



EGAS MONIZ SCHOOL
of HEALTH & SCIENCE

EGAS MONIZ SCHOOL OF HEALTH & SCIENCE

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**ANEMIA FERROPÉNICA NA MULHER: CAUSAS,
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E TRATAMENTO**

Trabalho submetido por
Ana Carolina Leite Rasteiro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2023



EGAS MONIZ SCHOOL
of HEALTH & SCIENCE

EGAS MONIZ SCHOOL OF HEALTH & SCIENCE

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**ANEMIA FERROPÉNICA NA MULHER: CAUSAS,
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E TRATAMENTO**

Trabalho submetido por
Ana Carolina Leite Rasteiro
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Mestre Teresa Nascimento

Novembro de 2023

Dedicatória

**Dedico este trabalho à minha avó
Georgina, de quem eu sinto muita falta.**

“Num deserto sem água
Numa noite sem lua
Num país sem nome
Ou numa terra nua
Por maior que seja o desespero
Nenhuma ausência é mais funda do que a
tua”

- Sophia de Mello Breyner Andresen

Agradecimentos

Quero agradecer primeiramente aos meus pais, Altino e Isabel, que me permitiram realizar o sonho de estudar farmácia, e por me iluminarem em todos os momentos da minha vida.

À minha irmã Matilde, por ser o abraço que me aquece o coração.

A toda a minha família, amigos e colegas por todo o amor, ajuda, paciência, dedicação e por nunca me deixaram desistir.

Ao meu namorado Luís por todas as palavras de apoio e incentivo.

À minha orientadora, Mestre Teresa Nascimento, por ter aceite fazer parte desta aventura, e por toda a ajuda e conhecimento que me transmitiu.

Muito obrigada por tudo!

Resumo

Introdução: A anemia ferropénica é uma patologia de prevalência elevada em mulheres em idade fértil, principalmente mulheres que apresentam hemorragia menstrual intensa e mulheres grávidas ou pós-parto. Caracteriza-se pela carência de ferro, elemento essencial nos processos fisiológicos do organismo. Apesar da sua importância clínica, está subdiagnosticada, e consequentemente subtratada.

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo abordar as diferentes causas e manifestações da anemia ferropénica na mulher, assim como o seu diagnóstico clínico e laboratorial, e o tratamento farmacológico e não farmacológico.

Materiais e Métodos: Foi realizado um estudo com base em artigos científicos online, na base de dados Google Scholar e no PubMed, em inglês e português, publicados nos últimos 15 anos com as palavras-chave: *iron deficiency*, anemia, *women*.

Resultados: A anemia ferropénica é a forma mais frequente de anemia na gravidez a nível nacional (54,2%) e mundial (36,5%), e pode ter consequências graves para a mãe e para o feto, com risco de mortalidade. A maioria das mulheres não tem reservas de ferro adequadas para satisfazer o aumento das necessidades durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez. Atualmente, a principal intervenção é o ferro oral, no entanto, há evidências crescentes que o ferro endovenoso é mais eficaz, proporcionando uma correção mais rápida da hemoglobina, e das reservas de ferro, e é melhor tolerado durante a gravidez. A hemorragia uterina aumentada, é um sintoma comum em mulheres em idade fértil (10-30%). O acrónimo PALM-COEIN facilita o diagnóstico deste sintoma, através da classificação da etiologia, estrutural ou não estrutural. As causas estruturais são: P (pólipos uterinos), A (adenomiose), L (leiomioma) e M (malignas e hiperplasia). As causas não estruturais são: C (coagulopatias), O (ovulatórias), E (endometriais), I (iatrogénicas) e N (não classificadas). O tratamento médico a longo prazo mais eficaz para a hemorragia uterina é o sistema intrauterino de levonorgestrel.

Conclusões: Embora a anemia ferropénica nas mulheres seja uma patologia comum para a qual existe diagnóstico e terapêutica eficazes, ainda existem muitas oportunidades para desenvolver mais pesquisas, com o objetivo de melhorar a gestão e a compreensão da sua patogénese.

