

AValiação DO TRATAMENTO DE ANEMIA FERROPRIVA COM FERRO ORAL EM ADULTOS: COMPARAÇÃO ENTRE ADMINISTRAÇÃO DIÁRIA E EM DIAS ALTERNADOS

MANAGEMENT OF THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA WITH ORAL IRON IN ADULTS: COMPARISON BETWEEN DAILY AND ALTERNATE-DAY ADMINISTRATION

MANEJO DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO CON HIERRO ORAL EN ADULTOS: COMPARACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DIARIA Y LA ADMINISTRACIÓN EN DÍAS ALTERNOS

Yan Carlos de Sousa Diniz

Estudante de Medicina, Instituição: Centro Universitário de Patos. E-mail: yandiniz@med.fiponline.edu.br | Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-3894-2773>

Adson Justino da Silva

Professor de Hematologia. Instituição: Centro Universitário de Patos. E-mail: adsonj.silva12@gmail.com | Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-1951-0999>

Milena Nunes Alves de Sousa

Doutora em Promoção de Saúde. Instituição: Centro Universitário de Patos/Faculdade São Francisco da Paraíba. E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br | Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8327-9147>

Como citar este artigo:

DINIZ, Y. C. S.; SILVA, A. D.; SOUSA, M. N. A. Avaliação do tratamento de anemia ferropriva com ferro oral em adultos: comparação entre administração diária e em dias alternados. **Desafios. Revista interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**. Palmas, v. 12, n. 7, p. 124-145, 2025. DOI: <https://doi.org/10.20873/saberesemcirculaçã01>

ABSTRACT:

Iron deficiency anemia is the most prevalent form of anemia worldwide, often associated with low dietary intake, chronic blood loss, or poor iron absorption. Standard treatment is based on oral iron replacement, traditionally administered in daily doses. However, recent studies suggest that administration on alternate days may optimize intestinal absorption and reduce adverse gastrointestinal effects, promoting therapeutic adherence. This study aimed to compare the efficacy of treating iron deficiency anemia in adults using oral iron on a daily basis versus on alternate days. A systematic review with meta-analysis was performed, following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines, based on searches in multiple databases using the descriptors “Iron-Deficiency Anemia” AND “Oral Iron” AND “Hemoglobin” and their synonyms, considering publications from the last decade. The final sample, after eligibility criteria, included five randomized clinical trials with a total of 520 participants. The results of the meta-analysis showed that there was no statistically significant difference between the regimens in increasing hemoglobin levels. However, a lower incidence of gastrointestinal adverse effects was observed in the alternate-day regimen, suggesting a potential clinical advantage in terms of tolerability and adherence. This study contributes to reinforcing the role of alternate-day oral iron as an effective and safe therapeutic alternative, especially relevant in primary care and public health settings.

KEYWORDS: Hepcidin; Therapeutic adherence; Gastrointestinal effects; Primary Care.

RESUMO:

A anemia ferropriva é a forma mais prevalente de anemia no mundo, frequentemente associada à baixa ingestão dietética, a perdas sanguíneas crônicas ou à má absorção de ferro. O tratamento padrão baseia-se na suplementação com ferro oral, tradicionalmente administrado em doses diárias. No entanto, estudos recentes sugerem que a administração em dias alternados pode otimizar a absorção intestinal e reduzir efeitos adversos gastrointestinais, melhorando a adesão terapêutica. Este estudo teve como objetivo comparar a eficácia do tratamento da anemia ferropriva em adultos utilizando ferro oral em regime diário versus em dias alternados. Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise, seguindo as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), a partir de buscas realizadas em múltiplas bases de dados com os descritores “Iron-Deficiency Anemia” AND “Oral Iron” AND “Hemoglobin” e seus sinônimos, considerando publicações da última década. A amostra final, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, incluiu cinco ensaios clínicos randomizados com um total de 520 participantes. Os resultados da metanálise demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os regimes no aumento dos níveis de hemoglobina. Entretanto, observou-se menor incidência de efeitos adversos gastrointestinais no regime em dias alternados, sugerindo potencial vantagem clínica em termos de tolerabilidade e adesão. Este estudo contribui para reforçar o papel do ferro oral em dias alternados como alternativa terapêutica eficaz e segura, especialmente relevante em cenários de atenção primária e saúde pública.

PALAVRAS CHAVE: Hepcidina; Adesão terapêutica; Efeitos gastrointestinais; Atenção Primária.

RESUMEN:

La anemia ferropénica es la forma más prevalente de anemia en el mundo, a menudo asociada con una ingesta dietética baja, pérdidas sanguíneas crónicas o mala absorción de hierro. El tratamiento estándar se basa en la suplementación con hierro oral, tradicionalmente administrado en dosis diarias. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la administración en días alternos puede optimizar la absorción intestinal y reducir los efectos adversos gastrointestinales, mejorando la adherencia terapéutica. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia del tratamiento de la anemia ferropénica en adultos utilizando hierro oral en régimen diario frente a días alternos. Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis, siguiendo las directrices de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), a partir de búsquedas realizadas en múltiples bases de datos con los descriptores «Iron-Deficiency Anemia» AND «Oral Iron» AND «Hemoglobin» y sus sinónimos, considerando publicaciones de la última década. La muestra final, tras la aplicación de los criterios de elegibilidad, incluyó cinco ensayos clínicos aleatorizados con un total de 520 participantes. Los resultados del metaanálisis demostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los regímenes en cuanto al aumento de los niveles de hemoglobina. Sin embargo, se observó una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales en el régimen en días alternos, lo que sugiere una ventaja clínica potencial en términos de tolerabilidad y adherencia. Este estudio contribuye a reforzar el papel del hierro oral en días alternos como alternativa terapéutica eficaz y segura, especialmente relevante en escenarios de atención primaria y salud pública.

