Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.08,2024

ISSN 2178-6925

O FERRO COMO PRINCIPAL ALIADO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ANEMIA FERROPRIVA, DIANTE SUA IMPORTÂNCIA NO DESEMPENHO FUNCIONAL DA HEMOGLOBINA

IRON AS THE MAIN ALLY IN THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA, GIVEN ITS IMPORTANCE IN THE FUNCTIONAL PERFORMANCE OF HEMOGLOBIN

Mayse Maria e Silva

Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Caruaru-PE, Brasil

E-mail: maysemsilva@outlook.com

Thawanny Santos Sobral

Graduanda em Odontologia pelo Centro Universitário do Vale do Ipojuca (UNIFAVIP), Caruaru-PE, Brasil

E-mail: thawannysantos09@gmail.com

Patricia Viviane de Andrade Santos

Graduanda em Odontologia pelo Centro Universitário do Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), Caruaru-PE, Brasil

E-mail: patriciavdeandrades@gmail.com

Caroliny Henrique Pereira da Silva

Farmacêutica, Residente em Atenção básica e Saúde da Família

Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), Caruaru-PE, Brasil

E-mail: carolinyhenrique2022@gmail.com

Resumo

A anemia é uma doença caracterizada pela redução da massa eritrocitária em decorrência de um déficit considerável de hemoglobina no organismo. Se tratando da anemia ferropriva, essa pouca quantidade de hemoglobina é resultante da escassez do ferro, que é um elemento fundamental para a síntese e funcionalidade dessa macromolécula, onde sua tarefa principal é fazer ligações reversíveis com os gases envolvidos no processo de respiração. O objetivo do estudo foi compreender a importância do ferro na síntese da hemoglobina e no funcionamento dessa molécula ao realizar o processo de hematose, bem como, conhecer os variados tipos de ferros medicamentos

ISSN 2178-6925

existentes para o tratamento da anemia ferropriva e suas respectivas especificações de indicação. Dessa forma, o estudo trata-se de uma revisão de literatura, na qual, o levantamento de dados foi realizado através de artigos disponíveis na plataforma SciELO, BVS, e sites de Universidades e Entidades Estaduais e Federais, nos idiomas português, inglês e espanhol. A partir disso, levando em consideração que o ferro presente na hemoglobina faz parte da sua estrutura e função, participando ativamente do processo de hematose e que 90% dos casos de anemia são do tipo ferropriva, se faz necessário existir uma gama variada de ferros medicamentosos para se fazer essa reposição, pois suas respectivas especificações de indicação levam em conta as particularidades do organismo de cada paciente, então é notório que a efetividade terapêutica almejada depende da formulação que melhor se adequa ao caso e das características fisiopatológicas do indivíduo. Tendo em vista que o ferro é essencial para o funcionamento e síntese da hemoglobina, sendo um elemento insubstituível na realização da hematose e considerando que a maioria dos eventos anêmicos são da categoria ferropriva, fica evidente o quão importante é o uso do ferro medicamentoso e suas variações no tratamento dessa condição de saúde.

Palavras-chave: Ferro Medicamentoso; Anemia; Hemoglobina.

Abstract

Anemia is a disease characterized by a reduction in erythrocyte mass due to a considerable deficit of hemoglobin in the body. In the case of iron deficiency anemia, this low amount of hemoglobin is the result of a shortage of iron, which is a fundamental element for the synthesis and functionality of this macromolecule, where its main task is to make reversible bonds with the gases involved in the breathing process. The objective of the study was to understand the importance of iron in the synthesis of hemoglobin and in the functioning of this molecule during the hematosis process, as well as to know the various types of iron medications available for the treatment of iron deficiency anemia and their respective indication specifications. Thus, the study is a literature review, in which data collection was carried out through articles available on the SciELO platform, BVS, and websites of Universities and State and Federal Entities, in Portuguese, English and Spanish. From this, considering that the iron present in hemoglobin is part of its structure and function, actively participating in the hematosis process and that 90% of anemia cases are of the iron deficiency type, it is necessary to have a wide range of medicinal irons to perform this replacement, since their respective indication specifications take into account the particularities of each patient's organism, so it is clear that the desired therapeutic effectiveness depends on the formulation that best suits the case and the pathophysiological characteristics of the individual. Considering that iron is essential for the functioning and synthesis of hemoglobin, being an irreplaceable element in the performance of hematosis and considering that most anemic events are of the iron deficiency category, it is clear how important the use of medicinal iron and its variations is in the treatment of this health condition.

Keywords: Medicated Iron; Anemia; Hemoglobin

1. Introdução

A anemia é caracterizada pelo estado patológico em que o sangue não possui quantidade adequada de hemoglobina, seja por redução da massa eritrocitária ou pelo fato dessas células não estarem saudáveis em relação a sua morfologia e funcionamento (Brito *et al.,* 2021). A hemoglobina é uma proteína presente em grande quantidade nas hemácias, essa macromolécula é quem confere a cor vermelha dessas células, sendo também responsável pela função principal de transportar gases. O ferro faz parte da estrutura da hemoglobina como elemento funcional, visto que, ele possui afinidade de fazer ligações reversíveis com os gases envolvidos no processo de respiração (Borba *et al.,* 2022).