Palavras-chave: anemia; ferropénica; ferro; mulher; diagnóstico; tratamento

Abstract

Introduction: Iron deficiency anemia is a pathology with a high prevalence in women of childbearing age, especially women who experience heavy menstrual bleeding and pregnant or postpartum women. It is characterized by a lack of iron, an essential element in the body's physiological processes. Despite its clinical importance, it is underdiagnosed and consequently undertreated.

Objective: This work aims to address the different causes and manifestations of iron deficiency anemia in women, as well as its clinical and laboratory diagnosis, and pharmacological and non-pharmacological treatment.

Materials and Methods: A study was carried out based on scientific articles online, in the Google Scholar database and in PubMed, in English and Portuguese, published in the last 15 years with the keywords: *iron deficiency, anemia, women*.

Results: The most prevalent kind of anemia during pregnancy in the country (54.2%) and throughout the world (36.5%) is iron deficiency anemia, which carries a risk of death for both the mother and the child and can have catastrophic effects. The majority of pregnant women do not have enough iron reserves to fulfill their increasing demands in the second and third trimesters. As of right now, oral iron is the primary solution. However, there is mounting evidence that intravenous iron is more effective, offers a quicker correction of hemoglobin and iron reserves, and is more palatable. For women of childbearing age (10-30%), abnormal uterine bleeding is a frequent symptom. The acronym PALM-COEIN facilitates the diagnosis of this symptom, through the classification of etiology, structural or non-structural. The structural causes are: P (uterine polyps), A (adenomyosis), L (leiomyoma) and M (malignant and hyperplasia). The non-structural causes are: C (coagulopathies), O (ovulatory), E (endometrial), I (iatrogenic) and N (unconventional). The most effective long-term medical treatment for uterine bleeding is the levonorgestrel intrauterine system.

Conclusions: Although iron deficiency anemia in women is a common condition for which effective diagnosis and therapy exists, there are still many opportunities to undertake further research with the aim of improving management and understanding of its pathogenesis.

Keywords: iron deficiency anemia; iron; woman; identify; diagnose; treatment

Índice de Conteúdos

1. Introdução	9
1.1 Mecanismo do ferro	10
1.2 Absorção de ferro.....	12
1.3 Utilização do ferro	13
1.4 Transporte de ferro.....	14
1.5 Armazenamento de Ferro.....	14
1.6 Mecanismo de regulação do metabolismo do ferro	15
2. Manifestações Clínicas	17
3. Etiologia	19
4. Prevalência	21
5. Ferropenia na Idade Fértil.....	23
6. Ferropenia na Gravidez	31
7. Diagnóstico Laboratorial	35
8. Fases da Deficiência de Ferro	41
9. Terapêutica Farmacológica	43
9.1 Ferro Oral.....	44
9.2 Ferro Endovenoso	46
9.3 Transfusão sanguínea.....	50
10. Biodisponibilidade do Ferro na Dieta	51
11. Fortificação de Alimentos com Ferro	55
12. Discussão e Conclusão	57
13. Referências Bibliográficas.....	59

Índice de Tabelas

Figura 1. Distribuição do ferro no organismo	11
Figura 2. Mecanismo molecular do ferro no intestino.....	16
Figura 3. Prevalência da Deficiência de Ferro em Mulheres Grávidas	22
Figura 4. Sistema de classificação PALM-COEIN	24
Figura 5. Necessidades de Ferro na Gravidez e Lactação	32
Figura 6. Medula óssea corada com azul da Prússia no diagnóstico de Anemia Ferropénica	39
Figura 7. Esfregaço Periférico com diagnóstico de Anemia Ferropénica numa mulher grávida	40
Figura 8. Fases da deficiência ferro	42
Figura 9. Fórmula de Ganzoni para o cálculo da dosagem de ferro endovenoso.....	47

