

As principais opções terapêuticas da anemia ferropriva na gravidez: uma revisão integrativa

The main therapeutic options for iron deficiency anemia in pregnancy: an integrative review

Breno Fernandes Scanoni¹, Gustavo Henrique Cavalcanti Chaves², João Wennydy Santos Moura³, Pauliana Valéria Machado Galvão⁴, Valda Lúcia Moreira Luna⁵, George Alessandro Maranhão Conrado⁶.

RESUMO

A anemia é definida através da diminuição dos níveis de hemoglobina abaixo dos valores de referência em exames laboratoriais, sendo a sua principal etiologia a deficiência de ferro. Um importante fator de risco para o desenvolvimento da anemia é a gestação, o que mostra a relevância de verificar os medicamentos mais eficazes em gestantes. Diante disso, o presente estudo buscou avaliar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade das opções terapêuticas para o tratamento da anemia ferropriva em gestantes. A revisão integrativa utilizou como base de dados: MEDLINE, LILACS e Scielo. Foram selecionados 14 ensaios clínicos randomizados controlados. Esses artigos trouxeram avaliações das seguintes drogas: ascorbato ferroso, bis-glicinato ferroso, carboximaltose férrica, complexo hidróxido férrico-polimaltose, dextrano de ferro de baixo peso molecular, ferro aminoácido quelato, ferro elementar, fumarato ferroso, lactoferrina, pirofosfato férrico dispersível micronizado com alfa-lactalbumina, sacarose de ferro intravenosa, sulfato ferroso de glicina e sulfato ferroso. Desse modo, observou-se que algumas drogas são efetivas, seguras e com diminutos efeitos adversos quando comparados com o sulfato ferroso. Assim, sugere-se ao Ministério da Saúde adoção de novos medicamentos para o tratamento da anemia ferropriva em gestantes.

Palavras-chave: Gestação. Anemia Carencial. Hemoglobina. Tratamento.

ABSTRACT

Anemia is defined by a decrease in hemoglobin levels below reference values in laboratory tests, with its main etiology being iron deficiency. An important risk factor for the development of anemia is pregnancy, which shows the importance of checking the most effective medications in pregnant women. Therefore, the present study sought to evaluate the efficacy, safety and tolerability of therapeutic options for the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. The integrative review used the following databases: MEDLINE, LILACS and Scielo. 14 randomized controlled clinical trials were selected. These articles brought evaluations of the following drugs: ferrous ascorbate, ferrous bis-glycinate, ferric carboxymaltose, ferric hydroxide-polymaltose complex, low molecular weight iron dextran, iron amino acid chelate, elemental iron, ferrous fumarate, lactoferrin, micronized dispersible ferric pyrophosphate with alpha-lactalbumin, intravenous iron sucrose, ferrous glycine sulfate and ferrous sulfate. Thus, it was observed that some drugs are effective, safe and with minimal adverse effects when compared to ferrous sulfate. Therefore, it is suggested that the Ministry of Health adopt new medications for the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women.

Keywords: Gestation. Deficiency Anemia. Hemoglobin. Treatment.

¹ Discente de Medicina, Universidade de Pernambuco – Campus Serra Talhada. <https://orcid.org/0009-0008-4469-0396>

² Discente de Medicina, Universidade de Pernambuco – Campus Serra Talhada. <https://orcid.org/0009-0008-7959-7837>

³ Discente de Medicina, Universidade de Pernambuco – Campus Serra Talhada. <https://orcid.org/0009-0001-1596-676X>

⁴ Cirurgiã Destista, Especialista em Gestão em Saúde Pública, Mestre em Perícias Forenses, Doutora em Epidemiologia em Saúde Pública e Docente da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco – Campus Santo Amaro. <https://orcid.org/0000-0002-4418-218X>

E-mail: pauliana.galvao@upe.br

⁵ Médica, Especialista em Ginecologia e Obstetrias, Docente da Universidade de Pernambuco – Campus Serra Talhada. <https://orcid.org/0000-0002-1810-7565>

⁶ Médico, Especialista em Ginecologia e Obstetria e Mestre em Educação Acadêmica e Clínica e Docente da Universidade de Pernambuco – Campus Serra Talhada. <https://orcid.org/0000-0001-6649-577X>

1. INTRODUÇÃO

A anemia é a situação em que a concentração de hemoglobina (Hb) presente no sangue está abaixo dos valores considerados de referência em exames laboratoriais. Contudo, sabe-se que a Hb sofre variações conforme a idade, sexo, tabagismo e durante a gravidez. Desse modo, considera-se gestante sem anemia quando apresentar níveis séricos de Hb igual ou maior que 11,0 g/dL; anemia leve, se a Hb estiver entre 10,0 e 10,9 g/dL; anemia moderada, se a Hb estiver entre 7,0 e 9,9 g/dL, e anemia severa, se a Hb for menor que 7,0 g/dL. Dessa maneira, esta condição fisiopatológica tem consequências, principalmente, na saúde humana ao se atrelar à defasagem do desenvolvimento cognitivo e motor em crianças, além de contribuir para baixo peso, prematuridade e mortalidade materna durante a gestação. Além disso, baixa produtividade associada aos sintomas de dispneia, fadiga, indisposição, angina e aos sinais de taquipneia, palidez conjuntival e palmar nas populações afetadas^{1,2}. Assim, a anemia traz consigo ainda o comprometimento financeiro em nações de baixa, média e elevada renda, sendo que os mais afetados pela anemia correspondem a um terço da população mundial e mais de 800 milhões de mulheres e crianças³.

