v7.n8.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

REPOSIÇÃO ORAL DE FERRO EM DIAS ALTERNADOS VERSUS DIÁRIA NA ANEMIA FERROPRIVA: REVISÃO INTEGRATIVA

ALTERNATE-DAY VERSUS DAILY ORAL IRON THERAPY FOR IRON-DEFICIENCY ANEMIA: AN INTEGRATIVE REVIEW

REEMPLAZO ORAL DE HIERRO EN DÍAS ALTERNOS VERSUS DIARIOS EN LA ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO: REVISIÓN INTEGRATIVA DE LA LITERATURA

Isabella Baptista Lemos[1], Roberta Rosa Dias[1], Júlia Abreu Santin[1], Rafaela Stockler Marnoto[1], Pedro Simões Vigna[1], Maria Maldonado Ribeiro Lima[2]

e788787
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i8.8787

PUBLICADO: 08/2026

RESUMO

A anemia por deficiência de ferro é o tipo de anemia mais comum no mundo. O tratamento geralmente se baseia em suplementos de ferro por via oral, que tradicionalmente são tomados diariamente. Este estudo justifica-se pela alta prevalência de anemia ferropriva em diferentes grupos populacionais, particularmente mulheres em idade reprodutiva, gestantes e outros indivíduos vulneráveis. Este estudo tem como objetivo comparar a eficácia e a tolerabilidade da reposição oral de ferro administrada em dias alternados com a administração diária. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. O estudo foi conduzido de acordo com as recomendações PRISMA. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, contemplando estudos publicados no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2025. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para esta revisão integrativa, foram selecionados cinco estudos científicos. Os resultados indicaram ausência de consenso quanto ao melhor esquema de administração: alguns estudos demonstraram maior absorção e menor ocorrência de efeitos adversos com o regime em dias alternados, enquanto outros não identificaram diferença clinicamente significativa na resposta hematológica. Conclui-se que são necessários ensaios clínicos randomizados multicêntricos com acompanhamento mais longo e avaliação de desfechos clínicos relevantes para embasar recomendações mais claras para a prática clínica e auxiliar na padronização do tratamento da anemia ferropriva.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia ferropriva. Ferro oral. Hepcidina. Administração em dias alternados. Efeitos adversos.

ABSTRACT

Iron-deficiency anemia is the most common type of anemia worldwide. Treatment generally relies on oral iron supplements, traditionally taken daily. This study is warranted by the high prevalence of iron-deficiency anemia across various population groups, particularly women of reproductive age, pregnant women, and other vulnerable individuals. The study aims to compare the efficacy and tolerability of oral iron replacement administered on alternate days versus daily administration. This is an integrative literature review conducted in accordance with PRISMA guidelines. A literature search was performed using the Virtual Health Library (VHL) and PubMed databases, covering studies published between January 2014 and December 2025. Following the application of established inclusion and exclusion criteria, five scientific studies were selected. The results indicated a lack of consensus regarding the optimal administration regimen: some studies demonstrated higher absorption and fewer adverse effects with the alternate-day

[1] Acadêmico(a) do curso de Medicina, Centro Universitário Lusíada (UNILUS).
[2] Graduada em Medicina, Centro Universitário Lusíada (UNILUS).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

regimen, while others found no clinically significant difference in hematological response. It is concluded that multicenter randomized clinical trials, featuring longer follow-up and the assessment of relevant clinical outcomes, are needed to support clearer clinical practice recommendations and assist in standardizing the treatment of iron-deficiency anemia.

KEYWORDS: *Iron-deficiency anemia. Oral iron. Hepcidin. Alternate-day administration. Adverse effects.*

RESUMEN

La anemia por deficiencia de hierro es el tipo de anemia más común en todo el mundo. El tratamiento generalmente se basa en suplementos orales de hierro, tradicionalmente tomados diariamente. Este estudio se justifica por la alta prevalencia de anemia por deficiencia de hierro en diferentes grupos de población, particularmente mujeres en edad reproductiva, mujeres embarazadas y otras personas vulnerables. Este estudio tiene como objetivo comparar la eficacia y la tolerabilidad de la reposición oral de hierro administrada en días alternos con la administración diaria. Se trata de una revisión bibliográfica integradora. El estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones PRISMA. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos Virtual Health Library (VHL) y PubMed, incluyendo estudios publicados entre enero de 2014 y diciembre de 2025. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión establecidos para esta revisión integradora, se seleccionaron cinco estudios científicos. Los resultados indicaron una falta de consenso con respecto al mejor esquema de administración: algunos estudios demostraron una mayor absorción y menos efectos adversos con el régimen de días alternos, mientras que otros no identificaron una diferencia clínicamente significativa en la respuesta hematológica. Se concluye que se necesitan ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos con un seguimiento más prolongado y una evaluación de los resultados clínicos relevantes para respaldar recomendaciones más claras para la práctica clínica y para ayudar a estandarizar el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro.

PALABRAS CLAVE: *Anemia por deficiencia de hierro. Hierro oral. Hepcidina. Administración en días alternos. Efectos adversos.*

1. INTRODUÇÃO

A suplementação oral de ferro é uma abordagem terapêutica preferida para o tratamento da Anemia Ferropriva (AF). Contudo, a absorção do ferro permanece limitada em indivíduos com deficiência desse mineral, variando de aproximadamente 2% a 13% quando os suplementos são administrados com alimentos e de 5% a 28% quando administrados em jejum (Ning; Zeller, 2019). Diante da baixa absorção do ferro por via oral, o tratamento geralmente envolve altas doses fracionadas ao longo do dia, tipicamente de 2 a 3 vezes ao dia (Ning; Zeller, 2019).