Índice de Figuras

Tabela 1. Quantidades de ferro no organismo	11
Tabela 2. Manifestações clínicas da anemia ferropénica.....	17
Tabela 3. Comparação entre Hemorragia Normal e Aumentada.....	23
Tabela 4. Opções de Tratamento de Sangramento Uterino Anormal.	27
Tabela 5. Valores Normais do Hemograma Completo.....	36
Tabela 6. Exploração laboratorial do ferro	37
Tabela 7. Necessidades de ferro por dia nas várias fases da vida da mulher.....	43
Tabela 8. Fórmulas de ferro oral disponíveis em Portugal	45
Tabela 9. Formulações de ferro endovenoso disponível em Portugal	47
Tabela 10. Quantidade de ferro presente em diferentes alimentos	52

Lista de Abreviaturas

- VGM-** Volume globular médio
- HGM-** Hemoglobina corpuscular média
- CHGM-** Concentração hemoglobina globular média
- HCP-1-** Proteína transportadora de heme
- HO1-** Enzima heme oxigenase 1
- FPN1-** Ferroportina
- Heph-** Hephaestina
- Cp-** Ceruloplasmina
- Tf-** Transferrina
- TFR1-** *Transferrin receptor*
- DCYTB-** Citocromo B redutase 1
- DMT1-** Proteína transportadora de metal divalente 1
- HO-1-** Hemoxigenase-1
- Hp-** Hepcidina
- Hct-** Hematócrito
- ST-** Saturação da transferrina
- CTFF-** Capacidade total de fixação do ferro
- CHr-** Hbreticulocitária
- PEL-** Protoporfirina Eritrocitária Livre
- RST-** Recetor Solúvel da Transferrina
- IRP1 e IRP2-** Proteínas reguladoras de ferro
- IREs-** Elementos responsivos ao ferro
- UTRs -** Regiões não traduzidas
- mRNA-** RNA mensageiro

Introdução

A anemia é uma patologia na qual há um número reduzido de glóbulos vermelhos ou diminuição da concentração de hemoglobina nessas células, ou ambas, em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais. De acordo com, a Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia é por um valor de hemoglobina inferior a 13 g/dl em homens (hematócrito cerca de 39%) e inferior a 12 g/dl em mulheres (hematócrito cerca de 36%) (Beutler & Waalen, 2006) A classificação da anemia baseia-se no tamanho e quantidade de hemoglobina nos glóbulos vermelhos ou nos mecanismos que reduzem o seu número. Segundo o tamanho dos glóbulos vermelhos, as anemias são classificadas em três grupos: normocítica (VGM 90-100 fL) macrocítica (VGM>100 fL) e microcítica (VGM <80 fL) pela classificação morfológica. De acordo com a quantidade de hemoglobina presente nos glóbulos vermelhos: hipocrômica (HGM<27 pg) e hiperocrômica (HGM>33 pg). A anemia ferropénica é a anemia microcítica hipocrômica mais frequente no mundo, caracterizada pela diminuição do tamanho dos glóbulos vermelhos e da quantidade de hemoglobina presente nestes, devido à carência de ferro (Urrechaga et al., 2015).

O ferro é um mineral necessário para um grande número de funções celulares. Possui facilidade na doação e receção de eletrões e serve de cofator para muitas proteínas e enzimas, participando em diversos mecanismos da homeostase celular. No ser humano é usado na síntese da mioglobina nos músculos, da hemoglobina nos eritroblastos e dos citocromos no fígado (Grotto, 2008) Como o ferro é um componente funcional da hemoglobina, a falta de ferro disponível resultará na diminuição da síntese de hemoglobina e consequentemente compromete a capacidade de transportar o oxigénio dos glóbulos vermelhos (Martin M. Zdanowicz, 2002).

Pequenas quantidades de ferro são perdidas ao longo do dia no organismo por meio de urina, fezes, suor e células de descamação da pele; portanto, é crucial sua configuração constante. através da ingestão de alimentos ricos neste elemento, atendendo às necessidades fisiológicas de cada individuo. As necessidades fisiológicas específicas diferem de acordo com a pessoa, idade, sexo, altitude, tabagismo, comportamento e as diferentes fases da gravidez. Existem certos grupos da população mais suscetíveis a este distúrbio como crianças, mulheres em idade fértil, mulheres grávidas e idosos, devido ao

aumento das necessidades de ferro. O organismo possui uma reserva específica de ferro, principalmente no fígado, para não haver distúrbios (Alexandra & Araújo, 2017).