PALABRAS CLAVE: *Hepcina; Adherencia terapéutica; Efectos gastrointestinales; Atención primaria.*

INTRODUÇÃO

A deficiência absoluta de ferro, caracterizada pela diminuição dos estoques desse mineral essencial no organismo, constitui a causa mais comum de anemia no mundo, sendo considerada um grave problema de saúde pública. Estima-se que cerca de 1,2 bilhão de pessoas sejam afetadas globalmente, com maior prevalência em países em desenvolvimento, onde as condições de vida e o acesso aos serviços de saúde são mais precários (Li; Finberg, 2025). A insuficiência de ferro compromete diretamente a síntese de hemoglobina, resultando em manifestações clínicas diversas, como fadiga crônica, palidez, dispneia, vertigem, taquicardia e outros sinais debilitantes, que afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

No Brasil, a anemia ferropriva representa um dos agravos nutricionais mais prevalentes, especialmente nos serviços de Atenção Primária à Saúde (APS). Essa condição acomete de maneira significativa grupos populacionais vulneráveis, como crianças, mulheres em idade fértil e gestantes. A elevada prevalência da anemia ferropriva reflete profundas desigualdades sociais e regionais marcantes. Em algumas regiões do país, como o Norte, Centro-Oeste e, especialmente, o Nordeste, os índices de anemia entre crianças ultrapassam 50%, sendo particularmente críticos entre aquelas com menos de um ano de idade (Jardim-Botelho et al., 2015). Esses dados preocupantes revelam uma realidade de iniquidade no acesso a recursos de saúde e nutrição adequados.

Essas desigualdades regionais também sugerem que a prevalência de anemia em adultos pode ser igualmente elevada nessas áreas, considerando que essas populações enfrentam os mesmos obstáculos estruturais e socioeconômicos. A carência de recursos, a limitação na oferta de serviços contínuos de saúde e a falta de programas efetivos de acompanhamento e suplementação nutricional contribuem para a perpetuação desse cenário. Assim, a anemia ferropriva torna-se uma condição crônica em muitas populações, dificultando o desenvolvimento físico e cognitivo, além de comprometer a produtividade, desempenho escolar e profissional.

O tratamento da anemia ferropriva por meio da administração de ferro oral é amplamente utilizado no Sistema Único de Saúde (SUS). Essa estratégia tem como objetivo restaurar gradualmente os estoques de ferro no organismo, de forma segura e acessível. Contudo, sua eficácia clínica e a adesão ao regime terapêutico enfrentam desafios importantes. Entre os principais fatores que comprometem o sucesso do tratamento, destacam-se os efeitos colaterais do medicamento, como desconforto gastrointestinal, náuseas, constipação, gosto metálico e cefaléia, que podem levar à interrupção precoce da terapia. A baixa adesão ao tratamento prejudica a recuperação

do paciente e contribui para a persistência e recorrência da anemia, além de aumentar os custos indiretos do sistema de saúde, devido à necessidade de novos atendimentos.

Diante desse cenário, surgem propostas de otimização da terapia, entre as quais se destaca o regime de administração em dias alternados. Estudos recentes apontam que essa abordagem pode oferecer eficácia comparável à administração diária, com menor incidência de efeitos adversos e maior tolerabilidade por parte dos pacientes (Düzen Oflas et al., 2020). Essa estratégia visa não apenas melhorar a adesão terapêutica, mas também reduzir a sobrecarga sobre os serviços de saúde, ao diminuir o número de retornos de pacientes para o manejo dos sintomas indesejáveis relacionados ao ferro oral.

A recorrência de atendimentos médicos por conta de eventos adversos, especialmente no regime diário, contribui para a sobrecarga do SUS e compromete a continuidade do cuidado. O ciclo de interrupção e reinício do tratamento, associado à baixa adesão, resulta em uma recuperação prolongada e maior risco de complicações relacionadas à anemia, como sobrecarga cardíaca, hipóxia tecidual e, em casos extremos falência orgânica, com risco de mortalidade. Em estágios avançados, a anemia ferropriva pode requerer transfusões sanguíneas, um recurso comumente empregado em unidades hospitalares públicas. Entretanto, essa medida invasiva poderia ser evitada por meio de intervenções eficazes e precoces implementadas na APS.

A adoção de tratamentos mais toleráveis e eficazes na atenção básica também contribuiria para o uso racional das bolsas de sangue, recurso limitado e vital em situações de urgência e emergência. A escassez de hemoderivados compromete o atendimento de pacientes críticos, tornando ainda mais necessário buscar estratégias terapêuticas que minimizem a progressão da anemia e a demanda por tratamentos mais complexos.

Do ponto de vista fisiológico, a administração intermitente do ferro oral parece trazer benefícios adicionais. A hepcidina, hormônio hepático responsável pela regulação da absorção de ferro no trato gastrointestinal, desempenha papel crucial nesse processo. A administração contínua de ferro provoca diretamente elevação dos níveis de hepcidina, reduzindo a absorção deste mineral e promovendo acúmulo indesejado nos estoques corporais. A administração em dias alternados, por sua vez, evitará a elevação excessiva da hepcidina, otimizando a absorção do ferro e reduzindo a ocorrência de efeitos colaterais (Grover; Sampagar, 2024). Essa evidência sugere que a modulação da resposta hepcidínica pode ser um fator determinante na eficácia do tratamento.

Diante dessas evidências clínicas e fisiológicas, é imprescindível aprofundar o estudo sobre a efetividade dos diferentes regimes de administração do ferro oral. Estudos como o de Kaundal et al. (2019) reforçam o potencial da administração em dias alternados como alternativa viável e eficaz, com impacto positivo tanto na adesão quanto na tolerância ao tratamento.

Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da administração de ferro oral em dias alternados, em comparação com o regime diário, em pacientes diagnosticados com anemia ferropriva. Além disso, serão analisados fatores clínicos e sociodemográficos que possam influenciar a resposta ao tratamento, visando oferecer subsídios para o aprimoramento das práticas terapêuticas e para a formulação de políticas públicas mais efetivas no combate à anemia ferropriva no Brasil.

