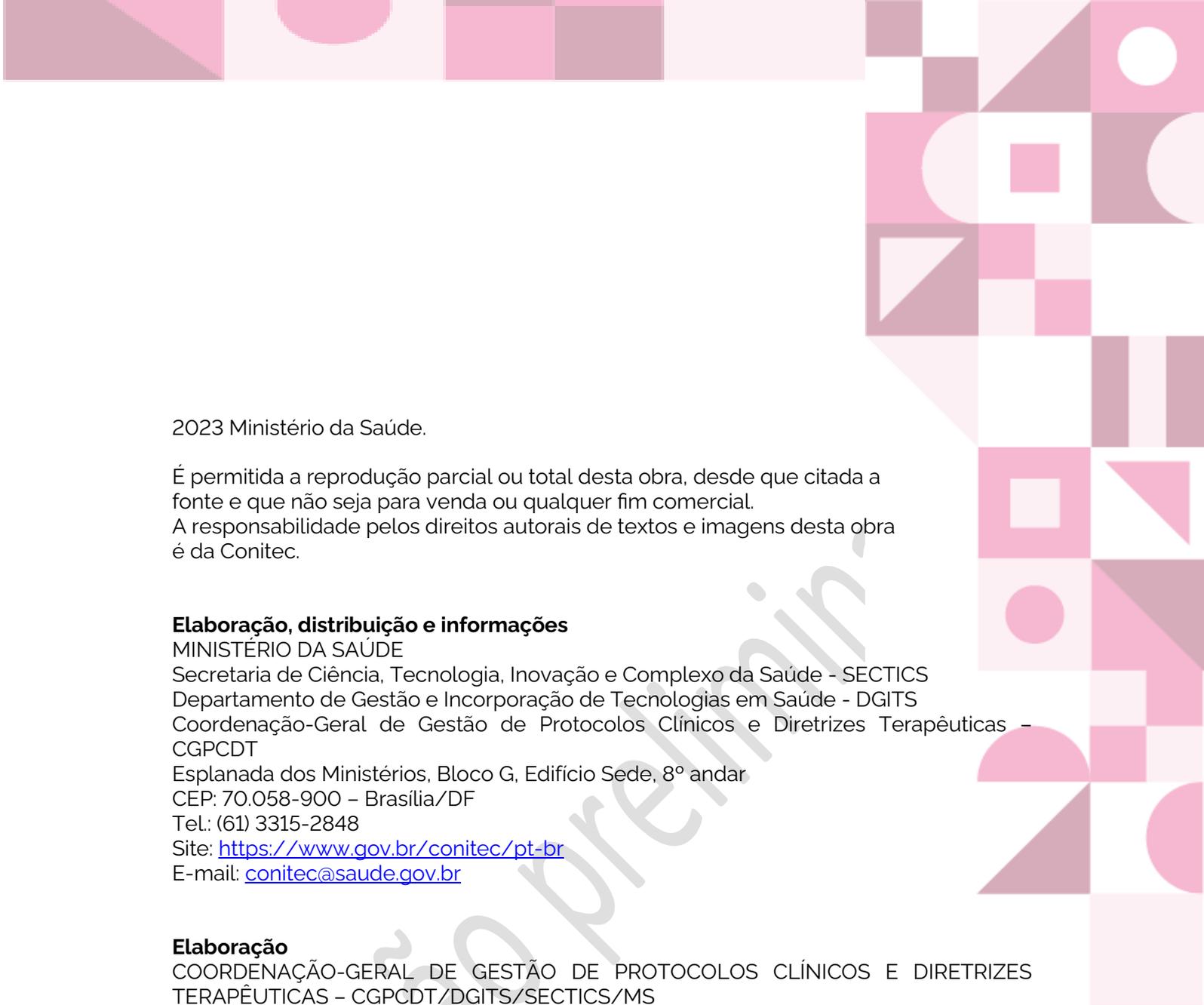


Brasília, DF | Agosto de 2023

Relatório de Recomendação

PROTÓCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Anemia por Deficiência de Ferro



2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) - e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a elas relacionados. A decisão pode ser precedida de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Anemia por Deficiência de Ferro é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Esta atualização apresenta informações sobre o uso de ferripolimaltose, incorporada ao SUS para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso, por meio da Portaria SECTICS/MS nº 17, de 10 de maio de 2023, e de carboximaltose férrica, incorporada ao SUS para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contra-indicação aos sais de ferro, por meio da Portaria SECTICS/MS nº 20, de 10 de maio de 2023.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

Deliberação inicial

Os membros da Comitê de PCDT presentes na 121ª Reunião da Conitec, realizada no dia 01 de agosto de 2023, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

1. INTRODUÇÃO

A anemia por deficiência de ferro (ADF) é a anemia mais comum em todas as faixas etárias, devendo ser considerada como uma doença e não apenas como um sinal ¹. É um agravante para a saúde e para o desenvolvimento de todos os portadores, pois está associada a pior qualidade de vida e pior prognóstico para doenças em geral ²⁻⁴.

No mundo, a ADF é considerada a carência nutricional de maior magnitude, destacando-se a elevada prevalência em todos os segmentos sociais, acometendo principalmente crianças menores de dois anos de idade e gestantes ^{5,6}. No Brasil, a anemia por deficiência de ferro é considerada um grave problema de saúde pública devido às altas prevalências e da estreita relação com o desenvolvimento das crianças. Dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde mostram que, no Brasil, a prevalência entre menores de cinco anos é de 20,9%, sendo 24,1% em crianças menores de dois anos ⁷. Estudos realizados no País apontam que a mediana da prevalência de anemia em crianças menores de cinco anos é de 50%, chegando a 52% naquelas que frequentavam escolas/creches e 60,2% nas que frequentavam Unidades Básicas de Saúde ⁸.

A anemia é definida por valores de hemoglobina (Hb) no sangue abaixo dos limites de normalidade para idade e gênero ⁹. A sua principal causa é a deficiência de ferro, que acomete 20 a 30% da população mundial, sendo a alteração hematológica mais frequente ^{10,11}. A ADF, por sua vez, é decorrente da diminuição do número de hemácias ou da concentração da Hb circulante, menor capacidade de transporte de oxigênio e diminuição da oxigenação tecidual ²⁻⁴. Estudos epidemiológicos mostram que a definição correta e a terapia específica diminuem consideravelmente a morbidade e a mortalidade a ela relacionadas ¹.

A deficiência de ferro, sobretudo quando em conjunto com ADF, causa impacto negativo nas diferentes fases da vida. As principais complicações maternas associadas à deficiência de ferro são trabalho de parto prematuro, pré-eclâmpsia, abortamento espontâneo, disfunção cognitiva, redução do desempenho físico, instabilidade emocional, depressão no puerpério, insuficiência cardíaca e óbito ¹²⁻¹⁵.

No feto, ocorrem repercussões graves, como retardo de crescimento ou óbito intrauterino, podendo predispor à prematuridade e ao baixo peso ao nascer. Nas crianças, podem ocorrer infecções frequentes, irritabilidade, apatia, anorexia, falta de atenção, dificuldades de aprendizagem e baixo rendimento cognitivo/intelectual, por atraso do desenvolvimento neurológico e psicomotor fetal, cujo comprometimento pode ser irreversível ^{12,16-18}. No adulto, a presença de anemia é fator de risco isolado para outras comorbidades e para o aumento de complicações cirúrgicas proporcionais ao grau de anemia, independentemente de transfusões ou administração de ferro parenteral antes do procedimento ¹⁹. No idoso, a presença de anemia causa mais hospitalizações, declínio cognitivo, quedas e fraturas.

A presença de deficiência de ferro e ADF está associada a vários outros sinais e sintomas como cansaço, cefaleia, irritabilidade, lentidão de raciocínio, dificuldade de concentração, sonolência, tontura, queda de cabelo, unhas fracas e quebradiças, alotriofagia (desejo de comer gelo, argila, macarrão cru, entre outros, também conhecido por PICA), menor rendimento laboral, menor tolerância às atividades físicas, taquicardia, sopro sistólico de ejeção, edema, dispneia e ortopneia ^{2,11,19-23}.

Em geral, frequências mais elevadas de deficiência de ferro são observadas em crianças e mulheres de países em desenvolvimento, sobretudo naqueles com condições socioeconômicas mais desfavoráveis. Os grupos populacionais com maior risco de desenvolverem deficiência de ferro são as crianças nascidas de mães com deficiência de ferro ou com ADF, mulheres com múltiplas gestações, doadoras de sangue e mulheres em dietas vegetarianas ^{10,11,24}.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou dados de 93 países entre 1993 e 2005, constatando que 24,8% das pessoas apresentavam o diagnóstico de anemia, principalmente em populações africanas e asiáticas. Essa prevalência difere de acordo com a idade, sendo de 47,4% em pré-escolares e de 23,9% em idosos. No estudo, a prevalência observada de anemia no Brasil foi de intensidade moderada (20% a 39,9%) para gestantes e grave ($\geq 40\%$) para pré-escolares ¹⁰.

Embora a carência de ferro seja a causa mais comum de anemia em todas as idades, a ADF é mais prevalente em crianças menores de 7 anos, mulheres em idade fértil e grávidas ²⁵. Na gestante adolescente, as consequências podem ser devastadoras tanto para a mãe quanto para o recém-nato, pois, além de aumentar a mortalidade materna (cerca de 40% dos casos) ^{8, 14-17}, o leite das mães não fornece o ferro necessário ^{9,12,14,15}.