No geral, as anemias possuem causas multifatoriais, sendo estas decorrentes de deficiências nutricionais, de doenças inflamatórias e por meio de variações genéticas que afetam a hemoglobina. Dessa forma, além da ferropriva, há outras formas de anemia que se caracterizam como carenciais, a exemplo da deficiência das vitaminas A, B2, B6, B12, C, D e E, além da deficiência de folato, cobre e zinco⁴. Quando se trata das anemias por conta de doenças inflamatórias, principalmente as infecciosas, elas atuam em diversos mecanismos na formação da patologia, desde absorção e metabolização de nutrientes. Ademais, outros fatores que atuam como causas das anemias são os distúrbios genéticos, que refletem em alterações na estrutura da cadeia de hemoglobina ou na quantidade que são produzidas, sendo as principais representantes as doenças falciformes e as talassemias².

A anemia ferropriva é a deficiência nutricional mais frequente no planeta, com acometimento de aproximadamente 30,0% da população, havendo maior prevalência nas crianças e mulheres⁵. A insuficiência de ferro é uma condição em que há uma redução dos níveis quantitativos de ferro, sendo o fornecimento deste ineficaz para alcançar as necessidades de diversos tecidos do corpo humano, incluindo aquelas para

formação e construção da hemoglobina, proteína presente nos eritrócitos. Assim, a reduzida concentração sérica de Hb corrobora para que o transporte de oxigênio para os tecidos seja prejudicado, afetando o rendimento no trabalho e o condicionamento físico em indivíduos anêmicos⁶.

No período gestacional, ocorrem transformações no organismo da mulher, que se iniciam com a fertilização e se estendem até a amamentação, sendo as anormalidades hematológicas as mais relevantes⁷. Desse modo, a promoção à saúde da gestante e do feto devem ocorrer durante as consultas de acompanhamento pré-natal com o objetivo de reduzir os agravos, como a anemia materna, pois a carência de ferro pode desencadear implicações negativas durante a gravidez, assim como restrição do crescimento intrauterino, afetando a função placentária e desencadeando abortamentos espontâneos, partos pré-termo e pré-eclâmpsia^{1,8}. O ferro apresenta papel fundamental no desenvolvimento neural no período embrionário, pois contribui nos processos de mielinização e sinaptogênese do sistema nervoso do feto⁹.

A suplementação nutricional, após o diagnóstico laboratorial, corresponde ao pilar central da prevenção da anemia ferropriva durante a gestação. No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde consiste na profilaxia para gestantes de 40mg de ferro elementar por dia¹. Conforme o Caderno dos Programas Nacionais de Suplementação de Micronutrientes do Ministério da Saúde¹⁰, o ferro deve ser suplementado desde o momento da descoberta da gestação até o terceiro mês pós-parto. Essa recomendação é devido ao quanto a gestante fica debilitada em relação ao ferro. Assim, a medida de escolha prescrita pelo profissional de saúde corresponde ao sulfato ferroso. Contudo, este medicamento tem elevados efeitos adversos gastrointestinais, como vômitos, diarreia, constipação intestinal, fezes escuras e cólicas, reduzindo a adesão das gestantes à prevenção da anemia ferropriva.

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo identificar através de uma revisão integrativa a eficácia, a segurança e a tolerabilidade das opções terapêuticas para o tratamento da anemia ferropriva na gravidez e suas consequências.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo trata-se de uma revisão integrativa, seguindo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval*

System Online (MEDLINE), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). A estratégia de busca foi empregada extraíndo termos do *Medical Subject Headings* (MESH) e foram utilizados os Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) “iron deficiency anemia”, “treatment” e “pregnancy”. Não houve restrição de língua. Foram analisados estudos publicados entre os anos de 2017 e 2022. Os desenhos de estudo alvo da pesquisa foram ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais cuja temática versa sobre a avaliação de drogas antianêmicas para a anemia ferropriva em gestantes. A intervenção estudada foram drogas antianêmicas, sendo estas ascorbato ferroso, bis-glicinato ferroso, carboximaltose férrica, complexo hidróxido férrico-polimaltose, dextrano de ferro de baixo peso molecular, ferro aminoácido quelato, ferro elementar, fumarato ferroso, lactoferrina, pirofosfato férrico dispersível micronizado com alfa-lactalbumina, sacarose de ferro intravenosa, sulfato ferroso de glicina e sulfato ferroso.

Os principais desfechos pesquisados foram as opções terapêuticas para o tratamento da anemia ferropriva em gestantes e como essas drogas atuam nessas pacientes. Todos os estudos identificados pela busca foram incluídos na coleção inicial, após a remoção de referências duplicadas. Esta coleção foi composta por 78 artigos, sendo todos provenientes da MEDLINE. Desse modo, foram colocados no Rayyan, um software gratuito que auxilia o desenvolvimento de revisões, e disponibilizado aos pesquisadores que leram títulos e resumos dos estudos e responderam dicotomicamente às perguntas “Existem novos fármacos para o tratamento da anemia ferropriva em gestantes?”, “Os novos medicamentos utilizados para tratar anemia ferropriva são eficazes?”, “Os novos medicamentos utilizados para tratar anemia ferropriva são seguros?”, “Os novos medicamentos utilizados para tratar anemia ferropriva são bem tolerados?” e “Os novos medicamentos utilizados para tratar anemia ferropriva apresentam efeitos adversos?” geradas pela equipe para determinação de inclusão dos estudos nas análises. Com isso, foram excluídos 56 estudos, que fugiram ao escopo da investigação. Os artigos mantidos fizeram parte da coleção intermediária, que foi composta por 22 artigos, cujos textos foram analisados na íntegra por, pelo menos, dois pesquisadores independentemente. As discordâncias foram resolvidas pela leitura por parte de um terceiro investigador, com realização de um debate entre os autores, sendo mantidos 14 artigos, que compuseram a coleção final. Nessa etapa, realizou-se uma análise crítica aprofundada dos artigos que avaliaram, precisamente, a suplementação individual e

comparativa dos fármacos para o tratamento da anemia ferropriva na gravidez. As etapas de elaboração dessa revisão foram compiladas num fluxograma, conforme a Figura 1.