A hepcidina é o principal regulador do metabolismo do ferro. A administração oral de ferro provoca um aumento agudo da concentração sérica de hepcidina, o que inibe a absorção de doses administradas em curto intervalo (Moretti et al., 2015). Dessa forma, o aumento da hepcidina após uma dose matinal pode reduzir a absorção de outra dose oral de ferro tomada à tarde ou à noite (Moretti et al., 2015). Além disso, indivíduos com Doença Renal Crônica (DRC)

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

podem apresentar níveis elevados de hepcidina, condição que pode comprometer a absorção e a disponibilidade do ferro e, consequentemente, influenciar a resposta à suplementação oral em pacientes com anemia associada à deficiência de ferro (Gutiérrez, 2021).

Pesquisas sobre a frequência de administração do ferro têm investigado se a ampliação do intervalo entre as doses poderia favorecer sua absorção. O estudo de Stoffel *et al.* (2017) demonstrou que a administração de ferro em dias alternados pode proporcionar maior absorção fracionada em comparação com a administração em dias consecutivos, achado possivelmente relacionado à redução da hepcidina entre as doses. Entretanto, a maior absorção fracionada observada com o regime em dias alternados não implica, necessariamente, maior benefício clínico, uma vez que a relação entre a absorção de ferro e desfechos como aumento da hemoglobina, correção da anemia, reposição dos estoques de ferro e qualidade de vida ainda apresenta resultados divergentes. Essa distinção é especialmente importante em pacientes com anemia ferropriva, incluindo aqueles com função renal normal e aqueles com doença renal crônica.

Este estudo justifica-se pela alta prevalência de anemia ferropriva em diferentes grupos populacionais, especialmente entre mulheres em idade reprodutiva, gestantes e outros indivíduos em situação de maior vulnerabilidade. A investigação também se fundamenta na necessidade de aprimorar as estratégias terapêuticas utilizadas na prática clínica. A suplementação oral de ferro é geralmente considerada o tratamento de primeira linha, contudo, ainda existem divergências quanto ao regime de administração que apresenta o melhor equilíbrio entre eficácia, tolerabilidade e adesão. Nesse contexto, a análise das evidências disponíveis sobre a administração diária e em dias alternados apresenta relevância científica e clínica, podendo contribuir para uma compreensão mais adequada dos efeitos desses diferentes regimes sobre a resposta hematológica, a absorção do ferro e a ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais.

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura para comparar a eficácia e a tolerabilidade da reposição oral de ferro administrada em dias alternados com a administração diária no tratamento da anemia ferropriva. Serão examinados os efeitos sobre os níveis de hemoglobina, a absorção de ferro, a reposição dos estoques corporais e a ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais.

Os objetivos específicos são: identificar evidências científicas sobre a eficácia da suplementação oral de ferro administrada diariamente e em dias alternados; comparar como esses regimes afetam a resposta hematológica, os níveis de hemoglobina e os estoques de ferro;

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

e sintetizar as evidências disponíveis para determinar o regime terapêutico mais eficaz e seguro para o tratamento da anemia ferropriva.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A absorção intestinal de ferro é regulada por processos fisiológicos complexos, que incluem a ação da hepcidina, um dos principais reguladores sistêmicos do metabolismo do ferro. A administração oral de ferro provoca um aumento temporário na concentração sérica de hepcidina, o que pode reduzir a absorção de doses subsequentes administradas em curto intervalo (Gutiérrez, 2021). Dessa forma, uma segunda dose administrada no mesmo dia, especialmente algumas horas após a primeira, pode apresentar menor absorção fracionada em razão do aumento da hepcidina induzido pela dose anterior. O estudo de Moretti *et al.* (2015) demonstrou que doses de ferro de 60 mg ou superiores aumentaram a concentração de hepcidina após 24 horas, e estiveram associadas também a uma redução de aproximadamente 35% a 45% na absorção fracionada do ferro.

Esse mecanismo envolve o efeito da hepcidina sobre a ferroportina, proteína responsável pela exportação do ferro dos enterócitos para a circulação. Quando os níveis de hepcidina aumentam, ocorre redução da atividade da ferroportina, limitando a passagem do ferro absorvido pelas células intestinais para o plasma (Gutiérrez, 2021). Parte do ferro ingerido permanece retida nos enterócitos, reduzindo sua disponibilidade sistêmica. Assim, a administração sucessiva de doses em intervalos curtos pode ocorrer em um contexto fisiológico menos favorável à absorção, enquanto intervalos maiores entre as doses permitem a redução do estímulo associado à elevação transitória da hepcidina (Moretti *et al.*, 2015).