A capacidade absorptiva de ferro pelo organismo é limitada pela ação da hepcidina ²⁶, que é um hormônio hepático envolvido na homeostase do ferro

corpóreo. A expressão da hepcidina aumenta em resposta a altas concentrações de ferro tecidual ou circulante, assim como nas pessoas com inflamações ou infecções sistêmicas. Desta forma, há redução da absorção intestinal de ferro e retenção pelos macrófagos, limitando sua disponibilidade para a eritropoiese. Doses frequentes ou elevadas de ferro mantêm a hepcidina elevada e o afluxo celular do metal diminuído, tornando o tratamento conservador demorado e com mais efeitos adversos pelo seu acúmulo no trato gastrointestinal TGI, o principal motivo da baixa adesão ao tratamento. Em contrapartida, a produção da hepcidina é inibida pela expansão da eritropoiese, pela deficiência de ferro e pela hipóxia tecidual^{3,26}. O ferro é o elemento essencial na maioria dos processos fisiológicos e funções metabólicas do organismo humano²⁻⁴.

Assim, a deficiência de ferro resulta do desequilíbrio entre a absorção e as perdas de ferro, devido a fatores fisiológicos, nutricionais e patológicos^{11,20-22,27-32}.

Fisiológicos

- Gestação, parto e puerpério;
- Em lactentes e crianças pequenas, devido à velocidade de crescimento, e na adolescência, as meninas são mais susceptíveis devido à perda menstrual.

Nutricionais

- Dieta com baixa disponibilidade de ferro heme;
- Uso abusivo de bebidas alcoólicas;
- Em idosos, dieta inadequada com ingesta reduzida de alimentos ricos em ferro heme ou ingesta reduzida de uma dieta variada por questões ligadas ao autocuidado deficiente ou a problemas de mastigação (relacionados à idade);
- Uso contínuo de antiácidos e inibidores de bomba de prótons;
- Ingesta de fitatos, fosfatos, oxalatos e tanino concomitante aos alimentos ricos em ferro;
- Crianças com dieta láctea à base de leite de vaca, com baixa biodisponibilidade de ferro³⁷.

Patológicos

- Sangramento em geral;

- Sangramento uterino anormal (menorragia);
- Sangramento do TGI em homens e mulheres pós-menopausa e na fase reprodutiva (esta última com menor frequência);
- Sangramento pelo trato respiratório ou urinário;
- Parasitoses;
- Ingestão de ácido acetilsalicílico, anti-inflamatório não-esteroidal ou anticoagulante;
- Doação de sangue;
- Gastrectomia, gastroplastia ou cirurgia bariátrica, mesmo com suplementação;
- Hemólise crônica;
- Insuficiência renal crônica com suplementação;
- Hemólise crônica;
- Insuficiência renal crônica.

Devido à importância da sua prevenção, diagnóstico e tratamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da ADF, contribuindo para a definição correta, terapia específica e redução da morbidade e mortalidade a ela relacionada. A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2. METODOLOGIA

A elaboração deste PCDT teve como base para sua estruturação o processo preconizado pelo Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da Organização Mundial da Saúde ³³ e pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde ³⁴. Este PCDT foi atualizado com base na metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) ³⁵, seguindo os passos descritos no *GIN-McMaster Guideline Development Checklist* ³⁶. O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto).

Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1 e nos relatórios de recomendação das tecnologias priorizadas para avaliação. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 2.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D50.0 - Anemia por deficiência de ferro secundária à perda de sangue (crônica);
- D50.8 - Outras anemias por deficiência de ferro.
- E61.1 Deficiência de ferro

Nota: Este Protocolo preconiza apenas o uso de sulfato ferroso para tratamento, profilático ou não, de pacientes com diagnóstico de deficiência de ferro (CID-10 E61.1).

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Diagnóstico Clínico

Além da idade, sexo, etnia e comorbidades, é imprescindível uma anamnese cuidadosa sobre perda de sangue, principalmente pelo trato gastrointestinal (TGI), duração da anemia, rapidez da instalação dos sintomas, história familiar, febre, sudorese, perda de peso, uso de medicamentos e história ocupacional. No exame físico, deve ser avaliada a presença de palidez cutânea, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalia, equimoses ou petéquias, úlceras cutâneas, deformidade óssea, entre outros. Em lactentes e crianças, deve-se investigar a alimentação, o tempo de aleitamento materno, o uso de fórmulas lácteas ou leite integral, a profilaxia com ferro e antecedentes perinatais. A anemia leve costuma ser assintomática em indivíduos que gozam de boa saúde, embora dispneia, palpitação

e sudorese aos esforços possam ocorrer. Os sintomas e sinais se intensificam à medida que a anemia agrava ^{2,3,20,31}.

A presença de sangramento (oculto ou não) no TGI deve ser investigada como causa de ADF, principalmente em mulheres pós-menopausa e nos homens ²⁵.

Quadro 1. Causas mais comuns de anemia por faixa etária.

Faixa etária	Causa mais comum de anemia	Causa mais comum da deficiência de ferro
Crianças menores de 7 anos	Deficiência de ferro	Crescimento acelerado Alimentação deficiente Sangramento oculto
Mulheres em idade reprodutiva	Deficiência de ferro	Sangramento uterino anormal Sangramento oculto do TGI (menos frequente)
Grávidas	Deficiência de ferro	Fatores fisiológicos da gestação
Mulheres pós-menopausa	Deficiência de ferro	Sangramento TGI
Homens	Deficiência de ferro	Sangramento TGI

Legenda: TGI: trato gastrointestinal

Fonte: Camaschella (2019); Camaschella (2015); Cançado (2010); Braga (2010); Fisberg e Lyra (2018); Milman (2006); Kassebaum et al (2014).

4.2. Diagnóstico Laboratorial

Geralmente a deficiência de ferro se desenvolve de maneira lenta e progressiva, podendo ser dividida em três estágios: depleção dos estoques de ferro, eritropoiese por deficiência de ferro e ADF (Quadro 2) ^{20,37-44}.

Quadro 2. Estágios e diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro.

Variável	Depleção dos estoques de ferro ^a	Eritropoiese deficiente em ferro ^b	Anemia por deficiência de ferro ^c
Nº de glóbulos vermelhos	Normal	Normal	Diminuído
Hb* (g/dL)	Normal	Normal	< 13 em homens; < 12 em mulheres; < 11 gestantes e crianças
Hipocromia/ microcitose anisocitose/ poiquilocitose	Não	Sim	Sim
VCM e HCM	Normais	Diminuídos	Diminuídos
RDW (%)	Normal	Aumentado	Aumentado
Contagem de reticulócitos	Normal	Normal/Diminuído	Diminuído em relação ao grau de anemia
Ferro medular	Ausente	Ausente	Ausente

Variável	Depleção dos estoques de ferro ^a	Eritropoiese deficiente em ferro ^b	Anemia por deficiência de ferro ^c
Ferro sérico	Normal	Diminuído	Diminuído
Capacidade total de ligação do ferro	Normal	Aumentada	Aumentada
Índice de saturação da transferrina**	Normal 20%-40%	Diminuído (< 20%)	Diminuído (< 20%)
Ferritina sérica (ng/mL)	Diminuída (< 30)	Diminuída (< 30)	Diminuída (< 30)
CHr/RetHe	Normal	Diminuído	Diminuído
% de hemácias hipocrômicas	Normal	Aumentado	Aumentado

Legenda: ^a As reservas de ferro estão diminuídas ou ausentes, mas ainda não há comprometimento da oferta de ferro à eritropoiese; ^b Há redução da oferta de ferro à eritropoiese, porém, não há redução dos valores de Hb; observa-se sinais de falha na hemoglobinação dos eritrócitos; ^c A menor oferta de ferro à medula óssea reduz a síntese e o conteúdo de Hb nos precursores eritrocitários; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; RDW: índice de anisocitose; CHr/RetHe: conteúdo de hemoglobina nos reticulócitos; *Hb= hemoglobina; **Índice de saturação da transferrina (%) = (ferro/capacidade total de ligação de ferro) x 100.

Fonte: Camaschella (2019); Cançado (2010); Cook (2005); Grotto (2010); Powers e Buchanan (2014).

O diagnóstico laboratorial de deficiência de ferro e ADF baseia-se na avaliação dos seguintes exames: hemograma completo, contagem de reticulócitos, análise da morfologia do sangue periférico, dosagem de ferritina e do índice de saturação da transferrina (Quadro 3) ^{20,27,38}.

Quadro 3. Diagnóstico diferencial entre deficiência de ferro e ADF.

Parâmetro	Deficiência de Ferro	Anemia* por Deficiência de Ferro
Hemoglobina (g/dL)	Normal	< 13 - em homens; < 12 - em mulheres; < 11 - gestantes e crianças
IST (%)	Normal	< 20
Ferritina (ng/mL)	< 30 **	< 30

Legenda: * anemia: hipocrômica e microcítica; IST: índice de saturação da transferrina. ** Valor proposto pelo último consenso da SBP¹⁹.

Fonte: Camaschella (2019); Cançado (2010); Cook (2005); Grotto (2010).