METODOLOGIA

O presente estudo é do tipo Revisão Sistemática de Literatura (RS), uma das principais bases para produção de evidências científicas de excelência e, por conseguinte, um instrumento norteador de mudanças nas condutas médicas futuras, com o objetivo de promover avanços na qualidade de vida da população, o que corrobora com o conceito de Práticas Baseadas em Evidência (PBE). Outrossim, essa categoria de estudo busca selecionar e sintetizar os dados dos estudos de melhor qualidade para poder contribuir com excelência em futuras pesquisas (Patel et al., 2022)

Foi feita uma revisão sistemática em sete bases de dados, seguindo as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), sendo utilizada a estratégia de pesquisa PICO, que significa: P (População): Pacientes com anemia por deficiência de ferro; I (Intervenção): ferro oral em dias alternados; C (Comparação): ferro oral contínuo; O (Outcome/Desfecho): Melhora nos níveis de hemoglobina e menor ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais. Assim, a pergunta que foi utilizada para nortear a pesquisa foi: “Em pacientes com anemia por deficiência de ferro, a administração intermitente de ferro oral (em dias alternados) é tão eficaz quanto a administração diária contínua na melhora dos níveis de hemoglobina, com menor ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais?”.

O protocolo desta RS foi previamente registrado no PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) sob o número CRD420251140339, disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251140339>.

Ademais, foram utilizadas as seguintes bases de dados para a obtenção dos artigos: National Library of Medicine (PUBMED), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Biblioteca virtual em saúde (BVS), Cochrane

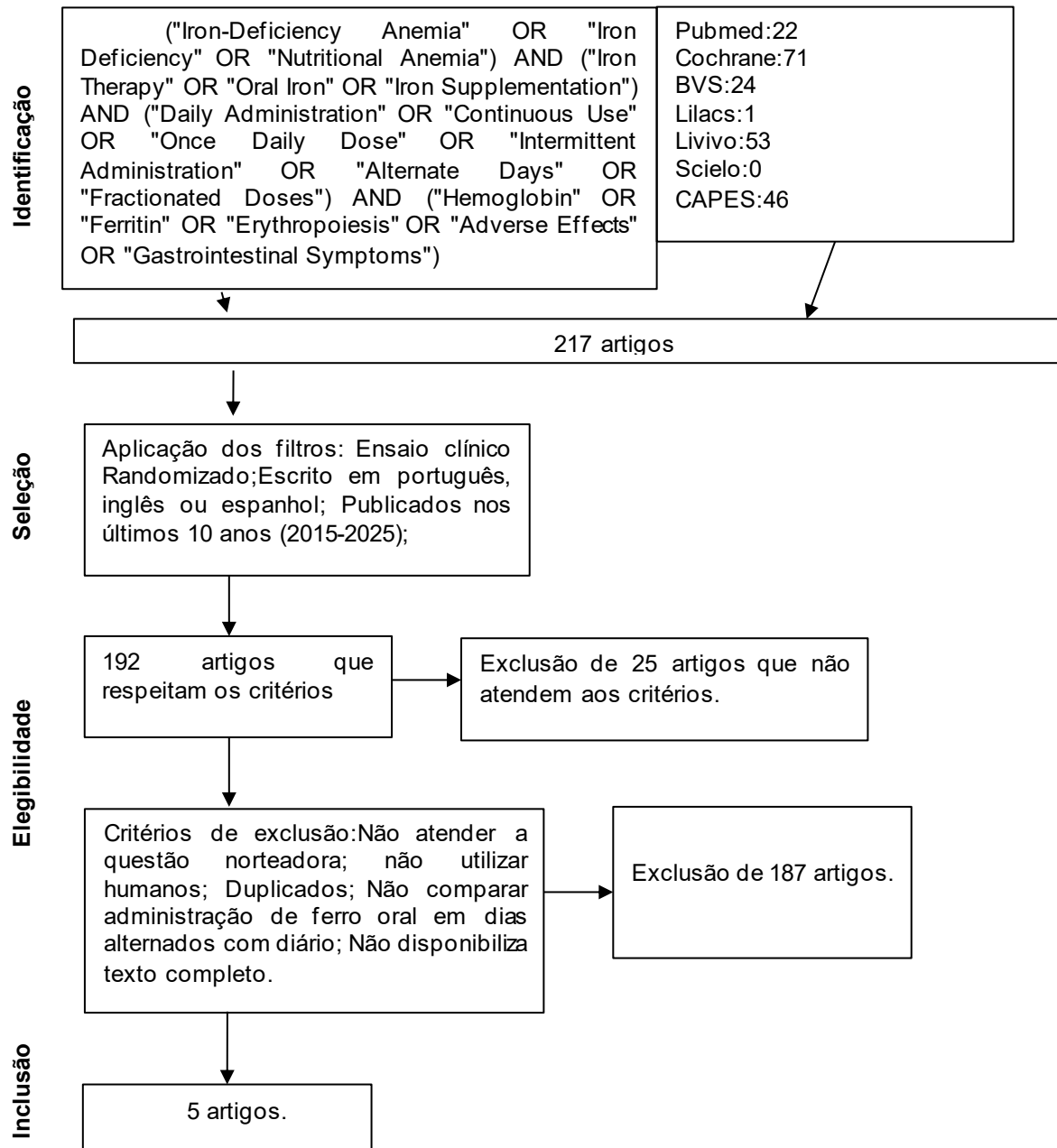
Library, Portal de periódicos da CAPES, The Search Portal for Life Sciences (Livivo) e Scielo. Para tal, foi utilizado dos seguintes Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) em inglês, combinados com operadores booleanos: Iron-Deficiency Anemia; Iron Deficiency; Nutritional Anemia; Iron Therapy; Oral Iron; Iron Supplementation; Daily Administration; Continuous Use; Once Daily Dose; Intermittent Administration; Alternate Days; Fractionated Doses; Hemoglobin; Ferritin; Erythropoiesis; Adverse Effects; Gastrointestinal Symptoms. Para seleção dos estudos, primeiramente foram identificados 217 artigos, que foram reduzidos para 192 quando aplicados os filtros citados anteriormente.