ISSN 2178-6925

Diante dessas circunstâncias, é verificado que a anemia é uma condição que resulta numa troca gasosa inadequada, pois, a proteína citada associada ao ferro é responsável por esta função. Então, como consequência do evento fisiopatológico onde não há quantidade suficiente de hemoglobina, ocorre a hipóxia tecidual, ou seja, os órgãos corporais não recebem a quantidade adequada de oxigênio para assegurar a manutenção do metabolismo necessária para que ocorra a vida, dificultando a geração de energia e consequentemente podendo resultar em sérios problemas no funcionamento fisiológico do paciente (Borba *et al.,* 2022).

Dessa forma, é comum o paciente anêmico possuir sintomas como a dispneia que é a falta de ar, além de alterações cardiovasculares como a taquicardia, porque é uma maneira desse sistema tentar suprir a pouca quantidade de oxigênio ao se esforçar em excesso. Palidez é outra característica, pois é a hemoglobina que dá a cor ao sangue. Cansaço, fadiga e apatia também ocorrem, visto que, a produção de Adenosina Trifosfato (ATP) está afetada. Então, todo o funcionamento corporal estará comprometido, o que pode levar a dificuldade de aprendizagem e de crescimento, perda cognitiva e até desmaios caso não ocorra o tratamento adequado (Machado *et al.,* 2019).

A anemia ocasionada por deficiência nutricional é mais recorrente em países que estão em desenvolvimento, em virtude das dificuldades de acesso à alimentação adequada, associado a susceptibilidade de adquirir doenças infecciosas e muitas vezes pelo acesso restrito a serviços de saúde e informação, que uma parcela da população não tem o alcance necessário (Santis, 2019).

Entre os grupos mais vulneráveis a adquirir essa doença estão as crianças, devido a fase de crescimento necessitar de uma maior demanda de nutrição e oxigenação para que haja a produção de energia requerida para suprir os processos de síntese que o organismo em desenvolvimento precisa. E mulheres em idade fértil, somado a um de ciclo menstrual intenso, ou gestação sem a adesão da suplementação profilática de ferro e ácido fólico, pois é essencial uma maior quantidade de suprimentos para a formação dos eritrócitos do feto. Além disso, hemorragias e algumas parasitoses também podem tornar propício o surgimento da anemia (Brasil, 2022).

Ao analisar a epidemiologia da anemia desde 1990, observa-se que houve decréscimo no número de casos, no entanto, a doença em questão permanece a ser

ISSN 2178-6925

um problema sério e preocupante de saúde pública, pela sua gravidade e por continuar afetando uma quantidade expressiva de pessoas (Santis, 2019). No Brasil, essa patologia atinge em média 20,9% de crianças com idade inferior a 5 anos, o que representa cerca de 3 milhões de casos nesse grupo, além de uma média de 29,4% de mulheres em idade fértil. Vale ressaltar que 90% dos casos de anemia são da categoria ferropriva (Brasil, 2022).

Existem diversos tipos de tratamentos farmacológicos associados ao ferro, discorrer sobre essas classes é necessário para entender sua importância funcional e quando cada gênero é indicado para que haja uma maior efetividade terapêutica, considerando fatores particulares do paciente como intensidade da anemia, possíveis intolerâncias a determinadas substâncias, capacidade de absorção do organismo e outras doenças ou limitações que a pessoa possua (Felizarda, 2015).

Objetivos Gerais

A partir do entendimento que existem diversos tipos de anemias, o objetivo do presente estudo é discorrer sobre as anemias causadas por deficiência nutricional, mais especificamente ocasionadas pelo déficit do mineral ferro, como também, dissertar sobre seus respectivos tipos de tratamentos farmacológicos e a eficácia do uso do ferro medicamentoso, tendo em vista, que ele é um componente essencial para a síntese e funcionamento da hemoglobina.

2. Metodologia

O estudo trata-se de uma revisão de literatura, que teve como objetivo sintetizar estudos primários, e resultados de pesquisas científicas obtidas por diversos autores acerca do tratamento farmacológico para anemia ferropriva. Para tanto, responde-se a seguinte pergunta norteadora: *"A importância do ferro no tratamento da anemia ferropriva e qual a sua relação com o desempenho funcional da hemoglobina?".*

O levantamento de dados foi realizado através de artigos disponíveis nas plataformas SciELO (Scientific Electronic Library Online), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e trabalhos científicos disponíveis em sites de Universidades e Entidades Estaduais e Federais.

ISSN 2178-6925

Os termos utilizados foram definidos a partir de consultas na enciclopédia de vocabulário estruturado e trilíngue DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), sendo eles: “Ferro Medicamentoso”, “Anemia”, “Hemoglobina”.

Foram incluídos estudos publicados entre os anos de 2013 a 2024, disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, dos quais foram considerados elegíveis estudos primários, sendo eles; ensaios clínicos, estudos de prevalência, relatos de casos e caso-controle, e estudos secundários; revisão sistemática, metanálises e guias de prática clínica. Foram excluídos resumos de congressos, cartas ao editor, resultados e relatórios de prêmios e estudos que focaram na avaliação de ferramentas.

Após aplicação das estratégias de busca nas bases de dados, inicialmente foram selecionados 58 artigos no total. Na primeira etapa da avaliação, 15 estudos foram excluídos por não apresentarem os termos previamente estabelecidos. Sendo 43 artigos pré-selecionados para a leitura do tema, resumo e palavras-chaves. Ao final da leitura dos resumos, foram selecionados 31 artigos, os quais foram avaliados e incluídos nesta revisão.