O diagnóstico de anemia por valor de Hb deve ser feito pelas faixas de normalidade para cada idade e não por valor absoluto. O último consenso de especialistas da SBP propõe que a criança deva ter valores de ferritina acima de 30 ng/mL, principalmente diante de quadros concomitantes de inflamação, infecção ou doenças neoplásicas. Valores inferiores a 15 ng/mL indicam deficiência grave e valores intermediários devem ser avaliados após suplementação. Ferritina sérica menor que 30 ng/mL praticamente confirma o diagnóstico de deficiência de ferro. Como a ferritina é uma proteína de fase aguda, seus valores podem aumentar em situações de infecção, inflamação ou câncer, portanto, pacientes podem apresentar

deficiência de ferro mesmo com valor normal ou até mesmo aumentado de ferritina, desde que o índice de saturação da transferrina esteja $< 20\%$ ^{20,38}.

Das causas de anemia hipocrômica e microcítica, destacam-se a ADF, a anemia de doença crônica (ADC) e as talassemias (beta ou alfa). O Quadro 4 relaciona o diagnóstico laboratorial diferencial entre ADF e ADC ^{38,41,42}.

A ADC caracteriza-se por anemia do tipo hipoproliferativa, com ferro sérico e saturação da transferrina diminuídos e, paradoxalmente, aumento da ferritina e da concentração do ferro de depósito. A anemia é de intensidade leve a moderada (Hb entre 9 e 12 g/dL), raramente com valor de Hb $< 8,0$ g/dL. Na maioria das vezes, as hemácias são normocrômicas e normocíticas. Na presença de microcitose, essa não costuma ser tão intensa quanto na ADF e o VCM raramente é < 72 fl. Pode-se observar anisocitose e poiquilocitose discretas no sangue periférico, menos evidentes que na ADF. A contagem de reticulócitos é normal ou inadequadamente aumentada em relação ao grau de anemia. A concentração sérica da ferritina encontra-se normal ou aumentada, mesmo na presença de deficiência de ferro ^{26,38,41,42}.

Quadro 4. Diagnóstico diferencial entre ADF e ADC.

Parâmetro	Anemia por Deficiência de Ferro*	Anemia por Deficiência de Ferro + Anemia de Doença Crônica	Anemia de Doença Crônica#
IST (%)	< 20	< 20	< 20
Ferritina (ng/mL)	< 30	≥ 30 e < 100	≥ 100
Proteína C reativa	Normal	Normal ou Elevada	Elevada

Legenda: * anemia (Hb < 13 , 12 e 11 g/dl para homens, mulheres, gestantes e crianças, respectivamente) hipocrômica e microcítica. # paciente com quadro infeccioso, inflamatório ou neoplásico que desenvolve anemia (Hb usualmente entre 9 e 11 g/dL, normocrômica e normocítica).

Fonte: Camaschella (2019); Cançado (2010); Cook (2005); Grotto (2010); Powers e Buchanan (2014); Tefferi (2003); Weiss e Goodnough (2005); Figueiredo e Vicari (2010).

Ainda, o Quadro 5 descreve o diagnóstico laboratorial diferencial entre ADF e talassemia beta menor ^{38,42-44}.

Quadro 5. Diagnóstico diferencial entre ADF e talassemia beta menor.

Variável	Anemia por Deficiência de Ferro	Talassemia beta menor
Número de glóbulos vermelhos	Diminuído	Normal ou Aumentado
Hemoglobina	Diminuída	Diminuída ou normal
VCM	Diminuído	Diminuído
RDW	Aumentado	Normal ou Diminuído

Contagem de reticulócitos	Normal ou Diminuído	Normal ou Aumentado
Morfologia do sangue periférico	Hipocromia	Microcitose, pontilhado basófilo
Índice de Saturação da Transferrina	Diminuído	Normal ou Aumentado
Ferritina (ng/mL)	Diminuída	Normal ou Aumentada
Eletroforese de Hemoglobina*	Hb A ₂ normal	Hb A ₂ Aumentada

Legenda: Hb, hemoglobina; VCM: volume corpuscular médio; RDW: índice de anisocitose (do inglês: *red cell distribution width*). *Associação entre talassemia menor e ADF influi na dosagem da Hb A₂, diminuindo sua concentração. Assim, na suspeita desta associação, recomenda-se corrigir a deficiência de ferro para, posteriormente, quantificar a Hb A₂.

Fonte: Camaschella (2019); Cançado (2010); Cook (2005); Grotto (2010); Powers e Buchanan (2014); Tefferi (2003); Figueiredo e Vicari (2010); DeLoughery (2014); Brugnara e Mohandas (2013).

Embora menorragia seja a causa isolada mais frequente de deficiência de ferro nas mulheres em idade reprodutiva, quando a intensidade da anemia é desproporcional à perda sanguínea menstrual, é importante investigar outra causa de sangramento. Estima-se que 10% a 20% das mulheres apresentam sangramento do TGI associado ^{2,20,45,46}.

A avaliação do TGI é parte integrante e obrigatória na investigação de qualquer paciente com ADF, sobretudo de pacientes do sexo masculino com mais de 50 anos de idade e mulheres pós-menopausa. Os principais exames utilizados na investigação do TGI são pesquisa de sangue oculto nas fezes, endoscopia digestiva alta e colonoscopia. A pesquisa de sangue oculto, embora específica, é pouco sensível, exames negativos não excluem perda de sangue pelo TGI. Se esses exames forem normais, pode-se lançar mão de exames mais específicos como trânsito de delgado, cintilografia para pesquisa de hemorragia digestiva não ativa, enteroscopia com balão e exame com cápsula endoscópica ^{2,20,45,46}.

Embora sejam mais frequentes os achados de anormalidades no TGI superior pela endoscopia digestiva alta, boa parte dessas alterações não explicam, por si só, a deficiência de ferro. Por outro lado, a colonoscopia anormal evidencia, em pelo menos 50% dos casos, presença de doença neoplásica (tumor de cólon, principalmente). Portanto, a possibilidade de sangramento, a presença de sintomas, como dor abdominal, dispepsia, refluxo, perda de peso, sangue oculto positivo ou história prévia ou familiar de doença gastrointestinal ou câncer ou a presença de ADF isolada, demanda investigação do TGI ^{2,20,45,46}.

Na história clínica, é importante verificar o uso de medicamentos e a história pessoal ou familiar de coagulopatia ^{2,20,45,46}. Em crianças, sobretudo nos primeiros anos de vida, vários fatores podem estar associados para a ocorrência de deficiência de ferro ou ADF e todos devem ser levados em conta como indutores, individualmente ou em conjunto, na gênese da deficiência ⁴⁷.

Vale ressaltar que a anemia é sempre uma condição patológica, geralmente de múltiplas causas, e que sinaliza hipóxia tecidual devido à menor capacidade de transporte de oxigênio. Embora o idoso tenha maior tendência a apresentar anemia, a presença de anemia nesta faixa etária, não deve ser atribuída à idade. A anemia é considerada fator independente de pior prognóstico para o paciente e para diferentes comorbidades, ou seja, está associada a maiores taxas de morbimortalidade, pior qualidade de vida e piores resultados de tratamentos cirúrgico, quimioterápico e radioterápico. Tratar a anemia sem investigar a sua causa pode significar a perda da oportunidade de identificar doença maligna subjacente, em fase potencialmente curável ^{2,4}.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste PCDT todos os pacientes que apresentarem um dos seguintes critérios:

- Ferritina abaixo de 30 ng/mL;
- Ferritina normal ou elevada, desde que o índice de saturação da transferrina seja inferior a 20%;
- Doenças inflamatórias, infecciosas ou malignas que tenham valor de Hb indicativo de anemia para sua idade e gênero e índice de saturação da transferrina baixo (abaixo de 20%), independentemente do valor da ferritina;
- Homens adultos com Hb abaixo de 13 g/dL;
- Homens idosos com Hb abaixo de 12,7 g/dL;
- Mulheres adultas com Hb abaixo de 12 g/dL;
- Mulheres idosas com Hb abaixo de 11,5 g/dL;
- Gestantes com Hb abaixo de 11 g/dL;
- Crianças com Hb abaixo de 11 g/dL.

Para o uso de ferripolimaltose, os pacientes também devem apresentar intolerância ao sulfato ferroso.

Para o uso de de carboximaltose férrica, os pacientes também devem ser adultos e apresentar intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro, ou seja, indicação de tratamento com ferro parenteral.

Para uso de sacarato de óxido ferro, o paciente também deve apresentar indicação de tratamento com ferro por via parenteral, independente da sua idade.

Nota: A indicação de tratamento com ferro por via parenteral inclui:

- Pacientes com intolerância absoluta ao uso de ferro oral, por náuseas ou vômitos incoercíveis;
- pacientes com refratariedade ao ferro oral em que não há resposta ao tratamento de anemia grave após 8 semanas de tratamento;
- pacientes que foram submetidos à gastroplastia;
- portadores de doença inflamatória intestinal ou de doença renal crônica;
- pacientes que necessitam de quantidade muito grande de ferro para repor as perdas sanguíneas diárias que superem a capacidade de absorção pelo TGI (estimada em 25 mg/dia).

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicações a qualquer formulação de ferro ou procedimento preconizado por este Protocolo, estão excluídos do uso do respectivo medicamento ou procedimento.

7. CASOS ESPECIAIS

Em caso de pacientes submetidos à gastroplastia redutora e gastrectomia, nos quais se suspeita de resposta insatisfatória com o tratamento com ferro por via oral por má absorção, um dos métodos diagnósticos que pode ajudar a confirmar esta situação é o teste de absorção intestinal do ferro por via oral, descrito no Quadro 6. O resultado do teste pode ser utilizado como critério para uso terapêutico do ferro parenteral, uma vez que seja identificada a absorção intestinal inadequada do ferro.