Essa relação fisiológica constitui uma das bases para a hipótese de que a administração de ferro em dias alternados pode favorecer sua absorção. O maior intervalo entre as doses pode reduzir a exposição repetida ao estímulo agudo da hepcidina, proporcionando condições mais favoráveis para a absorção intestinal. Em estudo realizado por Stoffel *et al*. (2020) com mulheres com anemia ferropriva, foram avaliadas doses de 100 mg e 200 mg de ferro elementar administradas em diferentes esquemas. Os autores observaram que a absorção fracionada do ferro foi aproximadamente 40% a 50% maior em dias alternados do que no segundo dia de administração consecutiva. Além disso, a concentração sérica de hepcidina foi maior após a administração em dias consecutivos, reforçando a relação entre a resposta da hepcidina e a absorção subsequente do ferro (Stoffel *et al.*, 2020).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

No entanto, absorver uma fração maior de cada dose não deve ser equiparado a uma maior eficácia clínica. Mesmo quando mais ferro entra no organismo, a hemoglobina pode não aumentar substancialmente, nem a anemia pode se resolver mais rapidamente. Essa distinção é importante aqui porque os estudos disponíveis diferem em suas populações, doses, durações de tratamento e desfechos relatados. Alguns estudos incluídos nesta revisão não encontraram diferença clinicamente significativa na resposta hematológica entre a administração diária e a administração em dias alternados, embora o regime de dias alternados estivesse associado a uma maior absorção fracionada (Gutiérrez, 2021).

Três situações clínicas envolvendo o metabolismo do ferro devem ser distinguidas: deficiência de ferro sem anemia, anemia ferropriva e anemia associada a processos inflamatórios ou doença renal crônica. Quando a deficiência de ferro ocorre sem anemia, os estoques de ferro podem estar esgotados, refletindo-se principalmente por um nível mais baixo de ferritina, enquanto a hemoglobina não necessariamente diminui (Stoffel *et al.*, 2020). A anemia ferropriva, por outro lado, desenvolve-se quando a deficiência é substancial o suficiente para prejudicar a produção de hemoglobina, levando à redução dos níveis de hemoglobina. Por essa razão, as evidências obtidas exclusivamente de indivíduos com deficiência de ferro sem anemia devem ser interpretadas com cautela quando utilizadas para orientar estratégias de tratamento para pacientes com anemia ferropriva (Gutiérrez, 2021).

Essa limitação fica especialmente clara no estudo de Moretti *et al.* (2015), que avaliou 54 mulheres não anêmicas com deficiência de ferro. Os pesquisadores descobriram que doses de 40 a 80 mg de ferro elementar, juntamente com a omissão de uma segunda dose diária, favoreceram a absorção fracionada. Ainda assim, o estudo envolveu uma amostra pequena, durou apenas dois dias e excluiu participantes com anemia. Seus achados ajudam a explicar os mecanismos da hepcidina e da absorção intestinal, mas não devem ser extrapolados diretamente para determinar se um regime terapêutico é superior para pacientes com anemia por deficiência de ferro (Moretti *et al.* 2015).

Evidências de mulheres com anemia ferropriva são mais diretamente relevantes para a questão terapêutica em análise. Stoffel *et al.* (2020) estudaram mulheres com anemia ferropriva e encontraram maior absorção fracionada quando o ferro foi administrado em dias alternados. Estudos posteriores, incluindo os de Pasupathy *et al.* (2023), Uçan *et al.* (2023) e Dhanush *et al.* (2025), examinaram as respostas hematológicas em indivíduos com anemia ferropriva, tornando suas descobertas mais aplicáveis ao tratamento da condição. Ainda assim, os resultados são heterogêneos, portanto não sustentam a afirmação de que a administração em dias alternados seja universalmente superior à administração diária.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A anemia relacionada à inflamação ou à doença renal crônica também merece atenção especial. Nesses casos, as alterações no metabolismo do ferro podem refletir o aumento da hepcidina associado à inflamação ou a redução da depuração renal. Isso diminui a disponibilidade de ferro para a eritropoiese e pode enfraquecer a resposta ao ferro administrado por via oral. Um dos estudos incluídos nesta revisão observa especificamente que pacientes com doença renal crônica podem apresentar níveis elevados de hepcidina, limitando a absorção de ferro por via oral (Dhanush *et al.*, 2025).

A interpretação de estudos sobre a reposição oral de ferro depende da condição clínica da população estudada. Resultados obtidos em mulheres não anêmicas com deficiência de ferro são especialmente úteis para a compreensão dos mecanismos de absorção e da resposta à hepcidina, embora sejam menos diretamente aplicáveis a pacientes com anemia ferropriva. Pacientes cuja anemia está associada à inflamação ou à doença renal crônica apresentam características fisiopatológicas distintas que podem alterar a disponibilidade de ferro e a resposta ao tratamento (Dhanush *et al.*, 2025). A decisão de administrar ferro diariamente ou em dias alternados deve, portanto, levar em consideração não apenas a absorção fracionada, mas também a presença e a gravidade da anemia, a causa da deficiência de ferro, comorbidades, tolerabilidade e adesão ao tratamento.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de sintetizar as evidências científicas acerca da relação entre a suplementação oral de ferro administrada diariamente e em dias alternados, e tratamento da anemia ferropriva. O estudo foi conduzido de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), visando assegurar transparência, rigor metodológico e reprodutibilidade em todas as etapas da pesquisa.