Outrossim, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão aos 192 artigos: Não respondem à questão norteadora; não comparam a eficácia da administração de ferro oral em dias alternados à intermitente; não terem sido conduzidos em humanos; Não apresentam texto completo disponível. Logo, visando facilitar e elevar o rigor da seleção, foi utilizado o software Rayyan para auxiliar na aplicação destes critérios por meio de uma avaliação pareada, que oferece uma melhor confiabilidade científica aos estudos escolhidos (Horbach; Halffman, 2018). restando 5 artigos que foram analisados nessa revisão, com um total de 520 participantes.

Por fim, foi utilizado da escala de Jadad para avaliar a qualidade metodológica dos 5 artigos finais. Essa escala, também conhecida como sistema de pontuação de qualidade de Oxford, utiliza um sistema de pontuações 0-5 para avaliar de forma independente a metodologia dos artigos selecionados (Jadad et al., 1996).

Foi realizada uma meta-análise dos dados, sendo escolhida como efeito de medida a diferença de médias dos valores de hemoglobinas finais de cada grupo de intervenção dos ensaios clínicos. As aferições foram realizadas com um intervalo de confiança fixado em 95%. Para análise da heterogeneidade usou-se o índice I^2 e valor p associado ao teste de efeito geral. Sendo os pacientes separados em dois grupos, aqueles que receberam tratamento com ferro oral em dias alternados e os que foram tratados com ferro oral de modo contínuo. As análises foram executadas por meio do software Review Manager (RevMan), versão 5.4.1.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos conforme Recomendação Prisma



Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No quadro 1, observa-se que todos os estudos incluídos foram publicados entre 2017 e 2024, sendo, portanto, recentes e alinhados com as discussões contemporâneas sobre estratégias de reposição oral de ferro. O idioma predominante nos artigos analisados foi o inglês (n=5; 100%). Ademais, em relação aos periódicos, destaca-se

que os estudos foram divulgados em revistas de prestígio científico, como a Lancet Haematology e eClinicalMedicine, ambas de extrema relevância na área da Hematologia e na Clínica Médica, o que expõe a robustez e confiabilidade dos dados selecionados.

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RS.

Autores (Ano)	Título	Idioma	Periódico	Tipo de Estudo
Dhanush, et al. (2024)	Daily Versus Alternate Day Oral Iron Replacement for Women with Iron Deficiency Anaemia: A Randomized Controlled Trial	Inglês	Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion	Ensaio Clínico Randomizado
Von Siebenthal, et al. (2023)	Alternate day versus consecutive day oral iron supplementation in iron-depleted women: a randomized double-blind placebo-controlled study	Inglês	eClinicalMedicine	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego
Pasupathy, et al. (2022)	Alternate day versus daily oral iron for treatment of iron deficiency anemia – a randomized controlled trial	Inglês	Research Square	Ensaio Clínico Randomizado
Kaundal, et al. (2019)	Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia	Inglês	Annals of Hematology	Ensaio Clínico Randomizado
Stoffel, et al. (2017)	Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials	Inglês	Lancet Haematology	Ensaio Clínico Randomizado

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

No segundo quadro, foram analisados alguns critérios metodológicos dos artigos incluídos nesse estudo. O primeiro parâmetro avaliado foi a amostragem do estudo, no qual todos os estudos apresentaram ao menos 40 participantes inicialmente. Além disso, verificou-se que todos os trabalhos foram conduzidos na Índia ou Suíça (n=5; 100%), o que expõe a expertise dessas nações no quesito tratamento da Anemia Ferropriva, ambos os países são reconhecidos internacionalmente por sua excelência tecnológica e científica, o que os coloca no topo quando a discussão é sobre Hematologia. Ademais, sobre a duração das pesquisas, o período a partir de 8 semanas foi o mais evidente (n = 3; 60%).

Além disso, a população analisada foi composta por 520 pacientes diagnosticados com Anemia Ferropriva. Com isso, por motivos evidentes, a AF está presente em todos os estudos analisados (n = 5; 100%). Outrossim, as intervenções aplicadas foram com dosagens bastante variadas, apesar de todas se tratarem de Sulfato Ferroso (SF), entre as terapêuticas administradas como Intervenção, observamos a prevalência de 400mg em dias alternados (n=2; 40%). Já o Comparador mais frequente foi a 100mg de SF de forma contínua (n = 2; 40%).

No terceiro quadro, foram listados os resultados principais de cada estudo contido. Portanto, em todos os artigos foi observado que a assertividade do tratamento em dias alternados foi, no mínimo, equivalente à administração diária, no que diz respeito à elevação de hemoglobina e à absorção de ferro pelo organismo (n=5; 100%). Todavia, outros fatores relevantes foram considerados na discussão deste artigo, especialmente as reações adversas. Contudo, com base desses resultados iniciais, já é possível constatar o expressivo potencial do regime intermitente, uma vez que reduz a frequência de ingestão da medicação pelo paciente, proporcionando maior conforto e adesão especialmente em indivíduos submetidos a polifarmácia, e tal redução pode oferecer uma ganhos de segurança e tolerabilidade ao paciente.

Quadro 2: Características metodológicas dos estudos incluídos na RS

Autores (Ano)	Amostra	Nação	Duração (semanas)	População	Intervenção	Comparador
Dhanush, <i>et al.</i> (2024)	n = 68	Índia	8	Portadoras de Anemia ferropriva	400mg de Sulfato Ferroso em dias alternados	200mg de Sulfato ferroso diariamente
Von Siebenthal, <i>et al.</i> (2023)	n = 150	Suíça	12,8	Portadoras de Anemia ferropriva	100mg de Sulfato Ferroso em dias alternados	100mg de Sulfato ferroso diariamente
Pasupathy, <i>et al.</i> (2022)	n = 200	Índia	8	Pacientes com Anemia Ferropriva	200mg de Sulfato ferroso em dias alternados	100mg de Sulfato ferroso em diariamente
Kaundal, <i>et al.</i> (2019)	n = 62	Índia	6	Portadoras de Anemia ferropriva	400mg de Sulfato ferroso em dias alternados	400mg de Sulfato ferroso diariamente
Stoffel, <i>et al.</i> (2017)	n = 40	Suíça	4	Portadoras de Anemia ferropriva	60mg de Sulfato ferroso em dias alternados	60mg de Sulfato ferroso diariamente

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

Quadro 3: Principais Resultados dos estudos selecionados na RS

Autores (Ano)	Principais Resultados
Dhanush, <i>et al.</i> (2024)	A reposição em dias alternados com 120 mg de ferro elementar levou a um aumento significativamente maior da hemoglobina a curto prazo e causa menos efeitos adversos em comparação com a reposição diária com 60 mg de ferro elementar.
Von Siebenthal, <i>et al.</i>	A administração em dias alternados não resultou em níveis mais elevados de ferritina sérica, mas levou a uma redução na deficiência de ferro aos 6 meses e provocou menos efeitos colaterais gastrointestinais.