Quadro 6. Teste de absorção intestinal do ferro por via oral.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Dosagem do ferro sérico com o paciente em jejum- Ingestão de 60 mg de ferro elementar por via oral com água- Após 1 a 2 horas, dosar novamente o ferro sérico e comparar este valor com o do paciente em jejum |
|---|

Interpretação: aumento da concentração do ferro sérico > 100 ng/mL sugere adequada absorção intestinal do ferro

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A ADF pode ser erroneamente considerada comum ou "normal", fazendo com que muitas vezes seu tratamento baseie-se na correção da deficiência na alimentação. Contudo, na criança ou na mulher fértil, cujo aporte alimentar de ferro pode ser insuficiente para compensar as perdas menstruais, a prescrição de alimentos, como espinafre e beterraba, que são ricos em ferro mas em baixa biodisponibilidade, agrava o problema, inclusive porque alguns deles diminuem a absorção intestinal do ferro medicamentoso ²⁵. Ainda, o uso exclusivo de leite de vaca e de seus derivados é outro fator agravante, pois não fornece micronutrientes necessários ao desenvolvimento corporal ⁴⁸⁻⁵⁰.

O tratamento da ADF, por meio das formulações de ferro por via oral ou parenteral, deve ser oferecido aos pacientes, em especial, as gestantes, adolescentes e crianças, como preconizado pelo Programa Nacional de Suplementação de Ferro, pela OMS e diversos estudos e diretrizes ^{2,20,51-53}.

A identificação e correção da causa que levou à anemia, associado à reposição de ferro na dose correta e de modo adequado resultam na correção da anemia e, conseqüentemente, confirmam o diagnóstico ^{2,20,51}.

Ainda, o tratamento da ADF deve observar que:

- Algumas anemias não são causadas por deficiência de ferro e, nesses casos, a utilização indiscriminada de ferro pode ser bastante nociva para a saúde, já que o organismo não dispõe de mecanismos para a eliminação do ferro em excesso;
 - O uso de ferro parenteral antes do parto ou no pré-operatório não será suficiente para corrigir a anemia em tempo hábil para a realização dos procedimentos, uma vez que a formação de novas hemácias demora de sete a dez dias;
- a pesquisa de sangue oculto nas fezes pode ter resultado falso negativo em mais da metade dos casos. Mais especificamente, a sensibilidade desta pesquisa foi de 46,7% em uma população brasileira ⁵⁴, sendo assim, o tratamento não deve ser interrompido somente com

base na pesquisa de sangue oculto nas fezes, devendo atender aos critérios de monitoramento, descritos adiante.

O uso de ferro em áreas endêmicas de malária deve observar algumas precauções. A suplementação pode reverter os potenciais efeitos protetivos da deficiência de ferro ou aumentar a susceptibilidade para coinfeções, uma vez que estudos *in vitro* mostram que o *Plasmodium falciparum* é menos eficiente em infectar hemácias ferropênicas e esta proteção deixa de existir com a suplementação adequada. Alguns estudos sugerem que a mensuração de hepcidina pode ajudar a determinar o melhor momento de administrar suplemento de ferro para crianças nestas regiões, já que ele não é bem absorvido quando a hepcidina está aumentada. Outros dados sugerem que o ferro não absorvido pode ser prejudicial para pacientes por modificar a microbiota intestinal e favorecer o aumento da concentração de patógenos intestinais. A administração do ferro oral é eficiente após a remoção da parasitemia ou após a estação da malária ³.

8.1. Tratamento profilático e não medicamentoso

Os esforços e as estratégias gerais na prevenção da deficiência de ferro devem contemplar a redução da pobreza, acesso à dieta diversificada com promoção de alimentação saudável, melhoria da qualidade dos serviços de saúde e do saneamento básico. O tratamento preventivo e sustentável da deficiência de ferro inclui, primordialmente, a garantia do aporte nutricional necessário de ferro para a população vulnerável. Entre os grupos mais vulneráveis para a ocorrência de ADF estão as crianças com menos de 2 anos de idade, as gestantes e as mulheres no pós-parto. Evidências crescentes mostram que deficiências em micronutrientes impedem o desenvolvimento potencial pleno das crianças, com comprometimento cognitivo irreversível ^{2,20,51-53}.

A ADF, muitas vezes erroneamente considerada comum ou "normal", é frequentemente menosprezada por profissionais da saúde que, assim como os leigos, acreditam que a alimentação possa corrigir esta deficiência na criança ou na mulher fértil, caracteristicamente sujeita a irregularidades menstruais e para quem o aporte alimentar de ferro é insuficiente para compensar as perdas. A prescrição de alimentos ricos em ferro e com baixa biodisponibilidade como espinafre e beterraba agrava o problema, sendo que alguns deles até diminuem a absorção intestinal do

ferro medicamentoso ²⁵. O uso exclusivo de leite de vaca e de seus derivados é um fator agravante de deficiência de ferro, pois não fornece micronutrientes necessários ao desenvolvimento corporal ⁴⁸⁻⁵⁰.

8.1.1. Orientação nutricional

Recomenda-se o aumento da ingestão de carnes vermelhas e vísceras, principais fontes de ferro heme, além de aves e peixes. O consumo concomitante de suco de fruta com vitamina C potencializa a absorção do ferro não heme da dieta e o uso de panela de ferro para o preparo das refeições também faz parte das orientações. Fitatos, fosfatos, tanino, fosfoproteína e medicamentos que elevam o pH gástrico dificultam a absorção do ferro não heme ^{2,51-53}.

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. Esta conduta não é necessária com sais férricos, pois neles o ferro já quelado com açúcar ou aminoácido não interage com alimentos em geral ^{2,51-53}.

Embora a absorção intestinal de ferro possa aumentar significativamente quando há deficiência de ferro, de menos de 1% para mais de 50% do ferro da alimentação, apenas a correção da dieta não é suficiente para o tratamento de pacientes com ADF ^{2,51-53}.

8.1.2. Tratamento profilático da deficiência de ferro em crianças e gestantes

As crianças nascidas pré-termo ou de baixo peso deverão receber ferro precocemente, devido à baixa reserva. As crianças nascidas a termo, com peso adequado e em aleitamento materno exclusivo, não necessitam de suplementação com ferro até aproximadamente os 6 meses de vida. Após o desmame e com a introdução de alimentos sólidos na dieta, estas crianças deverão receber a suplementação profilática com ferro oral ou por meio de fórmulas lácteas, adequadamente enriquecidas. Considerando o aumento das necessidades diárias de ferro durante a gestação, parto e puerpério, a administração profilática de ferro por via oral para todas as gestantes parece ser o procedimento mais adequado, principalmente em regiões e países com elevada prevalência de ADF ^{2,20,28,51-53,55,56}.

A OMS recomenda administração profilática de 60 a 100 mg de ferro elementar, combinado com 400 µg de ácido fólico, a toda gestante sem anemia (Hb > 11 g/dL), a partir do início do segundo trimestre da gravidez ou da vigésima semana de gestação até o 1º a 3º mês pós-parto, sobretudo naquelas com valores de ferritina menores que 30 ng/mL. A administração de doses menores desde o início da gestação pode ser suficiente. Para gestantes com ADF, o tratamento é igual ao da pessoa adulta, conforme item Esquemas de administração^{2,20,28,51-53,55,56}

8.2. Tratamento medicamentoso

A escolha da preparação de ferro vai depender da gravidade da doença e da tolerância do paciente ao ferro oral.^{2,20,31,47,51,52} O benefício real de um suplemento de ferro está condicionado a fatores como efetividade terapêutica, tolerância gastrointestinal, número de administrações diárias, incidência de eventos adversos, perfil de segurança com risco mínimo de toxicidade. Além disso, fatores como a intensidade da anemia, a capacidade de tolerância e de absorção intestinal do ferro pelo paciente e a presença de doença concomitante influenciam a escolha da via de administração^{2,20,28,51,55,56}.

Por ser eficaz e de baixo custo, a reposição de ferro por via de oral é considerada a primeira linha de tratamento. No entanto, há indicações em que o uso de ferro por via parenteral pode ser necessário e, atualmente, há formulações mais eficazes e seguras^{2,20,28,51,55,56}.

Ademais, para pacientes adultos com anemia grave (nível de hemoglobina < 7g/dL), gravemente sintomática (sintomas de isquemia miocárdica) ou com risco de vida, a transfusão de sangue é indicada, com o intuito de amenizar o sangramento ativo causado pela instabilidade hemodinâmica. Uma vez que o paciente esteja estabilizado com transfusão, deve-se avaliar a necessidade de suplementação adicional de ferro⁵⁷.

8.2.1. Tratamento com ferro oral

A dose terapêutica recomendada depende da idade e do objetivo do tratamento, ou seja, se para prevenção da deficiência de ferro, tratamento da

deficiência de ferro ou tratamento da ADF, conforme item Esquemas de administração.

O período de tratamento da ADF deverá ser suficiente para normalizar os valores da Hb, em torno de 4 a 8 semanas, e de restaurar os estoques de ferro do organismo, em 2 a 6 meses, ou até a obtenção de ferritina sérica ≥ 30 ng/mL. Portanto, a duração do tratamento é de no mínimo 90 dias podendo chegar a mais de 6 meses, dependendo da intensidade da deficiência de ferro, continuidade da perda de sangue, atividade eritropoiética, fatores intraluminais que interfiram na absorção de ferro, ocorrência de eventos adversos (EA) e da adesão ao tratamento. Sugere-se evitar administração de doses diárias superiores a 200 mg (equivalente a 40 mg de ferro elementar), pois a mucosa intestinal atua como barreira, impedindo a interiorização e absorção do ferro ^{2,20,28,51,55,56}.