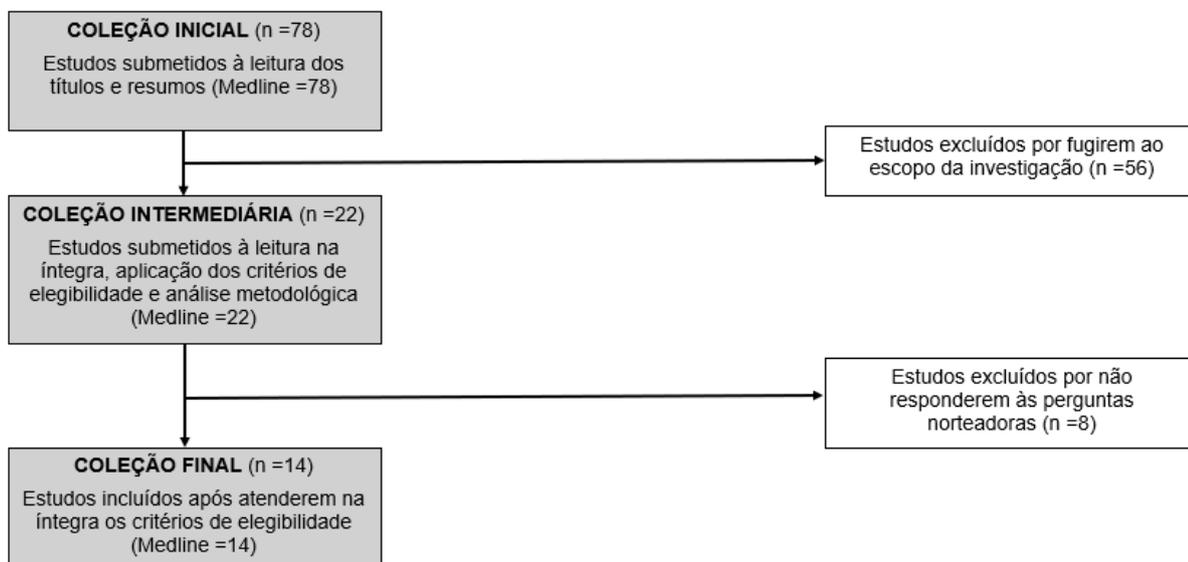


Figura 1 - Fluxograma representativo do processo metodológico de seleção dos artigos para revisão integrativa. **Fonte:** elaborado pelos autores, 2023.

3. RESULTADOS

Os 14 artigos selecionados para essa revisão foram organizados e tiveram suas informações extraídas a partir de um instrumento elaborado pelos autores, que tinha como componentes os seguintes tópicos: autores e ano de publicação, objetivos do estudo, metodologia e principais resultados, conforme exposto na Tabela 1.

Todos os estudos selecionados foram escritos no idioma inglês e elaborados nos países: Austrália (um), Coreia do Sul (um), Egito (quatro), Índia (quatro), Itália (um), Malásia (dois) e Suíça (um). Não foram encontrados estudos desenvolvidos na América Latina que atendessem aos critérios de inclusão. Os estudos envolveram como amostras populacionais mulheres em gravidez única e com anemia ferropriva, independente da faixa etária.