A busca bibliográfica foi realizada entre os meses de junho e julho de 2026, nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, contemplando estudos publicados no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2025. Para a construção da estratégia de busca foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e os Medical Subject Headings (MeSH), combinados por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*, sendo as estratégias adaptadas às especificidades de cada base de dados.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 1. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed/MEDLINE	*("Iron"[MeSH Terms] OR "oral iron" OR "iron supplementation" OR "oral iron supplementation") AND ("Anemia, Iron-Deficiency"[MeSH Terms] OR "iron deficiency anemia" OR "iron deficiency") AND ("alternate day" OR "alternate-day" OR "intermittent" OR "daily" OR "daily administration")*
BVS	("Ferro" *OR* "ferro oral" *OR* "suplementação de ferro" *OR* "administração de ferro oral") *AND* ("anemia ferropriva" *OR* "anemia por deficiência de ferro" *OR* "deficiência de ferro") *AND* ("dias alternados" *OR* "administração em dias alternados" *OR* "administração diária" *OR* "intermitente")

Fonte: autores (2026).

As estratégias foram adaptadas às características específicas de cada base de dados, levando em consideração as diferenças entre os vocabulários controlados DeCS e MeSH, bem como os sistemas de indexação utilizados pelas plataformas. A estratégia completa, apresentada na Tabela 1, visa permitir que outros pesquisadores repliquem a busca bibliográfica.

Foram incluídos estudos originais publicados em português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra, envolvendo indivíduos adultos e que investigassem a associação entre deficiência de ferro, suplementação oral de ferro administrada diariamente e em dias alternados, tratamento da anemia ferropriva. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos de coorte, caso-controle, transversais e quase experimentais.

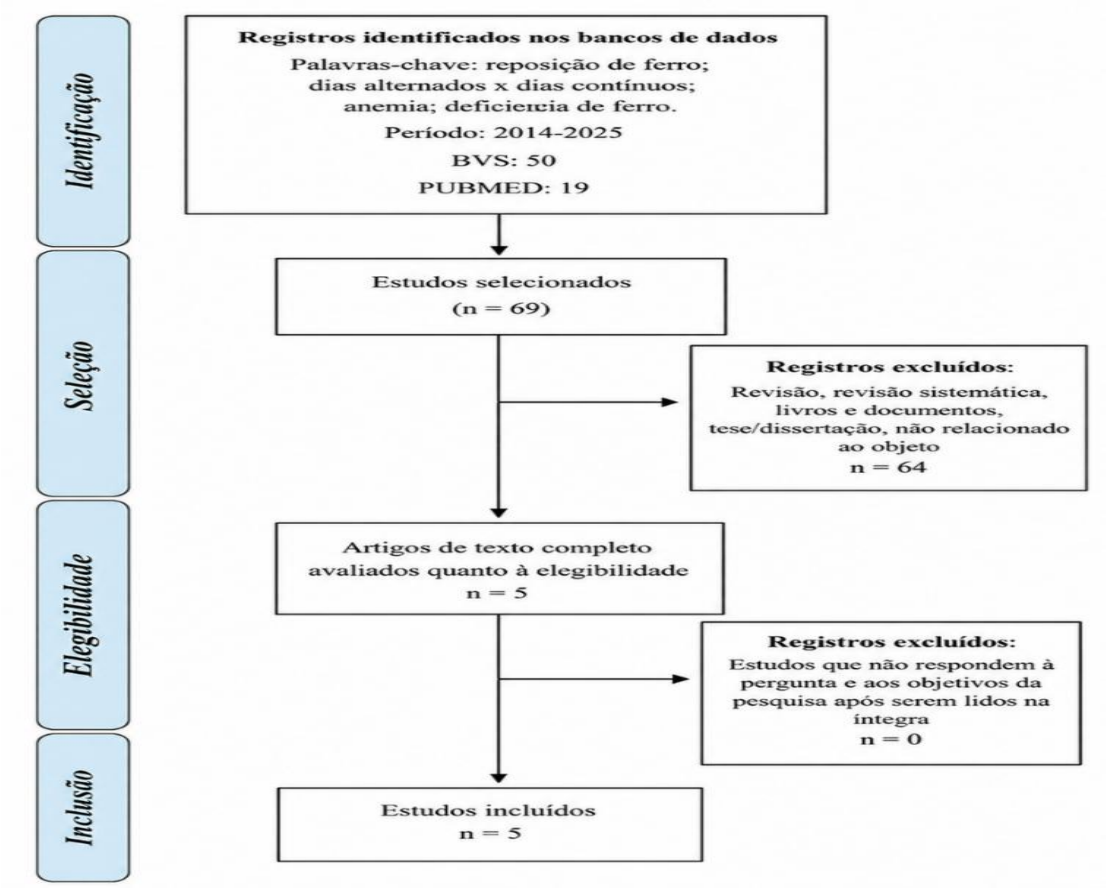
Foram excluídos artigos duplicados, revisões narrativas, revisões sistemáticas, revisões integrativas, editoriais, cartas ao editor, relatos de caso, dissertações, teses, capítulos de livros, resumos publicados em anais de eventos científicos e estudos que não respondessem à questão norteadora ou cuja população não fosse composta predominantemente por adultos.

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas. Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para identificação dos estudos potencialmente elegíveis. Em seguida, os artigos selecionados foram submetidos à leitura na íntegra para confirmação dos critérios de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

inclusão e exclusão. Todo o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi apresentado por meio da Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos primários, de acordo com a recomendação PRISMA. Brasil, 2026



Fonte: autores (2026).

Após a seleção, os dados foram extraídos por meio de um instrumento padronizado elaborado pelos pesquisadores, contemplando as seguintes informações: autor, ano de publicação, país de origem, delineamento metodológico.