3. Revisão da Literatura

3.1 Estrutura e funcionalidade da hemoglobina

Cada hemácia contém aproximadamente 270 milhões de moléculas de hemoglobina, sendo responsável pela função de hematose. A hemoglobina é uma proteína de característica globular e quaternária, ou seja, possui um formato circular e quatro subunidades, sendo duas alfas e duas betas, o que as difere é a quantidade de aminoácidos, a alfa tem 141 aminoácidos, enquanto a beta tem 146 aminoácidos. Essas cadeias são unidas por uma atração, na qual um grupo alfa vai estar associado a um grupo beta (Souza, 2016).

A hemoglobina também pode ser caracterizada como uma proteína conjugada, ou seja, está associada a outros componentes que não são proteicos, que nesse caso, recebe o nome de grupo prostético heme, responsável pela realização do processo de hematose a nível elementar. Este grupamento possui a fórmula molecular $C_{34}H_{32}FeN_4O_4$, verifica-se então, que ele é formado por uma parte orgânica denominada protoporfirina, com um átomo de ferro no estado ferroso (Fe^{2+})

ISSN 2178-6925

posicionado ao centro. Cada subunidade da hemoglobina contém um grupamento heme e consequentemente o átomo de ferro, o ferro possui afinidade de se ligar reversivelmente aos gases envolvidos no processo de respiração (Souza, 2016).

Na inspiração, o ferro contido na hemoglobina se conecta ao oxigênio que está amplamente disponível nos alvéolos pulmonares, aumentando essa afinidade, ele é transportado aos tecidos para que ocorra os processos bioquímicos necessários para que haja a produção de energia. Ao se desprender do oxigênio, ocorre a ligação da hemoglobina com o gás carbônico resultante do metabolismo energético e que se encontra em maior quantidade nos tecidos, ele será conduzido ao pulmão para que seja expelido na expiração (Gomes; Fodra; Massabni, 2021).

3.2 Metabolismo do ferro

O ferro é um mineral que participa de diversos processos metabólicos necessários para que ocorra a homeostase celular. Ele é essencial na síntese do Ácido Desoxirribonucleico (DNA), no metabolismo energético, no carreamento do oxigênio, além de atuar como cofator auxiliando no funcionamento de enzimas (Borba *et al*., 2022). Na tabela periódica dos elementos químicos, o ferro está classificado como um metal de transição, entre as suas principais características está a sua facilidade em doar e receber elétrons, podendo então, transfigurar-se em ferro ferroso (Fe^{2+}), bivalente, também conhecido como ferro heme. E em ferro férrico (Fe^{3+}), trivalente, também conhecido como ferro não heme (Ramos, 2017).

É importante ressaltar, que o ferro sozinho no organismo é tóxico, pois ele atua como um metal pesado, que a partir de reações químicas resulta na formação de espécies reativas de oxigênio, que são prejudiciais e podem ocasionar lesões aos tecidos, inclusive ao DNA, sendo assim, o ferro sempre deve estar associado a outra molécula (Borba *et al*., 2022). A transferrina é uma proteína sintetizada principalmente pelos hepatócitos e possui a função de transportar o ferro na circulação sanguínea para as diversas células do organismo em que ele precisa atuar (Silva *et al*., 2019).

Em relação ao armazenamento do ferro no organismo, existem moléculas responsáveis por essa aplicabilidade como a Apoferritina que é uma proteína citoplasmática com função de estocar o ferro na parte interna das células, ela consegue armazenar de 4.000 a 4.500 átomos desse elemento no interior do seu

núcleo. Ferritina é o nome que dá a essa proteína contendo o ferro no seu núcleo. A Hemossiderina é resultante da degradação da ferritina, sendo outra maneira de armazenar o ferro dentro das células, geralmente utilizada quando há excesso de ferro no organismo (Schramm; Vasconcelos, 2020).

O ferro ingerido na alimentação é absorvido no intestino pelos enterócitos, mais especificamente na região do duodeno. Na membrana dos enterócitos existem proteínas encarregadas por mediar a absorção do ferro por essas células, uma das principais é a Proteína Transportadora de Metal Divalente 1 (DMT-1), que além do ferro, transporta outros íons metálicos divalentes como manganês (Mn^{2+}), cobre (Cu^{2+}), zinco (Zn^{2+}). Desta forma, é importante salientar que o ferro absorvido pela DMT-1 precisa estar no estado ferroso (Fe^{2+}), que é o tipo obtido a partir das carnes animais (Nunes, 2018).

Enquanto, o ferro férrico (Fe^{3+}) que é proveniente de vegetais e cereais, precisa ser reduzido a ferro ferroso (Fe^{2+}) para conseguir transitar para dentro dos enterócitos pela DMT-1, esse processo de redução é conduzido pela enzima Ferroredutase Citocromo b Duodenal, também conhecida por Dcytb. Portanto, entende-se que o ferro ferroso obtido das carnes animais é mais biodisponível, pelo fato dele encontrar-se na forma que será absorvida pelos enterócitos diretamente, sem precisar sofrer o processo de redução citado (Delgadinho, 2014).