A anemia ferropénica pode ser classificada em absoluta ou funcional. A primeira ocorre quando as reservas de ferro são inadequadas e não satisfazem as necessidades do organismo, está frequentemente associada a inflamação. Na anemia ferropénica funcional, embora as reservas de ferro sejam suficientes, a biodisponibilidade do ferro está comprometida, estando ligada à absorção reduzida de ferro ou quadros de hemorragia crónica (Lopez et al., 2016).

1.1 Mecanismo do ferro

O ferro é um componente fulcral para diversos mecanismos, incluindo o transporte de oxigénio através da hemoglobina nos glóbulos vermelhos, assim como na síntese de DNA, respiração celular e transferência de eletrões (Alexandra & Araújo, 2017). Além disso, foi descrito recentemente que este participa nos mecanismos de morte celular definidos como “ferroptose”. Esta é uma morte celular regulada distinta da apoptose, necroptose e outros tipos de morte celular. Está associada à lesão Isquemia e Reperfusão em Músculo Esquelético (I/R) e a várias outras doenças cardíacas, através da morte celular em cardiomiócitos (Ravingerová et al., 2020).

No entanto, o ferro também pode ser prejudicial ao organismo pois produz radicais livres de oxigénio. Por meio da evidência de Fenton, este aumenta a toxicidade do oxigénio reduzido, transformando o peróxido de hidrogénio em radical hidroxilo. A entrada de ferro nas células é controlada de modo a prevenir o aumento de ferro intracelular, e como resultado provocar o stress oxidativo. Por esta razão ao longo do processo evolutivo o ser humano desenvolveu um mecanismo de regulação sistémica (Lopez et al., 2016).

No epitélio intestinal, o local de absorção ativa do ferro, a homeostase é fundamentalmente regulada. É um mecanismo dinâmico onde, de acordo com a oscilação do ferro no organismo, a quantidade de ferro absorvida pode variar de forma substancial. O excesso de ferro em reserva reduz a absorção do elemento no organismo, inversamente, a sua escassez faz com que a absorção intestinal aumente para manter a homeostase (Alexandra & Araújo, 2017).

Apesar da homeostase de ferro no organismo ser um processo altamente organizado, existem vários fatores genéticos, fisiológicos ou ambientais que podem levar a déficit de ferro (Adelina Beatriz Arteiro Ramos, 2017). O objetivo do metabolismo do ferro é levar o ferro do intestino até ao sangue (Alexandra, C., & Araújo, B., 2017).