Tabela 1. Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Autores (ano)	Objetivos	Metodologia	Resultados
Abbas <i>et al.</i> ¹¹	Comparar a eficácia e a tolerabilidade de bis-glicinato ferroso oral <i>versus</i> sulfato ferroso de glicina no tratamento da anemia ferropriva em gestantes	200 gestantes, 14 a 18 semanas e anemia leve a moderada, distribuídas em dois grupos: bis-glicinato ferroso (n=100) e sulfato ferroso de glicina (n=100).	Após oito semanas de tratamento, todos os índices hematológicos foram maiores no grupo usando bis-glicinato ferroso, observando-se aumento médio significativo de Hb. Constipação foi o principal efeito adverso em ambos os grupos.
Abu <i>et al.</i> ¹²	Comparar os efeitos entre o sulfato ferroso e fumarato ferroso adicionado ao zinco elementar sobre os níveis de hemoglobina, de ferritina sérica e efeitos colaterais no tratamento de anemia ferropriva em gestantes.	130 gestantes, 12 a 34 semanas e hemoglobina entre 7,0 e 11,0 g/l, distribuídas em dois grupos: sulfato ferroso (n=68) e fumarato ferroso adicionado zinco elementar (n=62).	Os dois grupos apresentaram crescimento nos níveis séricos de hemoglobina e ferritina, não havendo diferença significativa entre as duas medicações. Ambos os grupos apresentaram efeitos adversos, principalmente intolerância gastrointestinal e constipação.
Bhavi; Jaju ¹³	Comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade da sacarose de ferro intravenosa com a do fumarato ferroso oral na anemia ferropriva durante 14 a 34 semanas de gravidez.	112 gestantes de 18 a 45 anos com hemoglobina entre 70,0 e 110,0 g/L e ferritina sérica <15,0 ng/ml foram distribuídas em dois grupos: fumarato ferroso (n=56) e sacarose de ferro intravenoso (n=56).	Após quatro semanas do tratamento, ambos os grupos apresentaram aumento similar da hemoglobina e efeitos adversos. No entanto, o Grupo sacarose de ferro intravenoso apresentou um aumento significativamente maior nos níveis de ferritina sérica.
Breyman <i>et al.</i> ¹⁴	Comparar a eficácia e segurança da carboximaltose férrica intravenosa com sulfato ferroso oral de primeira linha em gestantes com anemia ferropriva.	252 gestantes, segundo ou terceiro trimestre, com ferritina sérica ≤ 20,0 ng/ml e anemia ferropriva, distribuídas em dois grupos: carboximaltose férrica intravenoso (n=126) e sulfato ferroso oral (n=126).	As gestantes que usaram carboximaltose férrica intravenosa obtiveram maiores níveis de hemoglobina, menor tempo na correção da anemia e menor relato de efeitos adversos.
Rana <i>et al.</i> ¹⁵	Comparar a eficácia, a segurança e a adesão ao complexo hidróxido férrico-polimaltose, ascorbato ferroso em relação ao sulfato ferroso em tratamento de mulheres gestantes com anemia ferropriva.	150 gestantes, 12 a 26 semanas com Hemoglobina entre 7,0 e 9,9 g/dL e anemia hipocrômica microcítica, distribuídas em três grupos: sulfato ferroso (n = 50), hidróxido férrico-polimaltose (n=50) e ascorbato ferroso (n=50), avaliados nos dias 0, 30, 60 e 90 do tratamento.	Não houve diferença significativa entre os grupos no valor da hemoglobina nos dias 30 e 60. No dia 90, o grupo ascorbato ferroso apresentou um resultado relevante quando comparado ao grupo do sulfato ferroso. De modo geral, os efeitos adversos foram semelhantes entre os três grupos.
Darwish <i>et al.</i> ¹⁶	Testar a eficácia e segurança da lactoferrina oral <i>versus</i> dextrano de ferro de baixo peso molecular em dose total de infusão no tratamento de anemia ferropriva nos segundo e terceiro trimestres da gestação.	120 gestantes, 14 a 28 semanas e com anemia ferropriva, divididas em dois grupos: lactoferrina oral (n=60) e dextrano de ferro de baixo peso molecular (n=60).	Quando comparados os dois grupos, os níveis de hemoglobina foram semelhantes, porém o nível da ferritina sérica apresentou um aumento significativamente maior no grupo lactoferrina oral. Em relação aos efeitos adversos, nenhum apresentou alterações significativas.
Darwish <i>et al.</i> ¹⁷	Testar a segurança, custo-benefício da infusão de dose total de dextrano de ferro de baixo peso molecular, em comparação com fumarato ferroso oral, para o tratamento da anemia ferropriva durante a gravidez e potenciais efeitos adversos.	66 gestantes, 14 a 28 semanas com anemia ferropriva, foram divididas em dois grupos: dextrano de ferro de baixo peso molecular (n=33) e fumarato ferroso oral (n=33).	O grupo dextrano de ferro de baixo peso molecular apresentou uma diferença significativamente superior à do grupo fumarato ferroso oral na melhora dos níveis de hemoglobina e não apresentou efeitos adversos relevantes, enquanto o grupo fumarato ferroso oral apresentou constipação (60,6%), vômitos (39,4%) e desconforto epigástrico (39,4%).

Fonte: Pesquisa própria, 2024.

Continua...