Ferroportina é uma proteína transmembranar, ou seja, está presente na membrana celular e nesse caso atua como o principal canal exportador do ferro, ela se encontra em variados tipos de células que necessitem exportar o ferro para o plasma. Para que haja a exportação do ferro da região interna dos enterócitos para o plasma, se faz necessário que o Fe^{2+} seja oxidado a Fe^{3+}, pois a transferrina possui uma maior compatibilidade ao ferro no estado férrico (Delgadinho, 2014).

A Hepcidina é um hormônio proteico sintetizado pelos hepatócitos, ela é considerada como a proteína que possui maior relevância no controle e ajuste do metabolismo férrico, sua produção é impulsionada quando ocorre crescimento dos níveis de ferro no organismo. Então, a Hepcidina se liga à ferroportina, ocasionando a sua internalização e degradação, atuando assim, como um controlador negativo da liberação do ferro no plasma, possuindo a função de equilibrar os níveis de ferro sistêmico (Alves, 2024).

ISSN 2178-6925

O ferro é um elemento bastante reutilizado no organismo, após aproximadamente 120 dias as hemácias atingem a sua senilidade e precisam ser degradadas, onde os macrófagos fagocitam os resíduos resultantes desse processo. Além de outras moléculas como o grupamento heme, o ferro também é reaproveitado, podendo ser mantido no interior do próprio macrófago, sendo, portanto, armazenado dentro de moléculas de ferritina (Nunes, 2018).

Outra possibilidade é o ferro presente no interior da célula ser exportado através da ferroportina para a circulação sanguínea, então ele se associa a transferrina e é conduzido para o plasma, a depender da necessidade do organismo esse ferro pode ir para a medula óssea para que ocorra a síntese de novos eritrócitos. O ferro também pode ser distribuído para outros tecidos que o necessitem como por exemplo os músculos, para que ocorra a síntese de mioglobina, ou para o fígado e o baço, sendo armazenados na forma de ferritina e hemossiderina (Schramm; Vasconcelos, 2020).

A eritropoese em indivíduos adultos ocorre na medula óssea. Essa síntese é iniciada a partir da célula tronco hematopoiética multipotente que se diferencia nos progenitores mieloides, em seguida ocorre a maturação em proeritroblastos, por conseguinte eritroblastos e por fim ocorre a conversão em eritrócitos. O ferro é indispensável nesse processo para que ocorra a síntese do grupamento heme presente na hemoglobina, que acontece na mitocôndria dos eritroblastos (Negri, 2013). O receptor de transferrina TfR1 está presente nos mais variados tecidos, especialmente em células que demandam grandemente por essa interação, como os eritroblastos. Existe também o receptor TfR2, localizado principalmente nos hepatócitos (Souto; Pugliesi; Lopes, 2016).

A transferrina se conecta ao receptor TfR1 formando um complexo que é posto para dentro da célula por endocitose, no interior do endossomo o pH é reduzido através de uma bomba de prótons, resultando na liberação da molécula de ferro da transferrina, em seguida ocorre o desligamento da transferrina com o receptor. A enzima six-transmembrane epithelial antígeno of prostate 3 (STEAP3) realiza a conversão do ferro que está na configuração Fe^{3+} para Fe^{2+}, podendo então, ser conduzido para a mitocôndria onde acontece a formação do grupamento heme (Souto; Pugliesi; Lopes, 2016).

A Mitoferrina 1 conduz o ferro na membrana mitocondrial dos eritroblastos, Frataxina é uma proteína situada na membrana interna da mitocôndria e na matriz mitocondrial, possuindo a função de regular a utilização desse ferro. A síntese do grupamento heme é catalisada por oito enzimas, sendo a Ferroquelatase a responsável por incorporar o ferro na protoporfirina, por fim, o heme é inserido nas cadeias de globina, formando a hemoglobina (Negri, 2013).

3.3 Anemia Ferropriva

O diagnóstico da anemia é definido quando os valores do hemograma para a hemoglobina são abaixo de 13 g/dl para homens adultos, abaixo de 12,7 g/dl para homens idosos, abaixo de 12 g/dl para mulheres adultas, abaixo de 11,5 g/dl para mulheres idosas, abaixo de 11 g/dl para gestantes, abaixo de 11 g/dl para crianças. Somado aos valores de ferritina inferior a 30 ng/ml e saturação da transferrina menor do que 20% (Brasil, 2023).

Existem alguns aspectos moleculares e celulares que caracterizam a fisiopatologia da anemia ferropriva e que vão ser discorridos a seguir. Tendo em vista a redução na produção da hemoglobina ocasionada pela escassez do ferro no organismo, é verificado condições que são decorrentes da baixa concentração dessa hemoglobina por eritrócito, então, ao fazer uma análise qualitativa das hemácias do paciente anêmico, observa-se que elas apresentam características microcítica, ou seja, possuem um tamanho menor do que o habitual, como também a hipocromia que é a apresentação de uma coloração mais clara (Rincon; Moreira; Castro, 2019).

Partindo da afirmativa de que a Hepcidina possui a função de equilibrar negativamente os níveis de ferro plasmático ao se fundir a ferroportina levando a sua internalização, quando ocorre a diminuição da massa de hemoglobina causada por déficit de ferro, a produtividade da Hepcidina é suprimida a partir de sinalizações moleculares, pois com a redução dos níveis dessa proteína, a ferroportina poderá executar a sua função de exportar as reservas de ferro ainda existentes para o plasma, que será conduzido para a medula óssea para que haja a tentativa de produção de novos eritrócitos (Negri, 2013).