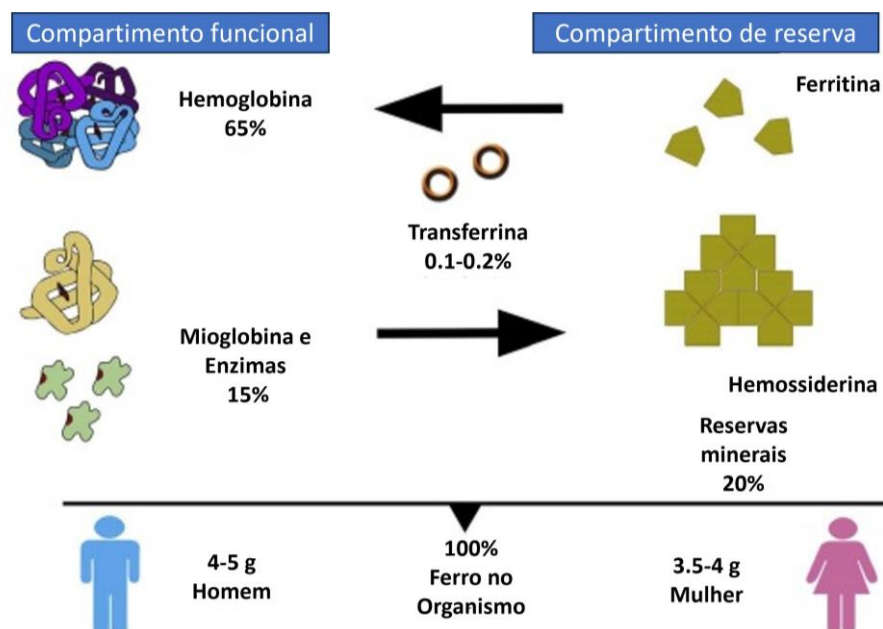


Figura 1. Distribuição do ferro no organismo. (Barragán-Ibañez et al., 2016)

Um indivíduo normal de 70 kg apresenta um teor de ferro de 50 mg/kg; 3,5–4 g em mulheres e 4–5 g em homens (Figura 1). Esta diferença de valores está relacionada com o facto de a mulher apresentar um menor tamanho corporal e à escassez de ferro armazenado devido à perda de ferro no período menstrual (Barragán-Ibañez et al., 2016).

Tabela 1. Quantidades de ferro no organismo. Retirado de Glória F. Gerber. 2023.

Hemoglobina	2 g (homens) 1,5 g (mulheres)
Ferritina	1 g (homens) 0,6 g (mulheres)
Hemossiderina	300 mg

Mioglobina	200 mg
Enzimas teciduais (heme e não heme)	150 mg
Compartimento de ferro de transporte	3 mg

A maior parte do ferro é distribuída da seguinte forma: do ferro intracelular 65% está ligado ao heme da hemoglobina, 20% está ligado a proteínas especializadas em armazenamento de ferro, como a ferritina ou a hemossiderina, 15% está ligado à mioglobina e enzimas, e apenas 0,1–0,2% de ferro extracelular está ligado à transferrina (Figura 1) (Tabela 1) (Barragán-Ibañez et al., 2016).

Aproximadamente 8 mg de ferro vão para outros tecidos, no máximo 1000 mg são armazenados na forma de ferritina no fígado, e 300 mg são utilizadas pelos músculos para formar a mioglobina. Somente 3 mg de ferro se encontram no plasma ligados à Tf ((Lane & Richardson, 2014) (Maíza Pereira Nunes, 2018).

1.2 Absorção de ferro

O ferro pode ser obtido de duas formas pelo organismo: dieta e reciclagem de glóbulos vermelhos senescentes. Na dieta, o ferro encontra-se em duas conformações: heme e não heme. Normalmente, uma dieta com ferro contém entre 13 e 18 mg, dos quais apenas 1 a 2 mg são absorvidos. A quebra da hemoglobina e da mioglobina contidas na carne vermelha, produz a forma hemínica, e corresponde a um terço do total. Os ovos e os laticínios fornecem menores quantidades de ferro heme. O ferro não hemínico é derivado de plantas e grãos, apresentando uma baixa solubilidade e por consequente uma baixa biodisponibilidade. O Fe^{2+} possui melhor biodisponibilidade. Por esta razão, é necessário reduzir o ferro, na membrana da célula epitelial do intestino (enterócito), a Fe^{2+} . Esta é realizada pelo citocromo B duodenal (Dcytb) (Figura 2) (Alexandra & Araújo, 2017).

A absorção ocorre principalmente no epitélio duodenal superior e na parte proximal do jejuno, através das células intestinais ou enterócitos, células que apresentam estruturas com vilosidades que aumentam a superfície de absorção, e uma membrana que se encontra em contacto com o plasma (Bloor et al., 2021). O ferro absorvido é determinado pela da quantidade armazenada e pela aptidão do organismo em armazenar ferro. Certos fatores, tal como a acidez e a presença de agentes de solubilização, promovem a absorção de ferro no intestino (Figura 2) (Alexandra, C., & Araújo, B., 2017).