Cont.: Tabela 1. Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Autores (ano)	Objetivos	Metodologia	Resultados
Jose <i>et al.</i> ¹⁸	Avaliar a eficácia e segurança da carboximaltose férrica intravenosa e complexo de sacarose de ferro intravenoso no tratamento de anemia ferropriva na gestação.	100 gestantes, 16 a 36 semanas com hemoglobina entre 6,0 e 10,0 g/dL foram distribuídas em dois grupos: carboximaltose férrica intravenoso (n=50) e sacarose de ferro intravenoso (n=50).	A elevação significativa da hemoglobina ocorreu após 12 semanas do início do tratamento sendo maior no grupo carboximaltose férrica intravenoso.
Khalafallah <i>et al.</i> ¹⁹	Comparar a eficácia e a segurança da carboximaltose férrica intravenosa, polimaltose de ferro intravenosa e o sulfato ferroso oral no tratamento da anemia ferropriva em gestantes.	286 gestantes, segundo ou terceiro trimestre, hemoglobina entre 85,0 e 120,0 g/L e ferritina menor que 100,0 µg/L, divididas em Grupo 1: carboximaltose férrica intravenoso 1000 mg (n=83); Grupo 2: polimaltose de ferro intravenoso 1000 mg (n=82); e Grupo 3: sulfato de ferro oral 325 mg diariamente (n=81).	Os grupos que utilizaram reposição férrica por via intravenoso (Grupos 1 e 2) apresentaram melhora significativa na hemoglobina e na ferritina sérica, com efeitos adversos de dor óssea e náuseas e sem diferença entre os grupos e com melhor aceitação nos tratamentos. O grupo 3 apresentou grande quantidade de efeitos adversos gastrointestinais.
Lagana <i>et al.</i> ²⁰	Avaliar os efeitos obtidos pela administração de pirofosfato férrico dispersível micronizado mais alfa-lactalbumina em comparação com gluconato ferroso em gestantes acometidas por anemia ferropriva.	50 gestantes, 14 a 26 semanas, hemoglobina abaixo de 10,5 g/dL e ferritina entre 10,0-15,0 mcg/L, distribuídas em: Grupo 1: pirofosfato férrico dispersível micronizado combinado com alfa-lactalbumina (n=25); Grupo 2: gluconato ferroso (n=25).	A comparação entre os dois grupos, mostrou um aumento de 5,7% na hemoglobina e 56,7% na ferritina no Grupo 1. As mulheres gestantes do Grupo 1 não relataram nenhum efeito colateral durante o tratamento e a taxa cumulativa de efeitos colaterais foi de 24,0% no grupo 2.
Moety <i>et al.</i> ²¹	Comparar a eficácia e a tolerabilidade do ferro aminoácido quelato e do fumarato ferroso no tratamento de gestantes com anemia ferropriva.	150 gestantes, 14 a 18 semanas, hemoglobina entre 7,0 e 10,9 g/dL e ferritina sérica menor que 12,0 µg/L foram distribuídas em dois grupos: ferro aminoácido quelato (n=75) e fumarato ferroso (n=75).	Ambos os grupos obtiveram crescimento na concentração de hemoglobina, sendo que o grupo em uso de ferro aminoácido quelato apresentou um crescimento maior e mais rápido que o grupo do fumarato ferroso nos momentos avaliados. Os efeitos adversos foram maiores no grupo fumarato ferroso.
Neogi <i>et al.</i> ²²	Avaliar a segurança e eficácia clínica da sacarose de ferro intravenosa <i>versus</i> terapia oral com ferro elementar mais ácido fólico no tratamento de mulheres com anemia por deficiência de ferro moderada a grave na gravidez.	2018 gestantes, 20 e 28 semanas e hemoglobina 5,0-8,0 g/dL ou de 29 a 32 semanas com hemoglobina 5,0-9,0 g/dL, foram divididas em: Grupo 1: sacarose de ferro intravenoso (n=999); Grupo 2: ferro elementar mais ácido fólico (n=1019).	O aumento nos níveis de hemoglobina foi superior do grupo 1 em todos os pontos de checagem (6 semanas, parto e 6 semanas pós-parto). Além disso, os efeitos adversos gastrointestinais foram mais relevantes no grupo 2.
Samsudin <i>et al.</i> ²³	Comparar a eficácia, efeitos colaterais e resultados clínicos entre o complexo de sacarose de ferro parenteral e dextrano de ferro de baixo peso molecular para anemia ferropriva na gestação.	40 gestantes, com 17 anos ou mais com anemia ferropriva em gestação única, foram divididas em: Grupo 1: sacarose de ferro parenteral (n=20); Grupo 2: dextrano de ferro de baixo peso molecular (n=20).	O grupo 1 teve um aumento significativo nos níveis de hemoglobina e não apresentou efeitos adversos relevantes, enquanto o Grupo 2 apresentou alguns, como: falta de ar, vertigem, náusea e vômitos.
Shim <i>et al.</i> ²⁴	Comparar a eficácia, efeitos, segurança e tolerabilidade da carboximaltose férrica intravenosa e do sulfato ferroso oral como tratamento para anemia ferropriva em mulheres grávidas e seus recém-nascidos	87 gestantes, 16 e 33, foram tratadas com carboximaltose férrica intravenosa (n=45) e com sulfato ferroso (n=42).	As gestantes tratadas com a carboximaltose férrica apresentaram uma diferença significativa na elevação da hemoglobina e da ferritina sérica quando comparada ao grupo que utilizou sulfato ferroso. As incidências totais de eventos adversos foram semelhantes em ambos os grupos.

Fonte: Pesquisa própria, 2024.

4. DISCUSSÃO

A anemia na gravidez representa um problema de saúde para a mãe e para o feto, pois as demandas de ferro aumentam drasticamente durante este período devido a alterações no metabolismo materno e nas necessidades crescentes do feto, que contribuem para modificações hematológicas, como aumento do número de eritrócitos, requerendo um aporte maior de ferro¹¹. Dessa maneira, esta maior necessidade potencializa o risco da mãe e do bebê de desenvolverem a anemia ferropriva, que pode desencadear complicações gestacionais e elevação da morbidade e mortalidade materna e infantil¹⁴.

Dessa forma, o medicamento que tem o seu uso mais difundido para reparar os distúrbios hematológicos por carência de ferro nas gestantes consiste no sulfato ferroso oral. No entanto, esse medicamento pode manifestar efeitos colaterais gastrointestinais que comprometem a adesão ao tratamento da anemia. Desse modo, diversas preparações farmacológicas foram elaboradas visando reduzir esses efeitos adversos, realizando um suprimento rápido e adequado de ferro, trazendo benefícios clínicos para as gestantes¹⁴. Assim, essa temática apresenta grande relevância, sendo importante a utilização de tratamentos mais efetivos para a anemia ferropriva em gestantes e com maior tolerabilidade.

4.1 BIS-GLICINATO FERROSO

A utilização do bis-glicinato ferroso oral apresentou aumento na taxa de Hb, segurança e eficácia significativamente superiores quando comparada ao uso de sulfato ferroso de glicina oral em gestantes com anemia ferropriva no segundo trimestre da gestação. Além disso, apresentou um número significativamente menor de efeitos adversos quando comparado ao sulfato ferroso de glicina, corroborando para a adesão ao tratamento pelas pacientes¹¹.

4.2 CARBOXIMALTOSE FÉRRICA

De acordo com Breymann *et al.*¹⁴, o tratamento com carboximaltose férrica (CMF) se mostrou benéfico quando comparado com o sulfato ferroso. As pacientes em utilização do CMF apresentaram uma taxa de correção da anemia (definida como Hb > 11,0g/dL) duas vezes maior do que aquelas que utilizaram sulfato ferroso em um período de tempo menor. Além disso, esse tratamento apresentou menos efeitos adversos, reduzindo

substancialmente o aparecimento de distúrbios gastrointestinais e conseqüentemente apresentou melhor aderência ao tratamento.