Sal ferroso

Os sais ferrosos administrados por via oral são absorvidos de forma rápida e quase que totalmente (90%) na porção duodenal do intestino delgado. Devem ser ingeridos, preferencialmente, com o estômago vazio, uma hora antes das refeições, entre as refeições ou antes de dormir. Embora o uso concomitante de ácido ascórbico favoreça a solubilidade, aumentando a absorção de ferro no intestino, a adição desta vitamina eleva custos, além de que o organismo é capaz de aumentar, por si só, a quantidade de ferro absorvido em situação de deficiência de ferro ^{2,20,28,55,56,58}.

Sal férrico

Os compostos de sais férricos foram introduzidos para evitar os eventos adversos gastrointestinais comuns com os sais ferrosos. A eficácia é similar, mas os sais férricos apresentam melhor adesão e menos eventos adversos (10% a 15%). A ferripolimaltose foi desenvolvida como molécula solúvel em pH neutro, não é quelada por outras substâncias, evitando problemas de absorção e de toxicidade gastrointestinal, podendo ser administrada sem levar em conta as refeições ^{51,59-65,66}. Na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 29 de março de 2023, o Plenário recomendou e a SECTICS/MS decidiu pela incorporação da ferripolimaltose para o

tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso (Portaria SECTICS/MS nº 17/2023).

8.2.2. Tratamento com ferro parenteral

Apesar da reposição com ferro oral ser eficaz no tratamento da maioria dos pacientes com ADF, há situações específicas nas quais a terapia oral é insuficiente para normalizar os níveis de Hb ou reestabelecer os depósitos de ferro. Nestes casos, a administração de ferro por via parenteral é uma alternativa eficaz, efetiva e segura, devendo ser considerada. As indicações de tratamento com ferro por via parenteral estão contempladas nos critérios de inclusão deste PCDT ^{2,20,27,67-70}.

Quanto à reposição parenteral de ferro, a via intravenosa apresenta menos complicações locais (dor, abscesso, pigmentação cutânea) e sistêmicas (febre, artralgias, reações alérgicas potencialmente graves) em comparação com a via intramuscular ⁷¹. A administração intravenosa é necessária ou preferível nas seguintes situações:

- Casos de anemia grave em que não há resposta ao tratamento oral (sem aumento da Hb em 8 semanas, por exemplo) ou que haja intolerância absoluta do paciente ao uso oral (náusea ou vômitos incoercíveis).
- Necessidade de ingestão de grandes quantidades de ferro para repor as perdas sanguíneas diárias que superam a capacidade de absorção pelo TGI (estima-se que a quantidade máxima de ferro elementar que pode ser absorvida pelo TGI é de 40 mg/ dia, enquanto dependendo da preparação de ferro utilizada, até 1.000 mg de ferro elementar podem ser administrados numa única infusão IV).
- Tratamento precoce de anemia da doença inflamatória intestinal, sendo já utilizada como primeira linha de tratamento em pacientes com ou sem intolerância à VO.
- Pacientes em quimioterapia ou em diálise.
- Pacientes que tenham realizado cirurgias de *by-pass* gástrico, pelas dificuldades do estômago restante em oxidar o ferro para facilitar a absorção no duodeno e jejuno. A dose é calculada de acordo com a necessidade do paciente⁵⁷.

Sacarato de óxido férrico

O ferro trivalente (ferro III), disponível na forma de um complexo coloidal macromolecular de Sacarato de óxido férrico, é indicado para distúrbios de absorção gastrointestinal ou impossibilidade de se utilizar a ferroterapia por via oral, como nos casos de intolerância às preparações orais de ferro, em doenças inflamatórias gastrointestinais, que poderiam ser agravadas pela ferroterapia oral, e nos casos em que se suspeita que a ausência de resposta à ferroterapia ocorreu devido à falta de adesão ao tratamento.

O medicamento deve ser diluído em solução de cloreto de sódio 0,9% e administrado por via intravenosa (injeção lenta ou infusão) ⁷²⁻⁷⁴.

A dose única máxima tolerada é de 7 mg de ferro/kg de peso corpóreo com tempo de infusão de no mínimo três horas e meia. Se a dose total necessária exceder a dose única máxima permitida, a administração deve ser dividida. Além disso, a dose total administrada não deve exceder 500 mg de ferro ⁷².

A utilização do sacarato de óxido férrico tem-se mostrado eficaz, com elevada tolerabilidade e toxicidade mínima devido à maior estabilidade deste complexo de alto peso molecular que tem a propriedade de não liberar ferro iônico na circulação, evitando assim a saturação dos sistemas fisiológicos de transporte de ferro plasmático. O ferro é captado pelo sistema mononuclear macrofágico do fígado, do baço e da medula óssea, bem como pela transferrina e pela apoferritina. Em seguida, é rapidamente metabolizado e prontamente disponível para ser utilizado para a eritropoiese ^{73,74}.

Estima-se que a administração de duas aplicações de 200 mg (quatro ampolas) do medicamento seja capaz de aumentar em pelo menos 1 g/dL a concentração de Hb, o que corresponde ao incremento esperado da Hb quando se administra uma unidade de concentrado de hemácias.

Carboximaltose férrica

O ferro IV, disponível como carboximaltose férrica (CMF), pode ser administrado em doses altas, com a reposição rápida do déficit total de ferro. É seguro, causa menos reações de hipersensibilidade e tem menor biorreatividade em comparação ao sacarato de óxido férrico. A necessidade de realizar menor número de infusões e o menor tempo para recuperar as reservas de ferro e corrigir a anemia faz desse medicamento o mais adequado para o paciente ambulatorial. Seu uso em crianças não é recomendado pois o medicamento não foi estudado nesta população

⁷⁵⁻⁷⁷. Na 117ª Reunião Ordinária da Conitec, o Plenário recomendou e a SECTICS/MS decidiu pela incorporação da carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais de ferro (Portaria SECTICS/MS nº 20/2023).

A dose adequada, a via de administração, a frequência e a duração do tratamento deverão considerar os parâmetros hematológicos. Ressalta-se que a dose cumulativa para reposição de ferro deve ser determinada conforme peso corporal do paciente e nível de hemoglobina, conforme item Esquemas de administração, e não deve ser excedida.

8.3. Fármacos

- Carboximaltose férrica: solução injetável contendo 50 mg de ferro III/mL;
- Complexo férrico polimaltosado (ferripolimaltose): comprimido de 100 mg de ferro elementar por comprimido; solução oral contendo 50 mg/mL de ferro elementar e xarope contendo 10 mg/mL de ferro elementar;
- Sacarato de óxido férrico: solução injetável contendo 20 mg/mL;
- Sulfato Ferroso: comprimido de 40 mg de ferro elementar; solução oral contendo 25 mg/mL de ferro elementar; xarope contendo 5 mg/mL de ferro elementar.

8.3.1. Esquemas de administração

Os esquemas de administração estão descritos no Quadro 7.

Quadro 7. Suplementação de ferro de acordo com o grupo populacional.

Medicamento	Dose	Duração e outras orientações
Sulfato ferroso (Tratamento profilático da deficiência de ferro em gestantes e crianças)		
RN Pré-termo ou baixo peso ao nascer (1.000 - 1.500 g)	3 a 4 mg de ferro elementar/kg/dia. Após 12 meses, reduzir para 1-2 mg/kg/dia	Início: 30º dia de vida Duração: Até 24 meses
RN Pré-termo ou baixo peso ao nascer (1.500-2.500 g)	1 a 3 mg de ferro elementar/kg/dia	Início: 30º dia de vida Duração: Até 24 meses
RN a termo com peso adequado para a idade gestacional	1 a 3 mg de ferro elementar/kg/dia	Início a partir do 3º mês ou do momento do desmame Duração: Até 24 meses

Medicamento	Dose	Duração e outras orientações
Gestante (com Hb > 11 g/dL e ferritina ≥ 30 ng/mL)	60 a 100 mg de ferro elementar + 400 µg de ácido fólico	A partir do início do 2º trimestre ou 20ª semana de gestação Duração: Até 3 a 6 meses após o parto
Sulfato ferroso (Tratamento da deficiência de ferro de acordo com o grupo populacional)		
Crianças	2,5 a 5 mg de ferro elementar/kg/dia	2 a 3 meses (até atingir ferritina ≥ 30 ng/mL)
Mulheres e Gestantes	60 a 100 mg de ferro elementar/dia	
Sulfato ferroso (Tratamento da ADF de acordo com o grupo populacional)		
Crianças	3 a 6 mg de ferro elementar/kg/dia	3 a 6 meses (até atingir ferritina ≥ 30 ng/mL) Gestantes devem associar o uso de ferro a 400 mcg/dia de ácido fólico
Mulheres e Gestantes	100 a 200 mg de ferro elementar/dia	
Homens adultos	120 mg de ferro elementar/dia	
Idosos	15 mg de ferro elementar/dia	
Complexo férrico polimaltosado (ferripolimaltose) (Tratamento da ADF)		
Bebês (até 1 ano)	2 gotas/kg/dia;	3 a 5 meses até a normalização da Hb
Crianças menores de 12 anos (até 35 kg)	20 gotas 1 a 2 vezes/dia ou 5 a 10 mL de xarope/dia;	
Crianças maiores de 12 anos, adultos e lactentes	40 gotas/dia 1 a 2 vezes/dia ou 1 comprimido 1 a 3 vezes/dia ou 10 a 30 mL/dia;	
Gestantes	1 comprimido (100 mg de ferro elementar) 2 a 3 vezes/dia.	Até a normalização da Hb ou 20 a 30 mL de xarope/dia Em seguida, utilizar um comprimido por dia, pelo menos até o final da gravidez, com o objetivo de restaurar as reservas de ferro.
Adultos	1 comprimido (100 mg de ferro elementar) 1 a 3 vezes/dia	Até a normalização da Hb. Em seguida, utilizar um comprimido por dia, por dois a três meses, com o objetivo de restaurar as reservas de ferro.
Sacarato de óxido férrico^a		
Adultos e gestantes	A dose total intravenosa de ferro a ser administrada deve ser calculada por meio da fórmula de Ganzoni: Ferro (mg) = (Hb desejada conforme sexo e idade do paciente - Hb encontrada em g/dl) x Peso corporal (kg) x 2,4 + 500	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A aplicação deve ser feita lentamente por 30 a 45 minutos, de 1 a 3 vezes por semana, com intervalo mínimo de 48 horas entre as doses e sem ultrapassar 200 mg (duas ampolas) por dose; ▪ A dose máxima semanal é de 500 mg, respeitando os tempos de infusão e o intervalo mínimo entre as doses;