(2023)	
Pasupathy, et al. (2022)	A absorção de ferro pode ser melhor com a administração em dias alternados, mas ocorre um aumento clinicamente significativo da hemoglobina com doses únicas diárias consecutivas de ferro oral em comparação com a administração em dias alternados.
Kaundal, et al. (2019)	A escolha entre terapia oral com ferro duas vezes ao dia ou em dias alternados deve depender da gravidade da anemia, da rapidez da resposta desejada e da preferência do paciente por um dos regimes devido a eventos adversos.
Stoffel, et al. (2017)	O aumento médio da hemoglobina no grupo que tomou o medicamento em dias alternados durante 6 semanas não foi significativamente diferente do grupo que tomou o medicamento duas vezes ao dia durante 3 semanas. Houve mais relatos de náuseas no grupo que tomou o medicamento duas vezes ao dia.

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

Ademais, no quarto quadro, é possível analisar a recorrência dos Efeitos Adversos (EA) nos estudos selecionados, devido todos serem bem completos com essa análise, o que propiciou um estudo aprofundado desses eventos em diferentes amostras e contextos metodológicos. Foi possível inferir que na maioria dos estudos (n=4, 80%), os efeitos adversos gastrointestinais foram maioria nos grupos que fizeram a administração diária de SF, sendo esses efeitos compostos por: apenas náusea ou associada à dor abdominal e outras afecções gastrointestinais.

Quadro 4: Principais resultados sobre os efeitos adversos apresentados nos estudos

Autores (Ano)	Efeitos adversos encontrados
Dhanush, et al. (2024)	45% dos pacientes em tratamento diário obtiveram reações adversas gastrointestinais, em comparação com 9% sob tratamento em dias alternados.
Von Siebenthal, et al. (2023)	A administração em dias alternados está associada a menos efeitos adversos gastrointestinais quando comparados em períodos iguais à administração diária.
Pasupathy, et al. (2022)	Foi observado mais náusea no grupo com administração alternada em relação ao grupo de forma diária em uma única semana específica.
Kaundal, et al. (2019)	A escolha entre terapia oral com ferro diário apresentou mais efeitos adversos (náusea) do que em dias alternados.
Stoffel, et al. (2017)	No grupo de administração diária foi observado 33% mais efeitos adversos (dor abdominal e náusea) do que em dias alternados.

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

De acordo com o quadro 5, foi possível analisar que a maioria dos estudos (n=3; 60%) obtiveram nota, considerados de máxima qualidade segundo a escala de Jadad, que é uma ferramenta que comprova e analisa a solidez e robustez dos ECR, por isso sendo necessária a avaliação de outros fatores importantes que essa escala aborda como, por exemplo, se os estudos são randomizados.

Quadro 5: Análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos na revisão sistemática conforme escala de Jadad

Autores (ano)	1. O estudo foi descrito como randomizado?	2. A randomização foi descrita e é adequada?	3. O estudo menciona que houve cegamento?	4. O cegamento foi adequado?	5. Foram descritas as perdas e exclusões?	Total
Dhanush, <i>et al.</i> (2024)	1	1	0	0	1	3
Von Siebenthal, <i>et al.</i> (2023)	1	1	1	1	1	5
Pasupathy, <i>et al.</i> (2022)	1	1	1	1	1	5
Kaundal, <i>et al.</i> (2019)	1	1	0	0	1	3
Stoffel, <i>et al.</i> (2017)	1	1	1	1	1	5

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

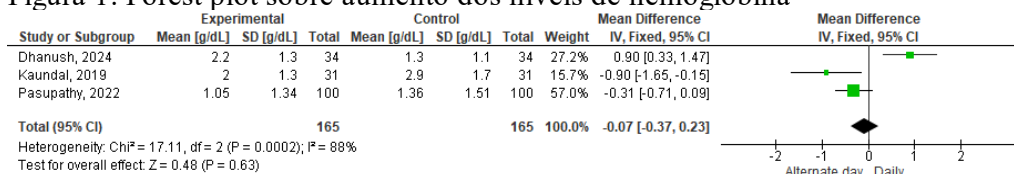
A análise do forest plot referente aos valores de hemoglobina após os ensaios clínicos demonstra que, nos três estudos incluídos, não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso de ferro oral em administração diária e em dias alternados no tratamento da anemia ferropriva. A diferença média combinada entre os grupos foi de -0,07 g/dL, com intervalo de confiança de 95% entre -0,37 e 0,23, indicando que ambos

os regimes apresentam eficácia semelhante na elevação dos níveis de hemoglobina. Além disso, o teste de heterogeneidade mostrou alta variação entre os estudos ($P = 88\%$), sugerindo diferenças metodológicas importantes ou heterogeneidade clínica entre as populações analisadas.

Cabe ressaltar que dois outros estudos identificados na busca — Stoffel et al. (2017) e Von Siebenthal et al. (2023) — não foram incluídos na metanálise de hemoglobina. O primeiro avaliou principalmente absorção fracionária e total de ferro, sem reportar valores médios de hemoglobina como desfecho. Já o segundo utilizou a ferritina sérica como variável primária, não disponibilizando dados de hemoglobina em formato comparável. Por esse motivo, ambos foram excluídos da presente síntese quantitativa, embora sejam relevantes para análises secundárias em parâmetros de absorção e ferritina.