A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa, por meio de síntese narrativa das evidências, permitindo a organização dos achados em categorias temáticas relacionadas aos diferentes esquemas de suplementação oral de ferro para o tratamento da anemia por deficiência de ferro. Foram analisados aspectos como os mecanismos de absorção do ferro, o papel

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

regulador da hepcidina, a eficácia da administração diária e em dias alternados, a elevação dos níveis de hemoglobina e na reposição dos estoques de ferro, bem como a ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais, a tolerabilidade ao tratamento e a adesão terapêutica. Essa abordagem possibilitou comparar os resultados dos estudos incluídos, identificando convergências e divergências acerca da efetividade dos diferentes protocolos de suplementação.

A síntese final baseou-se em cinco estudos que compararam a administração diária com a administração em dias alternados de ferro por via oral. As demais referências citadas no manuscrito forneceram apenas suporte teórico para as discussões sobre metabolismo do ferro, hepcidina, ferroportina, absorção intestinal e efeitos adversos gastrointestinais. Elas não foram incluídas na amostra da revisão e não contribuíram para o número total de estudos analisados.

Por se tratar de uma revisão integrativa baseada exclusivamente em dados secundários disponíveis na literatura científica, o estudo dispensou apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com as normas éticas vigentes para pesquisas dessa natureza.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para esta revisão integrativa, foram selecionados cinco estudos científicos que abordaram a relação entre deficiência de ferro, indivíduos adultos, suplementação oral de ferro administrada diariamente e em dias alternados, e tratamento da anemia ferropriva. Os artigos incluídos foram analisados quanto ao ano de publicação, país de origem, objetivos, principais resultados e contribuições científicas para compreensão da temática proposta.

Os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 2020 e 2025, contemplando pesquisas desenvolvidas em diferentes países, incluindo Índia, Suíça, Peru e Turquia. As publicações estavam inseridas em periódicos científicos relacionados às áreas de clínica médica, farmacologia clínica, nutrição clínica e saúde pública. De modo geral, os artigos analisados constataram que a suplementação oral de ferro é eficaz no tratamento da anemia ferropriva, com aumento dos níveis de hemoglobina e reposição dos estoques de ferro do organismo. A administração em dias alternados pode melhorar a absorção de ferro, pois produz um aumento menor nos níveis de hepcidina, além de estar associada a menos efeitos adversos gastrointestinais do que a administração diária. Ainda assim, alguns estudos não relataram diferença clinicamente significativa na resposta hematológica entre os dois regimes. Portanto, ambos podem ser eficazes quando utilizados adequadamente.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Além disso, os resultados demonstraram que a escolha de um regime de tratamento exige atenção não apenas à sua eficácia na correção da anemia, mas também à sua tolerabilidade e à adesão do paciente. Doses elevadas ou doses divididas ao longo do dia tendem a produzir efeitos colaterais gastrointestinais com mais frequência, incluindo náuseas, dor epigástrica, diarreia e vômitos, sem oferecer benefícios terapêuticos proporcionais. Dessa forma a administração em dias alternados parece ser uma forma promissora de melhorar a absorção de ferro, limitar os efeitos colaterais e ajudar os pacientes a continuarem o tratamento. No entanto, apesar desses avanços, estudos apontam para a necessidade de ensaios clínicos com um número maior de participantes e períodos de acompanhamento mais longos para estabelecer o regime terapêutico mais eficaz e seguro para pacientes com anemia ferropriva.

Tabela 2. Caracterização dos artigos (n=05)

Nº	Título	Autoria	Ano	País	Revista
1	*Advances in the diagnosis and treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia*	Alvarado, Carlos S; Yanac-Avila, Rommel; Marron-Veria, Evelyn; Málaga-Zenteno, José; Adamkiewicz, Thomas V.	2022	Peru	*Anales de la Facultad de Medicina*
2	*Alternate day versus daily oral iron for treatment of iron deficiency anemia: a randomized controlled trial*	Pasupathy, E., Kandasamy, R., Thomas, K., & Basheer, A.	2023	Índia	*Scientific reports*
3	*Comparing therapeutic effects of alternate day versus daily oral iron in women with iron deficiency anemia: A retrospective cohort study*	Uçan A, Kaya ZI, Yilmaz EÖ, Vasi İ, Özgeyik MO.	2023	Turquia	*Medicine (Baltimore)*
4	*Daily Versus Alternate Day Oral Iron Replacement for Women with Iron Deficiency*	Dhanush, M., Vinod, K. V., Manivannan, P., Adole, P.	2025	Índia	*Indian journal of hematology & blood transfusion*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

	Anaemia: A Randomized Controlled Trial	S., & Govindan, D.			
5	*Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women*	Nicole U. Stoffel, Christophe Zeder, Gary M. Brittenham, Diego Moretti, Michael B. Zimmermann.	2020	Suíça	*Haematologica*

Fonte: autores (2026).