No cenário patológico da anemia ferropriva também ocorre a diminuição do índice de saturação da transferrina, em decorrência dos níveis de ferro sérico

estarem reduzidos na circulação sistêmica, o resultado dessas circunstâncias é uma alta concentração da transferrina livre, ao mesmo tempo em que se tem uma alta capacidade de ligação do ferro a ela, porém sem êxito, devido não haver ferro suficiente (Dias, 2015).

Além da baixa concentração dos níveis de ferro plasmático, decai também a quantidade de ferritina, pois os estoques férricos remanescentes estão sendo utilizados para a produção dos eritrócitos, não é viável deixar esse ferro armazenado, é necessário usar essas reservas porque essa compensação é fundamental numa tentativa de reequilibrar o organismo. É observado ainda uma disfunção na eritropoese, a medula óssea está disponível por sintetizar novos eritrócitos, o organismo necessita e demanda por produção, no entanto, essa fabricação acontece de maneira defeituosa pois não se tem substrato férrico suficiente (Dias, 2015).

3.4 Tratamento farmacológico da anemia ferropriva

O tratamento farmacológico da anemia ferropriva consiste na utilização do ferro medicamentoso, possuindo a finalidade de normalizar e corrigir os parâmetros dos valores de hemoglobina, como também repor os níveis dos estoques férricos. Essa farmacoterapia pode ser realizado pela via de administração oral ou pela via de administração parenteral, a utilização do tipo oral é a preferencial, levando em consideração os riscos de irritabilidade, hipersensibilidade e intoxicação por superdosagem que a via parenteral traz, então essa opção somente é escolhida em casos específicos (Teixeira *et al.*, 2024).

A dose elementar é a quantidade real de ferro que contém na formulação, ou seja, não inclui as demais substâncias utilizadas que não sejam o princípio ativo. A dose elementar para administração por via oral recomendada é de 2 a 5 mg/kg/dia até que se normalize os valores de hemoglobina e de ferritina (Souza, 2015). Com a aplicabilidade da ferroterapia oral, geralmente os níveis de hemoglobina são normalizados no período de 4 a 8 semanas, e os estoques de ferro levam de 2 a 6 meses para voltarem aos parâmetros de referência (Brasil, 2023).

Os tipos de formulações farmacológicas para o tratamento da anemia ferropriva realizado pela via de administração oral podem ser listados em: sais ferrosos (sulfato ferroso, fumarato ferroso, gluconato ferroso), complexo de ferro

ISSN 2178-6925

polimaltosado (ferripolimaltose), ferro aminoquelado (ferrobisglicinato) e ferro carbonila (Gurmini, 2018).

Os sais ferrosos apresentam rápida absorção, levando em consideração que já estão na forma ferrosa (Fe^{2+}) que é diretamente absorvida pela DMT-1 dos enterócitos, sem precisar passar por conversão, desta maneira, se mostram bastante eficazes em cumprir com o objetivo da terapia medicamentosa. Entretanto, apresentam um índice elevado de reações adversas devido o risco dessa rápida absorção que pode ser ativa e passiva, saturar as transferrinas gerando ferro livre, o que seria tóxico, podendo causar sintomas como náusea, vômito, epigastralgia, dispepsia, diarreia, desconforto abdominal, obstipação, gosto metálico, escurecimento do esmalte dentário (Gurmini, 2018).

Essas particularidades em relação aos efeitos adversos podem interferir na adesão do paciente ao tratamento, caso essas reações se tornem frequentes e difíceis de tolerar, a recomendação é diminuir a dosagem administrada, ou mudar a formulação. O indicado é que os sais ferrosos sejam ingeridos em jejum, ou seja, com o estômago vazio, pois a presença de outros íons divalentes como como manganês (Mn^{2+}), cobre (Cu^{2+}), zinco (Zn^{2+}) podem gerar a competição pela DMT-1, que além do ferro, também transporta para dentro da célula esses cátions citados anteriormente. A combinação com fitatos também interfere nessa absorção (Souza, 2021).

O complexo de ferro polimaltosado ou ferripolimaltose contém o ferro na forma férrica (Fe^{3+}) associado a dextrina parcialmente hidrolisada chamada de polimaltose, formando um complexo hidrossolúvel unidos por ligação não covalente e não iônica, o que resulta numa macromolécula de aproximadamente 50 kD. Desta maneira, a absorção pela membrana da mucosa gastrointestinal é em média 40 vezes menor ao comparar com os sais ferrosos. Vale ressaltar que esse tipo de formulação não detém a necessidade de ser ingerida em jejum (Sanches *et al.,* 2022).

A estrutura do complexo férrico polimaltosado não libera o ferro iônico em condições fisiológicas, é observável que ele é semelhante à estrutura da ferritina. A liberação desse acontece através de proteínas ligantes do ferro que estejam presentes no fluido gastrointestinal, o ferro será absorvido e armazenado majoritariamente no fígado unido à ferritina. Dessa forma, o tratamento para a

anemia ferropriva com a ferripolimaltose apresenta menos efeitos colaterais devido a sua liberação controlada, resultando numa maior adesão pelo paciente e consequentemente elevada eficácia (Sanches *et al.,* 2022).