Conforme Shim *et al.*²⁴, o estudo da eficácia e segurança da CMF *versus* sulfato ferroso em gestantes coreanas demonstrou que, durante o período final da gravidez, ocorreram elevações rápidas de Hb após o tratamento com CMF. Contudo, no subgrupo coreanas grávidas, o intervalo de tempo para correção de distúrbios hematológicos não apresentou diferença estatística comparada com as gestantes não-coreanas. As pacientes coreanas em uso da CMF apresentaram melhorias da qualidade de vida e controle dos componentes mentais e físicos no decorrer do ciclo gravídico, em detrimento das que fizeram o uso do sulfato ferroso. Além disso, o tratamento da anemia ferropriva com CMF levou a menos efeitos adversos gastrointestinais do que com sulfato ferroso. Assim, nas gestantes intolerantes ao uso do sulfato ferroso ou naquelas em que é necessária a correção da anemia de forma rápida antes do parto, a CMF se tornou uma alternativa segura e eficaz para reparação da anemia ferropriva.

Khalafallah *et al.*¹⁹ compararam a utilização de CMF endovenosa com a polimaltose de ferro endovenosa e sulfato ferroso oral diário. O uso de CMF mostrou uma elevação maior nos níveis de Hb e ferritina do que a utilização de sulfato ferroso oral, mas não se mostrou diferente do uso de polimaltose de ferro endovenosa. Pouco mais da metade das pacientes do grupo do sulfato ferroso apresentou efeitos adversos gastrointestinais. Além disso, não houve diferença significativa entre os efeitos adversos nos grupos do CMF e polimaltose de ferro endovenosa. Ademais, todas as gestantes relataram que o tratamento com CMF apresentou-se favorável devido ao diminuto intervalo de 15 minutos para fazer a infusão, enquanto um terço das pacientes que utilizaram sulfato ferroso não aderiu ao esquema de tratamento.

Além disso, Jose *et al.*¹⁸, ao comparar a utilização da carboximaltose férrica com a sacarose de ferro, demonstrou que a CMF se mostrou significativamente mais eficiente no aumento dos níveis de Hb. Por fim, sua utilização não gerou nenhum efeito adverso relevante.

4.3 COMPLEXO HIDRÓXIDO FÉRRICO-POLIMALTOSE

Rana *et al.*¹⁵ compararam o uso de complexo hidróxido férrico-polimaltose, ascorbato ferroso e sulfato ferroso no tratamento de anemia ferropriva em gestante. Foi demonstrado que não houve diferença significativa no aumento da taxa de Hb entre os três grupos. Além

disso, o grupo de sulfato ferroso apresentou um número significativamente maior de pacientes com efeitos adversos (náusea, dor epigástrica e constipação) do que os outros dois medicamentos. Nesse sentido, complexo hidróxido férrico-polimaltose e ascorbato ferroso são opções viáveis para substituir o sulfato ferroso no tratamento de anemia ferropriva na gestação.

4.4 DEXTRANO DE FERRO DE BAIXO PESO MOLECULAR

Conforme Darwish *et al.*¹⁷, o uso de dextrano de ferro de baixo peso molecular demonstrou aumento significativamente relevante nos níveis de Hb, com uma quantidade significativamente menor de efeitos adversos do que o fumarato ferroso oral. Os efeitos adversos do fumarato ferroso incluíram especialmente os gastrointestinais, enquanto os do dextrano de ferro foram inflamação no local de aplicação. Entretanto, devido ao seu custo elevado e à necessidade de hospitalização ou monitoramento ambulatorial, é preferível a utilização de ferro oral no tratamento de anemia ferropriva na gestação.

Em complemento, a utilização da lactoferrina, em sachês orais, demonstrou resultados significativos como alternativa ao uso de dextrano de ferro, uma vez que obteve um aumento similar nos níveis de Hb com elevação significativamente maior nas taxas de ferritina sérica. Ademais, o uso do dextrano apresentou poucos efeitos adversos assim como a lactoferrina, sendo leves e sem prejudicar o tratamento da anemia¹⁶.

4.5 FERRO QUELATADO COM AMINOÁCIDOS

Moety *et al.*²² demonstraram que não houve diferença significativa no tratamento com ferro quelatado com aminoácidos e fumarato ferroso, pois ambos os fármacos reestabeleceram os valores basais de Hb, ferro e ferritina sérica. No entanto, o uso do ferro quelatado com aminoácidos precisou de menos tempo para corrigir os valores hematológicos, fazendo com que os autores sugerissem que, se a anemia ferropriva fosse diagnosticada ao final da gestação, o ferro quelatado com aminoácidos deveria ser a droga de escolha. Além disso, constipação, náuseas, vômitos e diarreia foram efeitos adversos presentes em ambos os medicamentos, porém os efeitos gastrointestinais foram significativamente mais comuns nas pacientes que utilizaram o fumarato ferroso. Ademais, devido a presença de menos efeitos adversos, o ferro quelatado com aminoácidos foi mais bem tolerado pelas gestantes do que o fumarato ferroso.

4.6 PIROFOSFATO FÉRRICO DISPERSÍVEL MICRONIZADO COM ALFA-LACTALBUMINA (PFDM-AL)

Laganà *et al.*²⁰ relataram que as pacientes em uso PFDM-AL, após 30 dias de tratamento apresentaram aumento relevante nos valores de Hb e ferritina em comparação aos que fizeram uso de gluconato ferroso. Ademais, as gestantes não demonstraram nenhum efeito adverso durante o tratamento, demonstrando ser uma opção bem segura e eficaz. Além disso, a alfa-lactalbumina apresenta ação anti-inflamatória, reduzindo os processos inflamatórios da gravidez.