Medicamento	Dose	Duração e outras orientações
	Para as gestantes, deve ser considerado o peso corporal de antes da gestação.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não há necessidade de realização de teste de hipersensibilidade antes da administração do medicamento; ▪ Cada ampola de 5 mL contém 100 mg de sacarato férrico e deve ser diluída em 100 mL de cloreto de sódio 0,9%.
Crianças	3 mg /kg de peso corporal (ou 0,15 mL da ampola/kg).	Dose diluída em pelo menos 200 mL de cloreto de sódio 0,9%.
Carboximaltose férrica intravenosa ^a		
Adultos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hb < 10 g/dL (1.500 mg para indivíduos com menos de 70 kg; 2.000 mg para indivíduos com 70 kg ou mais); ▪ Hb ≥ 10 (1.000 mg para indivíduos com menos de 70 kg; 1.500 mg para indivíduos com 70 kg ou mais); ▪ A dose única diária máxima não deve exceder 1.000 mg (>15 mg/kg de peso corporal) de ferro, a qual não pode ser repetida na mesma semana; ▪ Em pacientes com peso menor que 35 kg, a dose cumulativa de 500 mg de ferro não deve ser excedida. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não é necessário realizar dose teste antes da primeira infusão. ▪ Infusão intravenosa: dose única máxima de 1.000 mg de ferro (20 mL) por dia ou 20 mg de ferro (0,4 mL) por kg de peso corpóreo. Doses de 200 a 500 mg devem ser diluídas em 100 mL de cloreto de sódio 0,9% e administradas em no mínimo 6 minutos; doses de 500 a 1000 mg devem ser diluídas em 200 mL de cloreto de sódio 0,9% e administradas em no mínimo 15 minutos. ▪ Não se pode administrar uma dose de 1.000 mg de ferro mais de uma vez por semana. ▪ Injeção intravenosa (bolus): dose máxima de 1.000 mg de ferro por meio da solução não diluída. Para doses até 200 mg de ferro, não há tempo de administração estabelecido. As doses entre 200 mg e 500 mg de ferro devem ser administradas em velocidade de 100 mg/minuto. Doses entre 500 mg e 1000 mg de ferro devem ser administradas durante 15 minutos.

Fonte: Camaschella (2019); Cançado (2010a); Braga (2010); Fisberg e Lyra (2018); Cançado (2010b); Ministério da Saúde (2013); Bula dos medicamentos ^{18,20,27,51,67-70,78}.

Legenda: RN: recém-nascido; a - em ambiente hospitalar, mas sem necessidade de admissão hospitalar para pernoite (i.e., 24 horas).

8.3.2. Fluxograma de tratamento

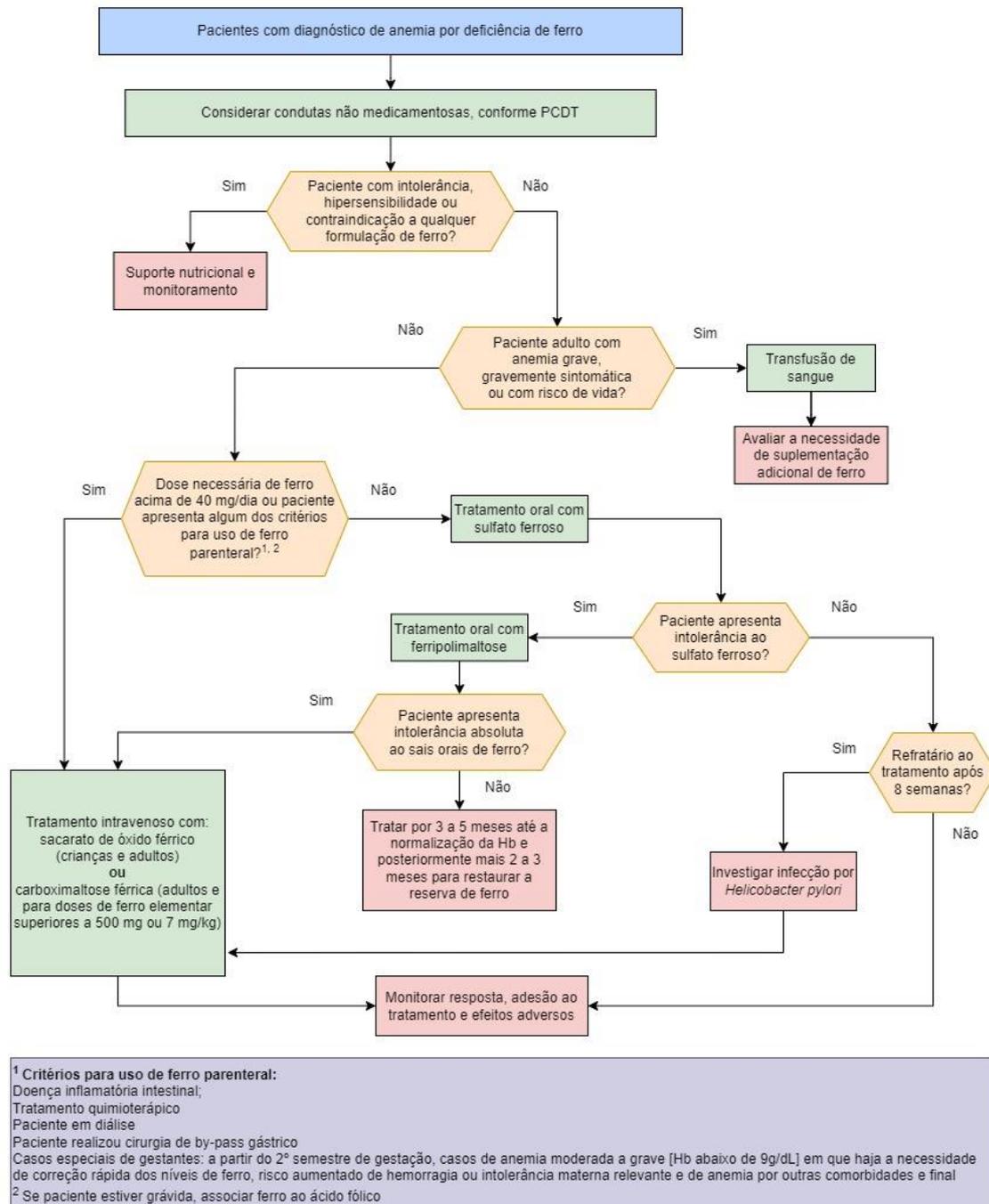


Figura 1. Fluxograma de tratamento para pacientes com anemia por deficiência de ferro.

Fonte: elaboração própria.

9. MONITORAMENTO

A avaliação da resposta ao tratamento da ADF com ferro oral acontece em duas fases, conforme apresentado no Quadro 8.

Quadro 8. Resposta ao tratamento da ADF com ferro oral.

Tratamento da ADF	Parâmetro	Tempo
Fase 1	Normalização dos valores de Hb	1 a 2 meses
Fase 2	Reposição dos estoques de ferro	2 a 6 meses

Fonte: Camaschella (2019); Cançado (2010a); Lopes (1999); Rimon (2005); Souza (2009) ^{2,20,79-81,82}.

Legenda: ADF: anemia por deficiência de ferro; Hb: hemoglobina.

O sucesso terapêutico está relacionado à tolerância aos medicamentos, sendo verificada melhora ou desaparecimento dos sinais e sintomas conforme apresentado no Quadro 9, sendo que a reticulocitose e a subsequente normalização da Hb confirmam o diagnóstico de deficiência de ferro..^{2,20,75-78}

Quadro 9. Sucesso terapêutico após tratamento com ferro oral.

Sinais e sintomas	Tempo para atingir	Sucesso terapêutico
Fadiga, cansaço, irritabilidade e tolerância às atividades físicas	Primeira semana de tratamento	Melhora ou desaparecimento
Sensação de bem-estar	Primeira semana de tratamento	Aparecimento
Sintomas mais intensos de alotriofagia ou da síndrome das pernas inquietas	Primeira semana de tratamento	Desaparecimento
Papilas linguais	Ao longo de semanas ou meses de tratamento	Reconstituição
Queda de cabelo	A partir de 45 a 60 dias de tratamento	Melhora
Hemoglobina	Após 3 a 4 semanas de tratamento	Aumento de pelo menos 2 g/dL
Reticulocitose	Após 3 a 5 dias do início do tratamento e é máxima entre o 8o e 10o dia	Aparecimento

Fonte: Camaschella (2019); Cançado (2010a); Lopes (1999); Rimon (2005); Souza (2009) ^{2,20,79-81,82}.