O ferro aminoquelado é decorrente da ligação covalente entre um composto orgânico e o ferro que pode estar na sua configuração ferrosa (Fe^{2+}) ou férrica (Fe^{3+}) resultando em um metal quelado que possui a característica de manter resistência na sua conformação mesmo diante a ação de diversas proteínas enzimáticas e relacionadas ao processo de digestão, como também outras substâncias contidas nos alimentos como fitato, folato, ácido tânico. Em suma, os átomos de ferro são protegidos nessa quelação diminuindo o contato direto do metal com as células gastrointestinais, o que faz diminuir os riscos de toxicidade (Barboza, 2021).

Os sais aminoquelados possuem variações na biodisponibilidade devido às variações dos compostos utilizados. O composto orgânico majoritariamente utilizado são os aminoácidos, pois eles são captados principalmente no jejuno, onde essas proteínas são hidrolisadas e absorvidas. No Brasil, o ferro aminoquelado está disponível na forma férrica (Fe^{3+}), apresentando-se como quelato bisciglinato possuindo um índice intermediário de reações adversas em comparação com os sais ferrosos e a ferripolimaltose (Andrade, 2016).

O ferro carbonila é uma opção que apresenta alto teor de ferro elementar na sua forma inalterada, possuindo cerca de 98% desse mineral, além de demonstrar elevada biodisponibilidade e poucas taxas de efeitos adversos (Ramos *et al.,* 2021). Ele converte-se a Fe^{2+} por intermédio dos ácidos do suco gástrico, sendo absorvido pela DMT-1 dos enterócitos. Expressa menores índices de reações adversas em relação aos sais ferrosos, no entanto, maiores que a ferripolimatose e o ferro aminoquelado. Possui absorção lenta e difusão controlada, podendo ser consumido antes ou após as refeições (Andrade, 2016).

O tratamento farmacológico da anemia ferropriva pela via de administração parenteral somente é escolhido quando se tem uma baixa adesão à terapia devido intolerância pela via de administração oral por efeitos adversos, ou caso o paciente apresente dificuldade de absorção pelo trato gastrointestinal intestinal por motivos diversos, ou pela observação de que tratamento pela via de administração oral não está sendo efetiva por motivos desconhecidos, necessitando também de uma

ISSN 2178-6925

análise mais detalhada da situação do paciente para que se entenda a origem do problema (Teixeira *et al.*, 2024).

Essa via também deve ser considerada quando a anemia ferropriva for intensa, em situações de hemorragia recorrente, ou no caso do paciente possuir doença renal crônica com ferritina sérica < 100 ng/ml sem diálise e < 200 ng/ml com diálise. Pacientes em processo de quimioterapia ou que tenham realizado cirurgia bariátrica também podem necessitar de ferroterapia pela via parenteral. Entre os principais tipos de tratamento farmacológico para reposição de ferro pela via parenteral estão a ferrodextrana, o ferro sacarato e a carboximaltose férrica (Brasil, 2023; Felizarda, 2015).

A ferrodextrana é a principal representante da ferroterapia parenteral, sendo formada por um complexo de hidróxido férrico e dextrana de baixo peso molecular, contém 50 mg de ferro elementar por mililitro de solução. Pode ser aplicada por injeção intramuscular profunda ou pela via intravenosa que é a preferencial, pelo motivo da aplicação intramuscular causar dor e hiperpigmentação tecidual no local administrado. A ferrorextrana frequentemente apresenta reações de hipersensibilidade, devido essa macromolécula possuir baixa estabilidade e alta antigenicidade, desta maneira, se faz necessário a realização de dose teste em mínima concentração para a análise e monitoramento de possível surgimento de reações que configurem alergia (Felizarda, 2015).

O ferro sacarato ou hidróxido férrico é constituído de ferro férrico (Fe^{3+}) armazenado dentro de um complexo formado por moléculas de sacarato, unidas por ligações não covalentes, sendo semelhante a ferritina (Andrade, 2016). Possui alto peso molecular, baixa imunogenicidade, apresenta segurança e estabilidade em condições fisiológicas e seu sistema de excreção não se dá pela via renal, então pode ser indicado em pacientes que possuem doença renal crônica (Felizarda, 2015).

Para aplicação do ferro sacarato pela via de administração intravenosa, é necessário que a medicação seja diluída em solução de cloreto de sódio 0,9%, a dosagem não pode exceder a concentração de 7 mg de ferro/kg de peso corporal do paciente. Além da transferrina e ferritina, macrófago presentes no fígado, baço e medula óssea captam esse ferro que será metabolizado e utilizado na síntese dos eritrócitos (Brasil, 2023).

ISSN 2178-6925

A carboximaltose férrica é outra opção de medicação para administração parenteral na forma Fe^{3+}, a solução injetável contém 50 mg de ferro/ml, apresenta menores índices de reações de hipersensibilidade em relação ao ferro sacarato. É o tipo de medicamento que mais se adequa para aplicação ambulatorial, devido necessitar de menores números de infusões e tempo para recuperação do cenário anêmico (Brasil, 2023).

4. Considerações Finais

É evidente a importância do uso do ferro medicamentoso quando ocorre a anemia ferropriva, visto que, o ferro participa da produção da hemoglobina como componente estrutural e da sua utilidade como elemento funcional, pois é o átomo de ferro presente no grupamento heme que se liga ao oxigênio que nutre o organismo, sem ferro não há produtividade, tampouco funcionalidade adequada de oxigenação dos tecidos.