Observa-se ainda que o intervalo de confiança (IC) de cada estudo individual cruza a linha de nulidade (zero), evidenciando que nenhum ensaio isolado identificou diferença estatisticamente significativa entre as estratégias terapêuticas. O valor de p global ($p = 0,63$) reforça a ausência de significância estatística, sustentando que tanto o regime diário quanto o em dias alternados são opções adequadas para o tratamento da anemia ferropriva. No entanto, a heterogeneidade encontrada ressalta a necessidade de novas investigações que explorem fatores capazes de influenciar a resposta terapêutica em diferentes perfis de pacientes.

Figura 1: Forest plot sobre aumento dos níveis de hemoglobina



Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

A AF é uma das deficiências nutricionais mais comuns e prevalentes em todo o mundo, uma vez que chega a afetar 1,2 bilhão de pessoas, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (Camaschella, 2019). Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil encontramos situações alarmantes, principalmente de alguns grupos populacionais mais vulneráveis para essa patologia, como crianças, gestantes e idosos. Esse tipo de anemia ocasiona um comprometimento vasto por todo o organismo, por afetar desde o neurodesenvolvimento infantil até riscos maternos.

Atualmente, há um grande entrave a ser enfrentado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento adequado e eficaz da anemia ferropriva, sobretudo na atenção básica. Apesar de parecer uma patologia “básica” seu impacto é profundo em diversos setores

da sociedade, como por exemplo a educação, considerando que o ferro participa de múltiplas etapas fisiológicas do desenvolvimento. Quando essas etapas são comprometidas, a suplementação com ferro oral pode auxiliar na reversão de déficits, inclusive em situações como a prematuridade (Leung et al., 2023).

Esta abordagem preventiva visa principalmente evitar distúrbios do neurodesenvolvimento e déficits cognitivos que podem manifestar-se durante a infância e persistir ao longo da vida adulta. A suplementação profilática em grupos de risco representa uma das intervenções mais custo-efetivas atualmente disponíveis no campo da saúde pública.

O ferro é crucial para o organismo, integrando moléculas como hemoglobina, mioglobina, citocromos e enzimas (Camaschella, 2015). Sua absorção ocorre majoritariamente no duodeno e jejuno proximal, sendo regulada pela proteína ferroportina é modulada pela hepcidina, um hormônio hepático que bloqueia a exportação de ferro para o plasma em resposta à sobrecarga ou inflamação (Ganz; Nemeth, 2012). Estudos recentes evidenciam que altas doses orais de ferro podem paradoxalmente elevar a hepcidina e reduzir a própria absorção, assim como ocorre em pacientes com doenças crônicas, devido ao intenso quadro sistêmico de inflamação, um mecanismo crucial para entender esquemas de administração mais eficazes. Logo, o controle e regulação da hepcidina por meio da exposição alternada ao ferro, pode regular esse mecanismo paradoxal de diminuição de absorção dessa molécula férrea.

É imprescindível reconhecer a doença, para assim, ter adequado manejo clínico. A AF é diagnosticada quando encontramos níveis de hemoglobina abaixo de 12 g/dL em mulheres e de 13 g/dL em homens, sendo complementado por análise do volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e reticulócitos. No sistema público em diversos casos os exames hematológicos são escassos, sendo a principal ferramenta disponível o hemograma completo. Embora útil na identificação da AF, sua limitação impede diagnósticos diferenciais mais complexos e a exclusão de outras etiologias menos prevalentes.

Em contextos de atenção primária brasileira, onde o acesso a exames sofisticados é limitado, o hemograma permanece como principal ferramenta diagnóstica. Contudo, em situações de inflamação associada, os níveis de ferritina podem apresentar elevação falsamente positiva, exigindo a análise de parâmetros adicionais como o receptor solúvel de transferrina (sTfR) ou o índice sTfR/log ferritina para confirmação diagnóstica (Pasricha et al., 2020).

O sulfato ferroso permanece como a formulação de ferro oral mais amplamente utilizada na prática clínica, principalmente devido ao seu baixo custo e ampla disponibilidade. Tradicionalmente, as recomendações terapêuticas preconizavam a administração diária de 100-200 mg de ferro elementar. No entanto, este esquema posológico está frequentemente associado a efeitos adversos gastrintestinais, incluindo náuseas, constipação intestinal e dor abdominal, resultando em taxas de abandono terapêutico que variam entre 30-40% (Tolkien et al., 2015). Além disso, a outra opção que seria viável é a administração de ferro injetável, todavia, apesar de apresentar um custo maior e não ter disponibilidade em boa parte dos sistemas públicos de saúde, foi analisado um estudo em pacientes pós-bariátricas que o tratamento com SF não apresentou diferença clínica relevante com a forma injetável (Montano-Pedroso et al., 2018).

Essa atual conjuntura otimista tem impulsionado a busca por alternativas farmacológicas e, mais recentemente, a revisão crítica dos protocolos de administração convencionais. Atualmente, novas formulações, como o ferro lipossomal, vêm sendo estudadas, apresentando melhor tolerabilidade e perfil de absorção. No entanto, ainda existem desafios relacionados ao custo e à disponibilidade desses medicamentos no contexto do SUS.

Estudos recentes têm promovido significativas mudanças paradigmáticas no tratamento da AF. Pesquisas como as conduzidas por Moretti et al. (2015) e Stoffel et al. (2017) demonstraram que a administração em dias alternados potencializa a absorção de ferro ao reduzir o efeito inibitório da hepcidina induzida pelas doses prévias. Ensaios clínicos randomizados têm evidenciado que esquemas posológicos intermitentes apresentam eficácia comparável aos regimes diários no que diz respeito à elevação dos níveis de hemoglobina e ferritina, além de proporcionarem menor incidência de efeitos adversos gastrointestinais e potencial aumento na adesão terapêutica. Estas evidências científicas desafiam as práticas tradicionais e apontam para a necessidade de adaptação dos protocolos utilizados nas unidades básicas de saúde.