O ferro hemínico é absorvido através da proteína transportadora de heme (HCP-1), que penetra a membrana plasmática, libertando o ferro do anel porfirínico no interior da célula pela heme oxigenase (HO-1) (Figura 2) (Bloor et al., 2021) Se a necessidade for diminuída, o ferro permanece dentro da célula e é armazenado como ferritina. Se a necessidade for elevada ele desloca-se para a membrana basolateral para entrar à circulação sanguínea através da ferroportina (FPN). A FPN é seletiva para o ferro na forma Fe^{2+} (Daher, R.; Karim, Z., 2017)

O Fe^{2+} é oxidado para a forma Fe^{3+} para chegar à circulação e se ligar à Tf, e ser levado aos tecidos. Após atravessar a membrana plasmática o Fe^{2+} , ele é capturado pela enzima que o oxida, liga-se à Tf e é transportado para os tecidos (Coad & Pedley, 2014). Cada molécula de Tf liga-se a dois iões Fe^{3+} (Anderson & Frazer, 2017).

1.1 Utilização do ferro

A fagocitose e degradação das células senescentes, glóbulos vermelhos após o seu tempo de meia vida de 120 dias, representam uma fonte relevante de ferro, pois grande parte do ferro está associado à Hb no organismo. O ferro que é reciclado é suficiente para satisfazer as necessidades de ferro diárias para a eritropoese (Ganz, 2012) (Cerami, 2017). Os macrófagos reconhecem as células danificadas através de modificações bioquímicas na superfície da hemácia, que se acumulam à medida que a célula se torna senescente e elimina-as, por eritose. Os glóbulos vermelhos são englobados em fagolisossoma (organelo membranar que se forma quando um fagossoma se funde com um lisossoma). (Gant T., 2012) (Gammella et al., 2021) (Ganz & Nemeth, 2015). O ambiente hidrolítico do fagolisossoma digere o eritrócito e a hemoglobina presente neste, libertando o heme, que é degradado pela HO-1 (Grotto, 2010).

O Fe^{2+} libertado pode ser armazenado no macrófago nas moléculas de ferritina ou libertado para o plasma sanguíneo através da FPN. Posteriormente, é oxidado pela enzima ceruloplasmina e fica disponível para se ligar à Tf e ser transportado até aos locais onde será reutilizado (Ward & Kaplan, 2012) (Gammella et al., 2021).

Em condições fisiológicas normais, na ausência de perdas sanguíneas, apenas cerca de 1-2 mg/ dia de ferro são perdidas, e estas são repostas pela absorção de ferro dietético (Waldvogel-Abramowski et al., 2014).

1.1 Transporte de ferro

Existem dois recetores de Tf: TfR1 e TfR2 (Daher, R.; Karim, Z., 2017). Na superfície da célula o complexo Tf- Fe^{3+} liga-se ao TfR1 formando um endossoma (Lane & Richardson, 2014). Na membrana do endossoma existem bombas de prótons dependentes de ATP que libertam iões hidrogénio, diminuindo o pH para 5,5, estimulando a mudança conformacional da Tf e libertando o Fe^{3+} (Figura 2) (Silva & Faustino, 2015).

Após este processo, o complexo apotransferrina (quando nenhum ferro está ligado à molécula de Tf)/TfR retorna à membrana celular, onde a apotransferrina é libertada no plasma, disponível para novas recaptações de ferro (Zhao & Enns, 2012) (Daher & Karim, 2017). A entrega de ferro pode demorar 5 a 20 minutos, dependendo do tipo de célula (Gkouvatsos et al., 2012).

Normalmente, cerca de 30% dos locais de ligação de Tf estão ocupados com ferro. Quando a saturação desta proteína chega aos 100%, o ferro não pode ser ligado à Tf, dando origem a um ferro não ligado, altamente reativo que pode provocar danos a vários órgãos (Parrow & Fleming, 2014).