As causas mais frequentes de falha no tratamento com ferro por via oral são a persistência da perda de sangue, uso inadequado do medicamento, doença coexistente interferindo, diagnóstico incorreto ou deficiências nutricionais combinadas ^{51,67-70}.

Desta forma, o monitoramento do paciente com ADF deve ser realizado durante o tratamento com suplementação de ferro, seguindo as condutas apresentadas no Quadro 10.

Quadro 10. Conduas para monitoramento do paciente em tratamento para ADF.

Conduas	Período	Observações
Dosagem sérica de ferritina	Após a normalização do valor da Hb e a cada 2 ou 3 meses	A normalização da ferritina indica reconstituição das reservas normais de ferro e sinaliza a suspensão do tratamento
Consultas clínicas	A cada dois meses	Acompanhamento e vigilância dos sintomas
Diminuição de dose de sulfato ferroso, adequação de posologia, uso com a refeição ou alternância dos dias de administração	2 a 3 meses (até atingir ferritina \geq 30 ng/mL)	Objetivo de manter o tratamento, melhorar a adesão e corrigir a doença.
Verificar a adesão ao tratamento e a presença de eventos adversos do ferro	Semestralmente	Todos os pacientes devem ser acompanhados independente da via de administração (oral ou parenteral)
Utilizar ferro por via intravenosa conforme indicação e recomendações de preparo e administração previstas em bula	-	O teste laboratorial que confere maior segurança quanto ao uso desses medicamentos é o índice de saturação da transferrina abaixo de 20%.

Fonte: elaboração própria.

Legenda: ADF: anemia por deficiência de ferro; Hb: hemoglobina.

O uso de ferro por via intravenosa está contraindicado em pacientes com anemia não relacionada à deficiência de ferro, naqueles que tenham índice de saturação da transferrina maior que 40% a 45% ou valores de ferritina sérica \geq 500 ng/mL, independentemente do valor de índice de saturação da transferrina. Também é contraindicado para pacientes que apresentem infecção aguda ou hipersensibilidade ao ferro. Se uso em pacientes com atopias, sobretudo com história de reação de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, deve ocorrer com cautela. Deve-se evitar extravasamento venoso durante a administração do medicamento, que pode causar dor, irritação e coloração amarronzada da pele. A administração deve ser interrompida, imediatamente, se isto ocorrer. Também deve-se evitar o uso de ferro por via intravenosa por pacientes com insuficiência hepática, em mulheres com menos de 12 semanas de gestação e naquelas que estejam amamentando.

No entanto, todos os medicamentos para suplementação de ferro podem causar eventos adversos, conforme apresentado no Quadro 11.

Quadro 11. Eventos adversos da suplementação de ferro para ADF.

Medicamento	Evento adverso
Sulfato ferroso	Podem causar pirose, epigastralgia, náusea, vômito, gosto metálico, escurecimento do esmalte dentário, dispepsia, plenitude ou desconforto abdominal, diarreia e obstipação.
Ferripolimaltose	
Sacarato de óxido férrico	Podem causar diminuição do paladar, hipotensão, hipertensão, náusea, reações no local da injeção/infusão como dor, extravasamento, irritação, reações, mudança de cor da pele, inchaço e queimação.
Carboximaltose férrica	Além disso, são contraindicados em insuficiência hepática e em mulheres em amamentação ou gestantes com menos de 12 semanas

Fonte: elaboração própria.

Por fim, cabe salientar que a conduta de monitoramento da ADF e deficiência de ferro é igual. Contudo, a frequência de monitoramento pode ser avaliada de forma particular, conforme critério médico e estado clínico do paciente.

10. GESTÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso dos medicamentos.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo. Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04) e os vários subgrupos cirúrgicos por

especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

12. REFERÊNCIAS

1. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006 Mar;107(5):1747–50.
2. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019 Jan;133(1):30–9.
3. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015 May;372(19):1832–43.
4. B. E. Disorders of iron metabolism. *Williams Hematology [Internet]*. 2006;511–53.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Ministério da Saúde, editor. Brasília; 2009.
6. WHO. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva; 2008.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Ministério da Saúde, editor. Brasília; 2009.

8. JORDÃO, R. E.; BERNARDI, J. L. D.; BARROS FILHO AA. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Revista Paulista de Pediatria*, São Paulo. 2009;v. 27(n. 1):90-8.
9. World, Health Organisation. Iron Deficiency Anaemia - Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers. 2001;WHO/NHD/01.
10. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009 Apr;12(4):444-54.
11. Silla LM da R, 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.
12. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 Nov;160(11):1108-13.
13. WHO. World Health Organization. Weekly Iron-Folic Acid Supplementation (WIFS) in Women of Reproductive Age: Its Role in Promoting Optimal Maternal and Child Health. World Heal. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva.; 2009.
14. WHO WP. R. Preventive Weekly Iron-Folic Acid Supplementation can improve iron status of reproductive age women: Experience in Cambodia, the Philippines and Vietnam. *Nutrition Review.* 2005;(International Life Sciences Institute).
15. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016 Feb;103(2):495-504.
16. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E, et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet.* 2007 Jan;369(9556):145-57.
17. Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Zhao Z, Georgieff M, et al. Impact of Fetal-Neonatal Iron Deficiency on Recognition Memory at 2 Months of Age. *J Pediatr.* 2015 Dec;167(6):1226-32.
18. Galor O, . MFD. Food for Thought: Basic Needs and Persistent Educational Inequality. 2004;
19. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2007 Jul;116(5):471-9.

20. CANCELED RD, CHIATTONE C. Anemia ferropênica no adulto: causas, diagnóstico e tratamento. 2010;32:240-6.
21. Braga JAP; VMSS. Deficiência de ferro na criança. 2010;32.
22. Fisberg M, Lyra I W V. Consenso sobre Anemia Ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica! Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet]. 2018;
23. Milman N. Iron and pregnancy--a delicate balance. *Ann Hematol*. 2006 Sep;85(9):559-65.
24. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014 Jan;123(5):615-24.
25. Levi M, Simonetti M, Marconi E, Brignoli O, Cancian M, Masotti A, et al. Gender differences in determinants of iron-deficiency anemia: a population-based study conducted in four European countries. *Ann Hematol*. 2019 Jul;98(7):1573-82.
26. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015 Oct;126(17):1981-9.
27. Cançado RD, Lobo C FJR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32:121-8.
28. Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L. Side effects of oral iron prophylaxis in pregnancy--myth or reality? *Acta Haematol*. 2006;115(1-2):53-7.
29. Baker WFJ. Iron deficiency in pregnancy, obstetrics, and gynecology. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000 Oct;14(5):1061-77.
30. Love AL, Billett HH. Obesity, bariatric surgery, and iron deficiency: true, true, true and related. *Am J Hematol*. 2008 May;83(5):403-9.
31. A. E. Toward Optimized Practice Iron Deficiency Anemia Committee. [Internet]. Iron deficiency anemia clinical practice guideline. Available from: www.topaalbertadoctors.org 2018
32. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, Souroujon M, Maschler I, Monselise Y, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005 May;90(5):585-95.
33. World Health Organization. WHO handbook for guideline development [Internet]. 2nd ed. Lauckner M, editor. Vol. 1. 2014 [cited 2022 Nov 23]. 178 p. Available from: <http://intranet.who.int/homes/ker/grc>

34. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas [Internet]. Brasília - DF; 2020 [cited 2022 Nov 23]. Available from: <http://editora.saude.gov.br>
35. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
36. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R, et al. Guidelines 2.0: Systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. CMAJ Canadian Medical Association Journal [Internet]. 2014 Feb 18 [cited 2022 Nov 23];186(3):E123. Available from: [/pmc/articles/PMC3928232/](http://pmc/articles/PMC3928232/)
37. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2005 Jun;18(2):319–32.
38. Grotto HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. 2010;32:22–8.
39. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2014 Aug;28(4):729–45, vi–vii.
40. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. Mayo Clin Proc. 2003 Oct;78(10):1274–80.
41. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005 Mar;352(10):1011–23.
42. Figueiredo, M; Vicari P. Diagnóstico diferencial da deficiência de ferro. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32.
43. DeLoughery TG. Microcytic anemia. Vol. 371, The New England journal of medicine. United States; 2014. p. 2537.
44. Brugnara C, Mohandas N. Red cell indices in classification and treatment of anemias: from M.M. Wintrob's original 1934 classification to the third millennium. Curr Opin Hematol. 2013 May;20(3):222–30.
45. Goenka MK, Majumder S, Goenka U. Capsule endoscopy: Present status and future expectation. World J Gastroenterol. 2014 Aug;20(29):10024–37.
46. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 1993 Dec;329(23):1691–5.
47. Chaparro CM. Setting the stage for child health and development: prevention of iron deficiency in early infancy. J Nutr. 2008 Dec;138(12):2529–33.
48. Ziegler EE. Consumption of cow's milk as a cause of iron deficiency in infants and toddlers. Nutr Rev. 2011 Nov;69 Suppl 1:S37–42.