Tabela 3. Análise de conteúdo dos artigos (n=05)

N°	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO
1	Descrever os testes laboratoriais diagnósticos para AF e os fatores que influenciam os níveis de ferritina e outros biomarcadores do estado do ferro	Os principais desfechos abordaram mecanismos relacionados à deficiência de ferro, os parâmetros laboratoriais utilizados no diagnóstico, com destaque para a ferritina, e os mecanismos reguladores do metabolismo do ferro, especialmente a atuação da hepcidina. O estudo também destacou o ferro administrado por via oral como tratamento de primeira linha para a deficiência de ferro e a anemia ferropriva, ressaltando que os efeitos adversos gastrointestinais podem comprometer a adesão ao tratamento. Dessa forma, embora o estudo não forneça dados quantitativos de intervenção para comparação direta, seus achados contribuem para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e dos fatores que influenciam a absorção e o tratamento da deficiência de ferro.	Os avanços no papel regulador do metabolismo do ferro da hepcidina e os fatores que controlam sua síntese, esclarecem a etiopatogenia da deficiência de ferro em diversas condições clínicas e constitui a base de novos esquemas e modalidades de tratamento. O ferro via oral administrado é o tratamento de primeira linha para indivíduos com deficiência de ferro, mas ainda existem efeitos colaterais, como sintomas gastrointestinais, e com isso ocorre baixa adesão ao tratamento.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2	Testar a hipótese de que a administração de ferro oral em dias alternados, em dose única, é superior à administração diária em dose única de ferro oral na melhora da anemia.	O ensaio clínico constatou que os níveis de hemoglobina aumentaram após oito semanas com a administração oral de ferro, tanto em dias alternados quanto diariamente. Os grupos não diferiram significativamente na magnitude desse aumento: o aumento médio foi de 1,05 ± 1,34 g/dL com o tratamento em dias alternados e de 1,36 ± 1,51 g/dL com o tratamento diário.	Embora a absorção fracionada de ferro possa ser melhor com a administração em dias alternados, não há diferença no aumento clinicamente significativo da hemoglobina entre doses únicas de ferro oral em dias consecutivos e a administração em dias alternados.
3	Este estudo investigou a eficácia e os efeitos colaterais da suplementação oral de ferro, em doses únicas e duplas, administradas diariamente versus em dias alternados, para o tratamento da AF.	Os quatro regimes de suplementação oral de ferro avaliaram todos os níveis elevados de hemoglobina após quatro semanas de tratamento. A hemoglobina aumentou em aproximadamente 2,3 g/dL entre os participantes que receberam 60 mg de ferro diariamente, em comparação com 2,6 g/dL entre aqueles que receberam 120 mg em dias alternados. Ambos os regimes mostraram respostas terapêuticas favoráveis, indicando que a dose mais alta administrada em dias alternados pode ser uma alternativa eficaz ao tratamento diário.	A dose dupla diária ou em dias alternados resultou em mais efeitos colaterais, porém com menor eficácia terapêutica em mulheres com anemia ferropriva. Para determinar o melhor método de suplementação, ensaios clínicos randomizados com uma amostra maior de participantes, duração mais longa e doses variadas de ferro podem ser úteis.
4	Avaliar a eficácia e a tolerabilidade da reposição de ferro em dias alternados versus diária para o tratamento de mulheres com anemia ferropriva, garantindo doses cumulativas iguais de ferro administradas em ambos os grupos durante o mesmo período de intervenção.	Os resultados expõem que o regime de suplementação em dias alternados produziu um aumento maior na hemoglobina durante as primeiras quatro semanas do que o regime diário. No 28º dia, a hemoglobina havia aumentado em média 2,2 ± 1,3 g/dL entre os participantes que receberam 120 mg de ferro em dias alternados, em comparação com 1,3 ± 1,1 g/dL entre aqueles que tomaram 60 mg diariamente. Após oito semanas, o aumento ainda era numericamente	A reposição oral de ferro em dias alternados levou a um aumento significativamente maior da hemoglobina a curto prazo e causou significativamente menos efeitos adversos (EAs) em comparação com a reposição diária. Ensaios clínicos randomizados (ECR) multicêntricos maiores, com maior duração de intervenção, devem avaliar a reposição em dias alternados em comparação com a terapia diária no futuro.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

		maior com a suplementação em dias alternados, mas a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa.	
5	O objetivo principal deste estudo foi avaliar se, em mulheres com AF, a administração de 100 e 200 mg de ferro em dias alternados aumenta a absorção de ferro em comparação com a administração em dias consecutivos.	O estudo constatou que mulheres com anemia ferropriva absorveram o ferro significativamente melhor quando o receberam em dias alternados. A absorção fracionada de ferro foi aproximadamente 40% a 50% maior com a administração em dias alternados do que com doses administradas em dias consecutivos. Os níveis de hepcidina diminuíram após aproximadamente 48 horas, o que favoreceu a absorção da dose seguinte. Um intervalo de aproximadamente dois dias entre as administrações, portanto, melhorou a absorção de ferro e corroborou o esquema de administração em dias alternados como estratégia terapêutica para essas mulheres.	A administração de suplementos de ferro oral em dias alternados em mulheres anêmicas pode ser preferível, pois aumenta acentuadamente a absorção fracionada de ferro. Se necessário, para fornecer a mesma quantidade total de ferro com a administração em dias alternados, o dobro da dose diária alvo deve ser administrado em dias alternados, visto que a absorção total de ferro de uma dose única de 200 mg administrada em dias alternados foi aproximadamente o dobro daquela de 100 mg administrada em dias consecutivos (P < 0,001).

Fonte: autores (2026).