Adicionalmente, revisões sistemáticas recentes vêm sugerindo que a escolha do esquema posológico deve ser individualizada, considerando fatores como idade, comorbidades, gravidade do déficit e tolerância prévia ao tratamento, visando maximizar os benefícios e minimizar os riscos.

Nesse cenário, a escolha entre os regimes de administração diária e em dias alternados de ferro oral emerge como ponto de intenso debate clínico, sobretudo em virtude das implicações fisiopatológicas e terapêuticas associadas a cada abordagem. De modo geral, os ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão demonstram

que ambos os regimes apresentam eficácia semelhante na elevação dos níveis de hemoglobina, porém com nuances relevantes no que se refere à absorção, à ferritina sérica e, sobretudo, à tolerabilidade gastrointestinal.

Sobre os estudos selecionados, onde predominaram a escolha da língua inglesa que não apenas reforça a ampla disseminação internacional desses achados, como também aumenta a visibilidade e o impacto científico do estudo, uma vez que publicações em inglês tem maiores quantidades de citações em relação às publicações científicas em outras línguas (Di Bitetti; Ferreras, 2017). Ademais, o delineamento metodológico, todos os artigos selecionados são Ensaio Clínico Randomizado (ECRs), que são considerados evidência científica padrão-ouro para avaliação de intervenções terapêuticas (Zabor; Kaizer; Hobbs, 2020).

Além disso, cabe ressaltar que os autores dos estudos representam grupos de pesquisa consolidados em Hematologia, com destaque para centros da Índia e Suíça, países que vem contribuindo cada vez mais ativamente para a produção de evidências científicas sobre o manejo da anemia ferropriva nos mais variados grupos e abordagens. Outro ponto interessante para análise foi o período de duração das pesquisas, sendo todas ($n = 5$; 100%) abaixo das 13 semanas, o que reflete sobre o tamanho do ECR, uma vez que quanto mais complexos melhores são para mudanças de paradigmas atuais (Braga et al., 2024),

Foi possível analisar por um dos estudos selecionados que a administração em dias alternados potencializa a absorção fracionária do ferro em mulheres com depleção fêrrica, sugerindo a influência direta da dinâmica da hepcidina sobre o metabolismo intestinal do mineral (Stoffel et al., 2017). Corroborando esses achados, Von Siebenthal et al. (2023) evidenciaram que, embora a suplementação em dias alternados não resultasse em níveis mais elevados de ferritina sérica a longo prazo, esteve associada a menor ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais, fator determinante para a adesão terapêutica.

Resultados semelhantes foram encontrados em Dhanush et al. (2024), que observaram aumento significativamente maior dos níveis de hemoglobina em curto prazo no grupo tratado em dias alternados, além de uma taxa substancialmente menor de eventos adversos em comparação ao regime diário. Em contrapartida, Pasupathy et al. (2022) reportaram que a elevação da hemoglobina foi mais expressiva no regime diário de doses únicas consecutivas, ainda que o esquema em dias alternados tenha mostrado absorção otimizada em determinados momentos da terapia. Por sua vez, Kaundal et al. (2019) destacaram que a escolha do regime deve considerar não apenas

a gravidade da anemia, mas também a preferência do paciente, uma vez que a incidência de náuseas foi superior nos esquemas contínuos.

Esses achados, quando analisados em conjunto, sugerem que a administração em dias alternados não apenas é capaz de oferecer eficácia hematológica comparável ao regime diário, mas também proporciona vantagens adicionais em termos de adesão e tolerabilidade clínica (Kamath et al., 2023). Ainda assim, a heterogeneidade dos resultados entre os estudos, seja em relação às doses utilizadas, à duração do seguimento ou às características da população investigada, ressalta a necessidade de investigações adicionais, multicêntricas e de maior duração, que possam consolidar tais evidências e orientar de forma mais robusta as práticas clínicas futuras.

Os esquemas de administração em dias alternados não apenas demonstram eficácia clínica comparável aos regimes diários, como também apresentam potencial superior em termos de custo-efetividade (Fernández-Gaxiola; De-Regil, 2019). Esta vantagem decorre do menor consumo de medicamentos, redução na incidência de efeitos adversos e consequente diminuição da demanda por consultas médicas adicionais ou necessidade de transição para terapia intravenosa. No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), a otimização do tratamento da AF pode gerar impactos significativos na racionalização de recursos e na melhoria dos indicadores de saúde coletiva.

Adicionalmente, esta abordagem pode contribuir para a descompressão dos serviços de saúde secundários, permitindo que os atendimentos especializados sejam reservados para casos verdadeiramente complexos e refratários. O aspecto socioeconômico também envolve a análise de políticas públicas, programas governamentais de suplementação e iniciativas de combate à insegurança alimentar, que são determinantes para a prevenção da anemia ferropriva em larga escala (Coutinho; Goloni-Bertollo; Pavarino-Bertelli, 2008).

Outrossim, ao analisar as principais lacunas existentes, foi identificado que a maioria dos estudos disponíveis, por exemplo os que foram citados nesse artigo, foi conduzida em populações específicas (mulheres jovens, pacientes hospitalares) e com períodos de acompanhamento relativamente curtos. Existe carência de dados sobre a eficácia e segurança destes esquemas em cenários reais de atenção primária, particularmente em populações heterogêneas e portadoras de múltiplas comorbidades.