49. WHO., UNICEF. UNU. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. Organisation. WH, editor. A guide for programme managers: Geneva.; 2001. 114 pp.
50. Azzopardi PS, Hearps SJC, Francis KL, Kennedy EC, Mokdad AH, Kassebaum NJ, et al. Progress in adolescent health and wellbeing: tracking 12 headline indicators for 195 countries and territories, 1990-2016. *Lancet*. 2019 Mar;393(10176):1101-18.
51. Cançado R, Lobo C FJ. Tratamento da anemia ferropriva com ferro via oral. *Ver Bras Hematol Hemoter*. 2010;32:121-8.
52. Ministerio da Saúde. Programa Nacional de Suplementação de Ferro. Manual de Condutas Gerais. 2013. 24 p.
53. Bortolini GA FM. Orientação nutricional do paciente com deficiência de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32:105-13.
54. Altenburg, F; Biondo-Simões, M; Santiago A. Pesquisa de sangue oculto nas fezes e correlação com alterações nas colonoscopias. *Rev bras - colo-proctol*. 2007;27(3).
55. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012 Mar;156(5):588-600.
56. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P, et al. Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose- response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Mar;84(3):238-47.
57. Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adults - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults>
58. Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M. Comparative study of gastrointestinal tract and liver toxicity of ferrous sulfate, iron amino chelate and iron polymaltose complex in normal rats. *Pharmacology*. 2008;82(2):127-37.
59. Aydin A, Gur E, Erener-Ercan T, Can G, Arvas A. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of Iron-deficiency Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Oct;39(7):495-9.
60. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. *Int J Pediatr*. 2011;2011:524520.

61. World Health Organization (WHO). Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carência de hierro: Informe ADI/OIEA/OMS. OMS. Série de Informes Técnicos, 580. Genebra; 1975.
62. Schier SL AM. Treatment of anemia due to iron deficiency. UpToDate [Internet]. 2013;
63. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431–8.
64. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, Monterrosa B, Frer C, Macagno E, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Nov;24(11):1347–52.
65. Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *MedGenMed*. 2007 Jan;9(1):1.
66. UFD. G. Encontro de trabalho sobre estratégias e planos de ação para a fortificação de alimentos no Brasil (vitamina A, ferro e iodo). Unicef. Relatório final. Brasília;
67. C. B. The use of iron sucrose complex for anemia in pregnancy and the post partum period. *Semin Hematol*. 2006;S28–31.
68. Beris, P; Maniatis A. Role of intravenous iron therapy in anemia management: state of art. *Semin Hematol*. 2006;43:S1–2.
69. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:338–47.
70. Cançado RD, Muñoz M. Intravenous iron therapy: how far have we come? *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(6):461–9.
71. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2011 May 1;40(3):185–200.
72. União Química. Bula SUCROFER®: Sacarato de óxido férrico. . 2022.
73. Cançado RD, Lobo C, Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]*. 2010 [cited 2023 Apr 4];32(SUPPL. 2):121–8. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbhh/a/yjqVrCx4b5q5qr8CY8g7nCr/?lang=pt>
74. Delfini Cançado R, Augusto Buzian Brasil S, Noronha TG, Chiattonne CS. O uso intravenoso de sacarato de hidróxido de ferro III em pacientes com anemia

- ferropriva. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 Apr 4];51(6):323–8. Available from:
<http://www.scielo.br/j/ramb/a/ZVxJTQppLGbmJCdqMq5hNVQ/?lang=pt>
75. Bailie GR, Mason NA, Valaoras TG. Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Hemodial Int*. 2010 Jan;14(1):47–54.
 76. Ikuta K, Hanashi H, Hirai K, Ota Y, Matsuyama Y, Shimura A, et al. Comparison of efficacy and safety between intravenous ferric carboxymaltose and saccharated ferric oxide in Japanese patients with iron-deficiency anemia due to hypermenorrhea: a multi-center, randomized, open-label noninferiority study. *Int J Hematol*. 2019 Jan;109(1):41–9.
 77. Toblli JE, Angerosa M. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:2475–91.
 78. Anvisa. BNESHf. 2014.
 79. Souza AI de, Batista Filho M, Bresani CC, Ferreira LOC, Figueiroa JN. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. *Cad Saude Publica*. 2009 Jun;25(6):1225–33.
 80. Lopes MC, Ferreira LO, Batista Filho M. [Use of daily and weekly ferrous sulfate to treat anemic childbearing-age women]. *Cad Saude Publica*. 1999;15(4):799–808.
 81. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005 Oct;118(10):1142–7.
 82. Coutinho GGPL, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. Effectiveness of two programs of intermittent ferrous supplementation for treating iron-deficiency anemia in infants: randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 2008 Nov;126(6):314–8.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

SULFATO FERROSO, FERRIPOLIMALTOSE, SACARATO DE ÓXIDO FÉRRICO E CARBOXIMALTOSE FÉRRICA

Eu, _____
(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **sulfato ferroso, ferripolimaltose, sacarato de óxido férrico e carboximaltose férrica** indicados para o tratamento de **Anemia por Deficiência de Ferro**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____
(nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Melhorar a anemia por deficiência de ferro e assegurar crescimento, desenvolvimento, bem-estar e qualidade de vida;
- Manter a hemoglobina e o ferro dentro dos valores de referência desejado.

Fui também informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

Sulfato ferroso e ferripolimaltose- pirose, epigastralgia, náusea, vômito, gosto metálico, escurecimento do esmalte dentário, dispepsia, plenitude ou desconforto abdominal, diarreia e obstipação.

Sacarato de óxido férrico e carboximaltose férrica – diminuição do paladar, hipotensão, hipertensão, náusea, reações no local da injeção/infusão como dor, extravasamento, irritação, reações, mudança de cor da pele, inchaço e queimação. Contraindicado em insuficiência hepática e em mulheres em amamentação ou gestantes com menos de 12 semanas. Cuidado em pacientes atópicos.

Medicamento contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () Sulfato ferroso
- () Complexo férrico polimaltosado
- () Sacarato de óxido férrico
- () Carboximaltose férrica

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
----- Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
----- Assinatura e carimbo do médico			
Data:-----			

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Anemia por Deficiência de Ferro, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas e as recomendações, tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia à reunião de escopo.

A revisão do PCDT de Anemia por Deficiência de Ferro foi iniciada com a reunião presencial para delimitação do escopo realizada em 30 de abril de 2019, cujo objetivo foi discutir a atualização do referido PCDT. A reunião presencial teve a participação de dez membros do Grupo Elaborador, sendo dois especialistas e cinco metodologistas, além de um representante de sociedade médica e dois representantes do Comitê Gestor.

A dinâmica da reunião foi conduzida com base no PCDT vigente (Portaria SAS/MS nº 1247 - 10/11/2014) e na estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009. Cada seção do PCDT foi discutida entre o Grupo Elaborador com o objetivo de revisar as condutas clínicas e identificar as tecnologias que poderiam ser consideradas nas recomendações.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questões de pesquisa definidas por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

Foram elencadas duas novas questões de pesquisa para a revisão deste PCDT para as quais foram elaborados relatórios de recomendação completos pelo Grupo elaborador.

A relatoria do texto foi distribuída entre os médicos especialistas. Esses profissionais foram orientados a referenciar as recomendações com base nos estudos pivotais, meta-análises e diretrizes atuais que consolidam a prática clínica e a atualizar os dados epidemiológicos descritos no PCDT vigente.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Anemia por Deficiência de Ferro foi apresentada na 106ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 16 de maio de 2023. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS), da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e Secretaria de Saúde Indígena (SESAI). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDTs da Conitec em sua 121ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao encaminhamento do texto à Consulta Pública.

4. Buscas na literatura para atualização do PCDT

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu as recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO ou PIRO (**Figura A**).

P	•População ou condição clínica
I	•Intervenção, no caso de estudos experimentais •Fator de exposição, em caso de estudos observacionais •Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	•Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	•Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

Figura A. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

Durante a reunião de escopo deste PCDT duas questões de pesquisa foram definidas (**Quadro A**). Os relatórios técnicos finais contêm os métodos e resultados dos pareceres técnico-científico, avaliações econômicas e análises de impacto orçamentário, os quais subsidiaram as recomendações finais da Conitec.

Quadro A. Questões PICO priorizadas para elaboração do PCDT.

PICO	Pergunta	Relatório técnico final
Pergunta 1 – Compostos de sal férrico		
P	Pacientes com anemia por deficiência de ferro com intolerância ao sulfato ferroso	Relatório de Recomendação nº 813, de março de 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230511_relatorio-813-ferripolimaltose_anemia_df.pdf
I	Compostos de Sal férrico (<i>neutrofer, noripurum, ultrafer</i>)	
C	Sulfato ferroso	
O	Correção da anemia, aumento da ferritina, segurança (EA - TGI)	
Pergunta 2 - Carboximaltose férrica		
P	Pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro com intolerância ao sulfato ferroso e férrico	Relatório de Recomendação nº 812, de março de 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230511_relatorio-812_carboximaltose_ferrica_anemia_df.pdf
I	Carboximaltose 1000 mg x 1 aplicação	
C	Sacarato de hidróxido férrico 200 mg x 5 aplicações	
O	Correção da anemia, aumento da ferritina, eventos adversos e custos	

APÊNDICE 2- HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
-	Atualização do documento e incorporação de novas tecnologias	<p>Ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso, [Relatório de Recomendação nº 813/2023; Portaria SECTICS/MS nº 17, de 11 de maio de 2023]</p> <p>Carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais de ferro [Relatório de Recomendação nº 812/2023; Portaria SECTICS/MS nº 20, de 11 de maio de 2023]</p>	-
Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014	Primeira versão do documento		



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136