4.7 SACAROSE DE FERRO INTRAVENOSA

Bhavi e Jaju¹³ demonstraram a eficácia da sacarose de ferro quando comparada ao fumarato ferroso. Embora a elevação da Hb tenha sido semelhante, o aumento na taxa de ferritina sérica foi substancialmente maior no tratamento com sacarose de ferro. Outrossim, essa medicação apresentou menos efeitos adversos e de maneira mais branda, como irritação no local da injeção.

Neogi *et al.*²² compararam a aplicação de sacarose de ferro com ferro elementar adicionado ao ácido fólico no tratamento de anemias ferroprivas moderadas e graves em gestantes. Pacientes em utilização de sacarose de ferro mostraram uma elevação na concentração de Hb superior àquelas em uso de ferro elementar mais o ácido fólico. No entanto, foi relatado um risco significativamente maior de efeitos adversos maternos quando utilizado a sacarose de ferro, incluindo dor de cabeça, náuseas e vômitos e febre. O estudo foi interrompido pelos autores por haver pouca evidência na eficácia da sacarose de ferro no tratamento de anemias ferroprivas moderadas e graves na gestação, quando comparado com a utilização de ferro elementar mais o ácido fólico.

Samsudin *et al.*²³ relataram que as pacientes que utilizaram a sacarose de ferro apresentaram aumentos significativos nos níveis de hemoglobina quando comparado com as pacientes que receberam dextrano de ferro de baixo peso molecular. Além disso, não houve efeitos adversos no grupo da sacarose, sendo um tratamento bem tolerado pelas pacientes. Já o grupo que utilizou o dextrano de ferro apresentou efeitos adversos como falta de ar, vertigem, náuseas, vômitos e hipotensão.

4.8 SULFATO FERROSO MAIS MICRONUTRIENTES E FUMARATO FERROSO MAIS ZINCO ELEMENTAR

Abu *et al.*¹² compararam o uso de sulfato ferroso mais micronutrientes e fumarato ferroso mais zinco elementar no tratamento de anemia ferropriva na gestação. Ambos os medicamentos tinham uma eficácia semelhante na alteração da Hb e ferritina sérica, além de não possuírem uma diferença relevante entre o tipo e da prevalência dos efeitos adversos, visto que em ambos os medicamentos os eventos eram principalmente gastrointestinais. Dessa maneira, ambos possuem uma utilidade equivalente no tratamento da anemia ferropriva em gestantes.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados obtidos, foi possível verificar a eficácia e tolerabilidade de diversos medicamentos para o tratamento da anemia ferropriva em gestantes. Entre as opções terapêuticas apresentadas, CMF, complexo hidróxido férrico-polimaltose, ascorbato ferroso e fumarato ferroso mais zinco elementar manifestaram resultados positivos quando comparados diretamente ao sulfato ferroso, utilizado atualmente para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em gestantes. Essas medicações apresentaram maior eficácia na correção da anemia e em menor tempo, além de apresentarem menos efeitos adversos e, por conta disso, uma maior tolerabilidade foi observada na maioria deles quando comparadas ao uso do sulfato ferroso.

Além disso, observou-se que dextrano de ferro de baixo peso molecular, lactoferrina PFDM-AL, bis-glicinato ferroso e ferro aminoácido quelato apresentaram resultados satisfatórios no tratamento da anemia ferropriva, visto que conseguiram aumento significativo e/ou em tempo menor para correção, principalmente, dos níveis de hemoglobina e ferritina sérica sem apresentar grandes efeitos adversos e com uma boa segurança. No entanto, essas opções terapêuticas não foram avaliadas por meio de um ensaio clínico randomizado controlado com um grupo controle de sulfato ferroso.

Ademais, a sacarose de ferro intravenosa apresentou boa eficácia nas anemias graves, porém seus efeitos adversos foram intensos, o que tornou essa opção terapêutica menos atrativa.

Dessa forma, o estudo visou demonstrar a variabilidade de medicamentos ofertados em diversos países que podem ser adotados e utilizados na prática clínica no âmbito do

Sistema Único de Saúde. Assim, ao analisar-se os resultados da carboximaltose férrica e suas vantagens sobre a aplicação, recomenda-se a introdução desse medicamento na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde (RENAME). Ademais, sugere-se a execução de novas pesquisas sobre o tratamento da anemia ferropriva em gestantes no Brasil, a fim de atenuar o abandono da terapia medicamentosa.

No decorrer das buscas aos artigos, ocorreram entraves diante a viabilidade de pesquisas científicas brasileiras, atualizadas diante a temática “opções terapêuticas para o tratamento da anemia ferropriva em gestantes”. Essa falta de dados dificultou a coleta de informações acadêmicas diante da população gestacional e seus subgrupos amostrais: negras, indígenas, brancas, pardas e adolescentes. Além disso, apenas cinco estudos executaram a comparação do sulfato ferroso, principal fármaco orientado pelo Ministério da Saúde, com outras opções de medicamentos.

Outrossim, não foram observados estudos que tratam de anemia ferropriva em gestações na adolescência. Por isso, conhecendo a realidade socioeconômica brasileira e de diversos outros países, recomenda-se a confecção de novos estudos visando o tratamento da anemia ferropriva em gestantes adolescentes.