Os estudos analisados mostram que a anemia por deficiência de ferro, mesmo em grau leve, associa-se a alterações nos níveis médios de hemoglobina. Pasupathy *et al.* (2023) identificaram a Deficiência de Ferro (DF) como a causa mais comum de anemia em países em desenvolvimento, tendo sido observados casos de anemia leve e grave entre as mulheres avaliadas. Esses achados dialogam com os resultados de Alvarado *et al.* (2022), que descrevem a deficiência de ferro como um processo que se inicia com a depleção dos estoques de ferro, um estágio associado à redução da concentração sérica de ferritina. A ferritina, uma proteína de armazenamento de ferro, pode armazenar até 4.500 átomos de ferro.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a DF como um nível sérico de ferritina <15 µg/L em adultos e crianças maiores de 5 anos, ou < 12 µg/L em crianças menores de 5 anos sem comorbidades. Em síndromes inflamatórias, entretanto, o diagnóstico de hipoferritinemia (HF) relacionada à doença requer um nível de ferritina < 30 µg/L; o limiar é < 100 µg/L na insuficiência cardíaca e na doença renal crônica.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

De forma complementar, os estudos de Uçan *et al.* (2023) e Pasupathy *et al.* (2023) também não encontraram diferença significativa entre a administração de ferro em dias alternados e a administração diária na melhora dos níveis de hemoglobina. Moretti *et al.* (2015) realizaram um estudo baseado no reconhecimento de que a suplementação de ferro causa aumento nos níveis de hepcidina, o que poderia impedir a absorção de doses adicionais de ferro. Sua investigação com 54 mulheres não anêmicas, mas com deficiência de ferro, demonstrou que doses mais baixas, variando entre 40 e 80 mg de ferro elementar, e a não administração de duas doses diárias melhoraram a absorção fracionada de ferro. A partir desses achados, os autores sugeriram que a suplementação de ferro em dias alternados poderia ser vantajosa. No entanto, o estudo apresentou algumas limitações, tendo um tamanho de amostra menor e a duração da suplementação de ferro foi muito curta (2 dias), além de as participantes não apresentarem anemia.

Em um estudo posterior, Stoffel *et al.* (2017) compararam a absorção de ferro após a administração oral de ferro em dias consecutivos e em dias alternados. As participantes eram mulheres com deficiência de ferro que receberam 60 mg de ferro elementar por 14 dias consecutivos ou em dias alternados ao longo de 28 dias. A hepcidina sérica, como esperado, foi maior entre aquelas que tomaram ferro em dias consecutivos. A absorção fracionada cumulativa média de ferro foi de 16,3% nesse grupo, em comparação com 21,8% no grupo de dias alternados ($p = 0,001$).

Os pesquisadores também designaram dez mulheres para receber uma dose diária e outras dez para receber duas doses divididas. A absorção fracionada e total de ferro não diferiu entre os grupos, mas a administração duas vezes ao dia produziu um aumento maior na hepcidina do que o regime de dose única diária. O pequeno tamanho da amostra e o curto período de suplementação também dificultaram a aplicação dos resultados em contextos da vida real. Os estudos apresentaram outra limitação: não avaliaram desfechos clinicamente relevantes, incluindo alterações nos níveis de hemoglobina (Stoffel et al., 2017).

O estudo de Uçan *et al.* (2023) relata que o tratamento de pacientes com anemia ferropriva deve visar a reposição dos estoques de ferro e a normalização dos níveis de hemoglobina. A dosagem adequada de medicamentos, incluindo os sais ferrosos, ainda é motivo de controvérsia entre os médicos. Em geral, 200 mg de sulfato ferroso, administrados 2 a 3 vezes ao dia, são considerados suficientes para elevar a hemoglobina em 2 g/dL ao longo de 4 semanas e restaurar os estoques de ferro. No entanto, o organismo absorve apenas 10 a 20 mg de ferro por dia, portanto, a quantidade diária recomendada de ferro elementar não deve exceder 100 mg/dia.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

De acordo com Goonewardene e Senadheera (2018) e Stoffel *et al.* (2020), a administração intermitente causa menos efeitos colaterais gastrointestinais (GI) do que a administração diária. Stoffel *et al.* (2020) observaram anteriormente que a incidência geral dos efeitos colaterais GI avaliados, como dor epigástrica, náusea, diarreia e vômito, foi 40% menor com a dose de 100 mg do que com a dose de 200 mg.

Os efeitos colaterais gastrointestinais ocorreram com mais frequência com a administração de dose dupla do que com a administração de dose única, tanto na terapia diária quanto na terapia em dias alternados: 43,3% e 30% versus 10% e 3,3%, respectivamente. Entre as mulheres com anemia por deficiência de ferro, dobrar a dose diária ou em dias alternados aumentou os efeitos colaterais sem melhorar a eficácia terapêutica, conforme resultados do estudo de Uçan *et al.* (2023).

Esses resultados dialogam com Dhanush *et al.* (2025), que apontam a terapia oral com ferro sendo o método mais comum e fisiológico de reposição de ferro para o tratamento da Anemia por Deficiência de Ferro (ADF). Sua utilidade pode ser limitada, no entanto, por efeitos adversos gastrointestinais e absorção enteral insuficiente de ferro. Esses Efeitos Adversos (EAs) podem reduzir a adesão e, consequentemente, a eficácia do tratamento.

Stoffel *et al.* (2020) descobriram que, assim como em seus estudos anteriores com mulheres não anêmicas com deficiência de ferro que receberam uma dose diária de 60 mg, mulheres com anemia ferropriva que receberam doses mais altas de 100 a 200 mg de ferro apresentaram maior eficácia do ferro quando o tratamento foi administrado em dias alternados, em vez de dias consecutivos. O esquema de dias alternados também tendeu a produzir menos efeitos colaterais gastrointestinais.