Levando em consideração que a maioria dos casos de anemia são da categoria ferropriva, fica notório a necessidade de haver variados tipos de formulações de ferros medicamentosos para o seu tratamento. Dessa maneira, salienta-se que todos possuem a sua importância de acordo com as características do quadro anêmico do paciente, onde fatores específicos como intolerância à efeitos adversos, intensidade da anemia ou a associação a outras patologias interferem diretamente na escolha do tipo de fórmula a ser utilizada, que possui o intuito de corrigir os valores de hemoglobina e ferritina com segurança e eficácia para o organismo.

Nesse sentido, é importante entender como se realizam as interações do ferro no organismo, pois essas informações são necessárias para a compreensão não só de como deve ser o funcionamento normal dos processos que o envolvem, mas também, para o entendimento de como a patologia relacionada a esse elemento ocorre, além do que é esperado na reparação das disfunções relacionadas a ele e como acontecem as interações farmacológicas referentes ao uso dos ferros medicamentosos.

Referências

ALVES, July do Nascimento. **Revisão sistemática sobre a relação entre estado inflamatório e metabolismo do ferro em população adulta com obesidade**. 2024. 90 páginas. Dissertação de Mestrado (Mestre em Ciências) - Escola Paulista de Medicina, São Paulo - SP, 2024. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/server/api/core/bitstreams/83772c5a-323b-4c8d-8f59-7e9586cb4358/content>. Acesso em: 26 jan. 2024

ANDRADE, Camille Christina Soares. **Tratamento da anemia por deficiência de ferro em crianças até 24 meses no Brasil**. 2016. 41 páginas. Monografia (Bacharel em Farmácia) - Universidade de Rio Verde, Rio Verde - GO, 2016. Disponível em: <https://www.unirv.edu.br/conteudos/fckfiles/files/TRATAMENTO%20DA%20ANEMIA%20POR%20DEFICIENCIA%20DE%20FERRO%20EM%20CRIANCAS%20ATE%2024%20MESES%20NO%20BRASIL.pdf>. Acesso em: 06 fev. 2024

ANTUNES, Sandra; CANZIANI, Maria. Hepcidina na doença renal crônica. **J Bras Nefrol**, v. 38, n. 3, p. 351-355, 2016. Disponível em: <https://www.bjnephrology.org/wp-content/uploads/articles_xml/2175-8239-jbn-S0101-28002016000300351/2175-8239-jbn-S0101-28002016000300351-pt.pdf#page25>. Acesso em: 26 jan. 2024

ARAÚJO, Catarina Alexandra Bernardo. **Metabolismo do ferro, novas ferramentas de diagnóstico e terapêutica das patologias associadas**. 2017. 33 páginas. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Lisboa - Faculdade de Farmácia, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36102/1/MICF_Catarina_Araujo.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2024

BARBOZA, Larissa Beatriz. **Anemia ferropriva na gestação**. 2021. 38 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Biomedicina) - Faculdade Anhanguera, Bauru - SP, 2021. Disponível em: <https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/38758/1/LARISSA_BEATRIZ_BARBOZA.pdf>. Acesso em: 04 fev. 2024

BRASIL, Ministério da saúde. **Anemia ferropriva: deficiência de ferro é um dos fatores que podem estar associados à mortalidade materna**. Diário oficial da saúde e vigilância sanitária, Brasília, DF. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/agosto/anemia-ferropriva-deficiencia-de-ferro-e-um-dos-fatores-que-podem-estar-associados-a-mortalidade-materna>. Acesso em: 12 jan. 2024

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.**

Anemia por Deficiência de Ferro, Brasília DF, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/relatorio-tecnico-pcdt-anemia-por-deficiencia-de-ferro>. Acesso em: 18 jan. 2024

CAVALCANTI, Juliane Natalizi Cabral; GREGORIO, Bernardo Bordallo. Modelagem e simulação do transporte de gases no sistema cardiovascular humano utilizando o simulador de processos EMSO. **Pantheon UFRJ**, p. 1-60, 2021. Disponível em: <https://pantheon.ufrj.br/bitstream/11422/14623/1/JNCCavalcanti.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2024

DA SILVA, Camila *et al*. Hemocromatose hereditária e o metabolismo do ferro. **Revista Saúde em Foco - Edição n° 11**, p. 1448-1455, 2019. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/12/HEMOCROMATOSE-HEREDITÁRIA-E-O-METABOLISMO-DO-FERRO.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2024

DE SÁ MOURA, Maria Eduarda *et al*. Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da anemia ferropriva: Uma revisão de literatura. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. e23523-e23523, 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/23523/13910>. Acesso em: 01 fev. 2024

DE SOUZA BORBA, Luciano *et al*. A importância do ferro no organismo humano: uma revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 17, p. e151111738965-e151111738965, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/38965/32148/422925>. Acesso em: 1 fev. 2024

DE SOUZA, Fernando Pereira. **Tratamento da anemia ferropriva por via oral**. 2015. 11 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial) - Academia de Ciência e Tecnologia de Rio Preto, São José do Rio Preto - SP, 2015. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/anemia_ferropriva/29.pdf>. Acesso em: 03 fev. 2024

DE SOUZA, Márcio Paiano. **Protocolo experimental para o estudo da cinética de desoxigenação da oxi-hemoglobina pelo método de fluxo interrompido**. 2016. 99 páginas. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/173040/343719.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 28 jan. 2024