REFERÊNCIAS

1 Schafaschek HDS, Silva CF, Silva GF, Guimbala MAB, Almeida SD, Silva JC. Estudo da prevalência de anemia gestacional e fatores associados na maternidade de referência do município de Joinville – SC. Rev Med. 2019;98(6):389-95.

2 World Health Organization (WHO). Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [acesso em 25 jan 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513067>

3 Souza ES, Batista JET, Lyrio AO, Guedes EM, Figueiredo ACMG, Cruz SS. Prevalência de anemia em gestantes das Américas: uma revisão rápida com metanálise. Saúde Pesqui. 2023;16(2):1-16.

4 Guia LCM, Silva APF, Santos EES, Souza LMO, Silva Júnior GB. Frequência de anemia: uma comparação entre gestantes adolescentes e adultas. Rev Elet Acervo Saúde. 2021;13(7):1-9.

5 Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. BMJ Open Gastroenterology. 2022;9(1):e000759.

-
- 6 Scalcon PP, Marisco PC, Zavalhia LS. Diagnóstico de anemia ferropriva em crianças de 0 a 59 meses internadas em um hospital no município de Cruz Alta - RS por meio da avaliação do hemograma. *Rev Bras Anál Clín.* 2018;50(2):70-4.
- 7 Rabelo DM, Silva TS, Oliveira MF, Souza LMP, Costa NR. Tratamento e controle da anemia ferropriva no período gestacional. *Rev Acad Conecta FASF.* 2017;2(1):14–25.
- 8 Ferreira LB, Melo LF, Melo MEF, Sousa TM, Miranda C, Pereira SCL, et al. Fatores assistenciais e gestacionais associados à anemia em nutrízes atendidas em um banco de leite humano. *Ciênc Saúde Colet.* 2018;23(11):3567–75.
- 9 Pallone LV, Jesus FA, Gonçalves GA, Navarra LC, Melo DG, Ferreira RA, et al. Effects of intrauterine latent iron deficiency on auditory neural maturation in full-term newborns. *J Pediatr.* 2020;96(2):202-9.
- 10 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Caderno dos programas nacionais de suplementação de micronutrientes. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
- 11 Abbas AM, Abdelbadee SA, Alanwar A, Mostafa S. Efficacy of ferrous bis-glycinate versus ferrous glycine sulfate in the treatment of iron deficiency anemia with pregnancy: a randomized double-blind clinical trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2018;32(24):4139–45.
- 12 Abu MA, Borhan AS, Abdul Karim AK, Ahmad MF, Mahdy ZA. Comparison between Iberet Folic® and Zincofer® in treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2020;42(1):49-56.
- 13 Bhavi SB, Jaju PB. Intravenous iron sucrose v/s oral ferrous fumarate for treatment of anemia in pregnancy. A randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2017;17(1):137.
- 14 Breymann C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med.* 2017;45(4): 443-53.
- 15 Rana P, Chavan S, Tripathi R, Tekur U. Comparison of efficacy & safety of iron polymaltose complex & ferrous ascorbate with ferrous sulphate in pregnant women with iron-deficiency anaemia. *Indian J Med Res.* 2021;154(1):78.
- 16 Darwish AM, Fouly HA, Saied WH, Farah E. Lactoferrin plus health education versus total dose infusion (TDI) of low-molecular weight (LMW) iron dextran for treating iron deficiency anemia (IDA) in pregnancy: a randomized controlled trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2018;32(13):2214-20.
- 17 Darwish AM, Khalifa EE, Rashad E, Farghally E. Total dose iron dextran infusion versus oral iron for treating iron deficiency anemia in pregnant women: a randomized controlled trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2017;32(3):398–403.

18 Jose A, Mahey R, Sharma JB, Bhatla N, Saxena R, Kalaivani M, et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Feb 4;19(1):54.

19 Khalafallah AA, Hyppa A, Chuang A, Hanna F, Wilson E, Kwok C, et al. A Prospective Randomised Controlled Trial of a Single Intravenous Infusion of Ferric Carboxymaltose vs Single Intravenous Iron Polymaltose or Daily Oral Ferrous Sulphate in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy. *Semin Hematol*. 2018;55(4):223-34.

20 Laganà AS, Costabile L, Filati P, Noventa M, Vitagliano A, D'Anna R. Effects of micronised dispersible ferric pyrophosphate combined with alpha-lactalbumin in pregnant women affected by iron deficiency anemia: results from a prospective, double-blind, randomized controlled trial. *Eur Rev MedPharmacoll Sci*. 2018;22(11):3602-8.

21 Abdel Moety GAF, Ali AM, Fouad R, Ramadan W, Belal DS, Haggag HM. Amino acid chelated iron versus an iron salt in the treatment of iron deficiency anemia with pregnancy: A randomized controlled study. *Eur J Obstet, Gynecol, Reprod Biol*. 2017;210:242-6.

22 Neogi SB, Devasenapathy N, Singh R, Bhushan H, Shah D, Divakar H, et al. Safety and effectiveness of intravenous iron sucrose versus standard oral iron therapy in pregnant women with moderate-to-severe anaemia in India: a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2019;7(12):e1706-16.

23 Samsudin S, Dulasi M, Sany S, Balanathan K, Chong SE, Ali A. Safety and efficacy of intravenous iron sucrose versus low molecular weight iron dextran for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: a randomized controlled trial. *Int J Women's Health*. 2020;12:1259-70.

24 Shim JY, Kim MY, Kim YJ, Lee Y, Lee JJ, Jun JK, et al. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose versus ferrous sulfate for iron deficiency anemia during pregnancy: subgroup analysis of Korean women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):349.