Os estudos analisados apresentam convergência ao demonstrar que a anemia por deficiência de ferro está diretamente relacionada à redução dos níveis de hemoglobina e à depleção dos estoques corporais de ferro. As evidências indicam que a reposição oral de ferro é eficaz para restaurar os níveis de hemoglobina e os estoques de ferro, enquanto alguns estudos apontam eficácia semelhante entre a administração diária e em dias alternados. Apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos fisiológicos envolvidos na absorção e metabolismo do ferro, os autores ressaltam a necessidade de novas pesquisas com amostras maiores, maior tempo de acompanhamento e avaliação de desfechos clínicos relevantes, a fim de estabelecer protocolos terapêuticos mais eficazes e seguros para o manejo da anemia por deficiência de ferro.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa evidenciou que a suplementação oral de ferro permanece sendo o tratamento de primeira linha para a anemia ferropriva, sendo eficaz na recuperação dos níveis de hemoglobina e na reposição dos estoques corporais de ferro. No entanto, os estudos analisados não estabeleceram um consenso sobre o esquema posológico mais eficaz. As comparações entre a suplementação diária e a administração em dias alternados produziram resultados mistos, particularmente em termos de resposta hematológica e tolerabilidade ao tratamento.

A administração em dias alternados foi associada a uma maior absorção fracionada de ferro, possivelmente porque causa um aumento menor nos níveis de hepcidina, além de produzir menos efeitos adversos gastrointestinais, o que pode facilitar a adesão dos pacientes ao tratamento. Ainda assim, alguns estudos não encontraram diferença clinicamente significativa entre os regimes em termos de elevação da hemoglobina. Quando adequadamente indicadas e monitoradas, ambas as abordagens podem ser eficazes.

Outra descoberta relevante foi que a administração de doses elevadas ou divididas ao longo do dia tende a aumentar os efeitos adversos sem produzir benefícios terapêuticos proporcionais. Portanto, o tratamento deve ser adaptado às características clínicas do paciente, à gravidade da anemia, à tolerabilidade e à adesão à medicação para melhorar os resultados clínicos.

A administração oral de ferro em dias alternados parece ser uma estratégia de tratamento promissora, principalmente por ser potencialmente mais bem tolerada e por melhorar a absorção de ferro sem reduzir a resposta hematológica. Contudo, os estudos incluídos apresentaram limitações metodológicas importantes, como amostras pequenas, períodos de acompanhamento curtos e variação nos protocolos terapêuticos.

Esta revisão apresenta diversas limitações. Poucos estudos foram identificados, e eles diferiram nas doses de ferro utilizadas, nas populações avaliadas e nos protocolos de tratamento; a maioria também teve períodos de acompanhamento curtos. A ausência de uma avaliação formal do risco de viés nos estudos incluídos enfraquece ainda mais a confiabilidade das inferências e limita a abrangência da aplicação dos resultados.

Pesquisas futuras devem utilizar métodos mais rigorosos, amostras maiores e acompanhamento mais longo, além de examinar desfechos clínicos relevantes, incluindo hemoglobina, correção da anemia, reposição dos estoques de ferro, qualidade de vida, adesão

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ao tratamento e efeitos adversos. Esses dados são necessários para determinar o regime de suplementação mais adequado com maior confiabilidade.

Portanto, são necessários ensaios clínicos randomizados multicêntricos com acompanhamento mais longo e avaliação de desfechos clínicos relevantes para embasar recomendações mais claras para a prática clínica e auxiliar na padronização do tratamento da anemia ferropriva.

REFERÊNCIAS

ALVARADO, Carlos S. *et al.* Advances in the diagnosis and treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia. **Anales de la Facultad de Medicina**, Lima, v. 83, n. 1, p. 65-69, 2022.

GOONEWARDENE, Indrajit M. R.; SENADHEERA, Deepika I. A randomized controlled trial comparing the efficacy of weekly versus daily oral iron supplementation during pregnancy for the prevention of anemia. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 44, p. 417-424, 2018.

GUTIÉRREZ, Orlando M. Treatment of iron deficiency anemia in CKD and end-stage kidney disease. **Kidney International Reports**, v. 6, n. 9, p. 2261-2269, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.020.

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**, v. 126, n. 17, p. 1981-1989, 2015. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223.

NING, Simon; ZELLER, Michael P. Management of iron deficiency. **Hematology: American Society of Hematology Education Program**, v. 2019, n. 1, p. 315-322, 2019. DOI: https://doi.org/10.1182/hematology.2019000034.

PASUPATHY, Ezhil; KANDASAMY, R.; THOMAS, K.; BASHEER, A. Alternate day versus daily oral iron for treatment of iron deficiency anemia: a randomized controlled trial. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, art. 1818, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-023-29034-9.

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. DOI: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30182-5.

STOFFEL, Nicole U. *et al.* Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. **Haematologica**, v. 105, n. 5, p. 1232-1239, 2020. DOI: https://doi.org/10.3324/haematol.2019.220830.

UÇAN, Anil *et al.* Comparing therapeutic effects of alternate day versus daily oral iron in women with iron deficiency anemia: a retrospective cohort study. **Medicine (Baltimore)**, v. 102, n. 30, e34421, 2023. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000034421.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.