Ademais, é mister que estudos multicêntricos realizados em unidades básicas de saúde brasileiras sejam urgentemente necessários para validar estas abordagens e gerar evidências científicas robustas que possam embasar recomendações práticas para o SUS. Tais investigações permitiriam otimizar a alocação de recursos, direcionando os

investimentos para as intervenções mais eficientes e reservando os atendimentos especializados para as situações que verdadeiramente os demandem. Além disso, é imprescindível considerar a perspectiva dos pacientes, incluindo aspectos de qualidade de vida, percepção de eficácia e barreiras percebidas ao longo do tratamento, de modo a construir estratégias terapêuticas centradas no indivíduo e adequadas ao contexto social e cultural brasileiro.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao analisar o tratamento da anemia ferropriva em adultos, conclui-se que a administração de ferro oral em dias alternados emerge como uma estratégia terapêutica promissora, por apresentar eficácia comparável à administração diária, mas com características e impactos distintos. Esse regime demonstrou capacidade semelhante em elevar os níveis de hemoglobina, além de associar-se a uma menor incidência de efeitos adversos gastrointestinais, favorecendo maior adesão e tolerabilidade ao tratamento. Também foi evidenciada uma possível vantagem fisiológica relacionada à modulação da hepcidina, o que pode otimizar a absorção do ferro e reduzir perdas terapêuticas.

Portanto, embora os resultados desta revisão revelem o forte potencial do regime em dias alternados, ainda é fulcral direcionar estudos futuros multicêntricos e de longa duração, especialmente em contextos de atenção primária e em populações diversas, com diferentes graus de gravidade da anemia e múltiplas comorbidades, para avaliar de forma mais abrangente a segurança, efetividade e custo-efetividade dessa estratégia. Como é fundamental que a decisão terapêutica seja individualizada e acompanhada de monitoramento clínico-laboratorial, torna-se igualmente relevante analisar desfechos relacionados à qualidade de vida dos pacientes, adesão ao tratamento e redução de complicações, como a necessidade de transfusões.

Referências Bibliográficas

BRAGA, Luis H. *et al.* Randomized controlled trials—The what, when, how and why. **Journal of pediatric urology**, v. 21, n. 2, p. 397-404, 2025.

CAMASCHELLA, Clara. Iron-deficiency anemia. *New England journal of medicine*, v. 372, n. 19, p. 1832-1843, 2015.

CAMASCHELLA, Clara. Iron deficiency. **Blood**, The Journal of the American Society of Hematology, v. 133, n. 1, p. 30-39, 2019.

COUTINHO, Geraldo Gaspar Paes Leme; GOLONI-BERTOLLO, Eny Maria; PAVARINO-BERTELLI, Érika Cristina. Effectiveness of two programs of intermittent ferrous supplementation for treating iron-deficiency anemia in infants: randomized clinical trial. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 126, p. 314-318, 2008.

DHANUSH, Mallesh *et al.* Daily versus alternate day oral iron replacement for women with iron deficiency anaemia: A randomized controlled trial. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, v. 41, n. 2, p. 245-251, 2025.

DIBITETTI, Mario S.; FERRERAS, Julián A. Publish (in English) or perish: The effect on citation rate of using languages other than English in scientific publications. **Ambio**, v. 46, n. 1, p. 121-127, 2017.

DÜZEN OFLAS, Nur *et al.* Comparison of the effects of oral iron treatment every day and every other day in female patients with iron deficiency anaemia. **Internal Medicine Journal**, v. 50, n. 7, p. 854-858, 2020.

FERNANDEZ-GAXIOLA, Ana C.; DE-REGIL, Luz Maria. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2019.

GANZ, Tomas; NEMETH, Elizabeta. Hepcidin and iron homeostasis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1823, n. 9, p. 1434-1443, 2012.

GROVER, Pranati; SAMPAGAR, Abhilasha. Efficacy of alternate day versus twice daily oral iron therapy in children with iron deficiency anemia—A randomized control trial. **Pediatric Hematology Oncology Journal**, v. 9, n. 4, p. S7, 2024.

HORBACH, Serge PJM; HALFFMAN, Willem. The changing forms and expectations of peer review. **Research integrity and peer review**, v. 3, n. 1, p. 8, 2018.

JADAD, Alejandro R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. **Controlled clinical trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

JARDIM-BOTELHO, Anne *et al.* Micronutrient deficiencies in normal and overweight infants in a low socio-economic population in north-east Brazil. **Paediatrics and international child health**, v. 36, n. 3, p. 198-202, 2016.

KAMATH, Sangita *et al.* Daily versus alternate day oral iron therapy in iron deficiency anemia: a systematic review. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 397, n. 5, p. 2701-2714, 2024.

KAUNDAL, Rahul *et al.* Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia. **Annals of hematology**, v. 99, n. 1, p. 57-63, 2020.

LEUNG, Alexander KC *et al.* Iron deficiency anemia: an updated review. **Current pediatric reviews**, v. 20, n. 3, p. 339-356, 2024.

LI, X.; FINBERG, K. E. Iron Deficiency Anemia. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, p. 163–178, 2025.

MONTANO-PEDROSO, Juan Carlos *et al.* Intravenous iron sucrose versus oral iron administration for the postoperative treatment of post-bariatric abdominoplasty anaemia: an open-label, randomised, superiority trial in Brazil. **The Lancet Haematology**, v. 5, n. 7, p. e310-e320, 2018.

MORETTI, Diego *et al.* Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 126, n. 17, p. 1981-1989, 2015.

PASRICHA, Sant-Rayn *et al.* Iron deficiency. **The Lancet**, v. 397, n. 10270, p. 233-248, 2021.

PASUPATHY, Elamparithi *et al.* Alternate day versus daily oral iron for treatment of iron deficiency anemia: a randomized controlled trial. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 1818, 2023.

PATEL, Jayshil J. *et al.* Critical appraisal of a systematic review: a concise review. **Critical care medicine**, v. 50, n. 9, p. 1371-1379, 2022.

STOFFEL, Nicole U. *et al.* Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. **The Lancet Haematology**, v. 4, n. 11, p. e524-e533, 2017.

TOLKIEN, Zoe *et al.* Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 10, n. 2, p. e0117383, 2015.

VON SIEBENTHAL, Hanna K. *et al.* Alternate day versus consecutive day oral iron supplementation in iron-depleted women: a randomized double-blind placebo-controlled study. **EClinicalMedicine**, v. 65, 2023.

ZABOR, Emily C.; KAIZER, Alexander M.; HOBBS, Brian P. Randomized controlled trials. **Chest**, v. 158, n. 1, p. S79-S87, 2020.