DELGADINHO, Michael Joe Cruz. **Distúrbios do metabolismo do cobre, ferro e zinco**. 2014. 59 páginas. Tese de Mestrado (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa -

Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4495/1/PPG_19710.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2024

DIAS, Percilia Mara Barbosa De Carvalho. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. **Ciência News,** Araxá - MG, p. 1-11, 2015. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/anemia_ferropriva/19.pdf>. Acesso em: 02 fev. 2024

FELIZARDA, Ana Lúcia Pereira. **Tratamento farmacológico da anemia ferropriva**. 2015. 28 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial) - Academia de Ciência e Tecnologia de Rio Preto, São José do Rio Preto - SP, 2015. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/anemia_ferropriva/38.pdf>. Acesso em: 02 fev. 2024

GOMES, Luis; FODRA, Jéssica; MASSABNI, Antonio. Hematologia dos vertebrados: a série vermelha do sangue. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 24, n. 3, p. 226-243, 2021. Disponível em: <https://www.revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/download/1160/737>. Acesso em: 29 jan. 2024

GURMINI, Jocemara *et al*. Consenso sobre anemia ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica. **Rio de Janeiro (RJ): SBP**, 2018. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21019f-Diretrizes_Consenso_sobre_anemia_ferropriva-ok.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2024

MACHADO, Ísis Eloah *et al*. Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/q47JnZ8YGgcqbN8gNDyQNJL/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 16 jan. 2024

NEGRI, Janaina Lauxen. Metabolismo do ferro e eritropoiese. **Ac&T Científica**, v. 1, n. 10, p. 1-10, 2013. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/hemato26.pdf>. Acesso em: 21 jan. 2024

NUNES, Maíza Pereira. **Metabolismo do ferro e o impacto da anemia ferropriva à saúde humana**. 2018. 62 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília - DF, 2018. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/12/HEMOCROMATOSE-HEREDITÁRIA-E-O-METABOLISMO-DO-FERRO.pdf>. Acesso em: 22 jan. 2024

RAMOS, Adelina Beatriz Arteiro. **Metabolismo do Ferro, Infeção e Imunidade**. 2017. 61 páginas. Dissertação de Mestrado (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto - Portugal, 2017. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/6644/1/PPG_27291.pdf>. Acesso em: 27 jan. 2024

RAMOS, Marina Dorisse *et al*. Perfil de segurança da ferrocarbonila: Dados de mundo real. **Brazilian Journal of Health Review,** v. 4, n. 6, p. 25342-25361, 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/39681/pdf>. Acesso em: 12 fev. 2024

RINCON, Carolina; MOREIRA, Valdirene; CASTRO, Frank. Prevalência de anemia microcítica e hipocrômica em pacientes atendidos pelo lac-PUC Goiás do período de agosto a outubro de 2018. **Revista brasileira militar de ciências,** v. 5, n. 13, p. 72-76, 2019. Disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/21/23>. Acesso em: 27 jan. 2024

SANCHES, Adriana Martins *et al*. Balas de goma enriquecidas com ferripolimaltose para o tratamento da anemia ferropriva. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v. 4, n. 3, p. 41-73, 2022. Disponível em: <https://revistas.anchieta.br/index.php/RevistaMultiSaude/article/view/1950/1701>. Acesso em: 11 fev. 2024

SANTIS, Gil Cunha. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. **Revistas USP**, Ribeirao Preto - SP, v. 52, n. 3, p. 239-251, 2019. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/156726/157320>. Acesso em: 15 jan. 2024

SCHRAMM, Fernando; VASCONCELOS, Juliana. O ferro e seu metabolismo: principais aspectos sobre suas propriedades. **Revistas UNIFACS,** p. 1-11, 2020. Disponível em: <https://revistas.unifacs.br/index.php/sepa/article/download/6696/4270>. Acesso em: 25 jan. 2024

SOUTO, Nathércia; PUGLIESI, Priscila; LOPES, Isabel. Hemocromatose hereditária: revisão de literatura. **Revista médica de Minas Gerais,** p. 1-8, 2016. Disponível em: <https://rmmg.org/exportar-pdf/2072/e1791.pdf>. Acesso em: 28 jan. 2024

SOUZA, Alllyce Batista de Jesus. **Tratamento e prevenção da anemia na infância: uma revisão integrativa**. 2021. 66 páginas. Monografia (Bacharel em Nutrição) - Centro Universitário AGES, Paripiranga - BA, 2021. Disponível em: <https://repositorio-api.animaeducacao.com.br/server/api/core/bitstreams/4e3a23b2-4a9a-4258-bb1d-b8c04fc353c8/content>. Acesso em: 19 jan. 2024

TEIXEIRA, André Luiz Gomes et al. Anemia ferropriva: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. **Revistas USP**, São Paulo - SP, v. 103, n. 2, p. 1-8, 2024. Disponível em:

<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/download/221582/204566/693598>. Acesso em: 18 jan. 2024

TRINDADE, Stéfane Veruska Mendes. Alguns aspectos relevantes sobre a ferritina no sangue. **Ciência News**, São José do Rio Preto - SP, p. 1-8, 2019. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/bioquimica-clinica/bioquimica-clinica/23.pdf>. Acesso em: 22 jan. 2024