1.2 Armazenamento de Ferro

O ferro não utilizado na eritropoiese é transportado para o reservatório de armazenamento em 2 formas: ferritina ou hemossiderina (Adelina Beatriz Arteiro Ramos, 2017). A ferritina, é composta pela apoferritina e o ferro (Arosio et al., 2017) A armazenamento da ferritina requer a ação de agentes quelantes e redutores, que reduzem o ferro. O Fe^{2+} libertado pode realizar as suas funções ou agregar-se num aglomerado dentro dos lisossomas, formando a hemossiderina (Maíza Pereira Nunes, 2018). Esta apresenta uma maior capacidade em manter o ferro armazenado, por isso, é a principal forma de

armazenamento quando existe acumulação excessiva de ferro no organismo (Maíza Pereira Nunes, 2018).

1.3 Mecanismo de regulação do metabolismo do ferro

Existem dois mecanismos que regulam a homeostase do ferro: homeostase intracelular e homeostase sistêmica do ferro.

A hepcidina (Hp) é uma proteína que se forma no fígado, que aumenta em resposta à inflamação. Esta tem como função regular as concentrações de ferro, desempenhando um papel fulcral no metabolismo do ferro, inflamação e resposta imunitária. Esta exerce a sua função através da sua ligação à FPN. A ligação destas proteínas provoca a internalização e degradação lisossomal deste complexo. A retenção do ferro permite a redução deste em circulação que estaria disponível a patógenos extracelulares (Figura 2) (Adelina Beatriz Arteiro Ramos, 2017).

A redução da síntese de Hb no fígado, ocorre em situações de deficiência de ferro e hipoxia e o aumento desta ocorre em situações de infeção, inflamação e atividade. Em estudos recentes, o aumento das concentrações da hepcidina foi associado a níveis elevados de interleucina 6 e proteína C reativa (marcadores de inflamação), de anemia (hemoglobina) e de parâmetros de ferro (Wagner et al., 2015).

A deficiente ligação destas proteínas é responsável pelo impacto da suscetibilidade a vários patógenos. O ferro é um elemento importante em processos metabólicos em células procarióticas e eucarióticas. Por isso, o ferro tem impacto na patogenicidade e na proliferação de microrganismos, assim como na resposta do sistema imunitário (Adelina Beatriz Arteiro Ramos, 2017).

A ligação de proteínas reguladoras de ferro (IRP1 e IRP2) aos elementos responsivos ao ferro (IREs) nas regiões não traduzidas (UTRs) dos RNA mensageiros (mRNAs), é o sistema de homeostase intracelular mais bem compreendido atualmente (Waldvogel-Abramowski et al., 2014) (Anderson & Frazer, 2017).

A IRP liga-se ao IRE na extremidade 5' quando as concentrações de ferro intracelular estão reduzidas, evitando a síntetização da ferritina quando o armazenamento do ferro não é necessário (Papanikolaou & Pantopoulos, 2017) Para captar qualquer fragmento de ferro

disponível, o IRE pode ligar-se na extremidade 3' garantindo que maiores quantidades do recetor são expressas na membrana celular (Anderson; Frazer et al, 2017).

Quando existe excesso de ferro na célula não existe ligação IRP-IRE, uma vez que as IRP são inativadas. A IRP1 é inativa pois contém um grupo Fe-S e na presença de ferro age como uma aconitase (interconvertendo citrato e isocitrato). A IRP2 é inativada por um mecanismo dependente de ferro e na presença de ferro não ocorre a ligação IRP2-IRE (Finazzi & Arosio, 2014).

A absorção de ferro é **escassa**, por isso o organismo recicla o ferro. Os glóbulos vermelhos após a sua degradação tornam-se senescentes (após cerca de 10 dias de vida), através de um processo denominado de eriptose ou morte programa. Os macrófagos sinalizam estas células e fagocitam-nas. O grupo heme é libertado pela digestão proteolítica dos glóbulos vermelhos, e o ferro proveniente deste processo pode ser armazenado no macrófago ou abandoná-lo. O ferro é oxidado pela ceruloplasmina através da FPN, e transportado até à medula óssea, pela Tf, local onde participa na produção de novas células (Alexandra & Araújo, 2017).

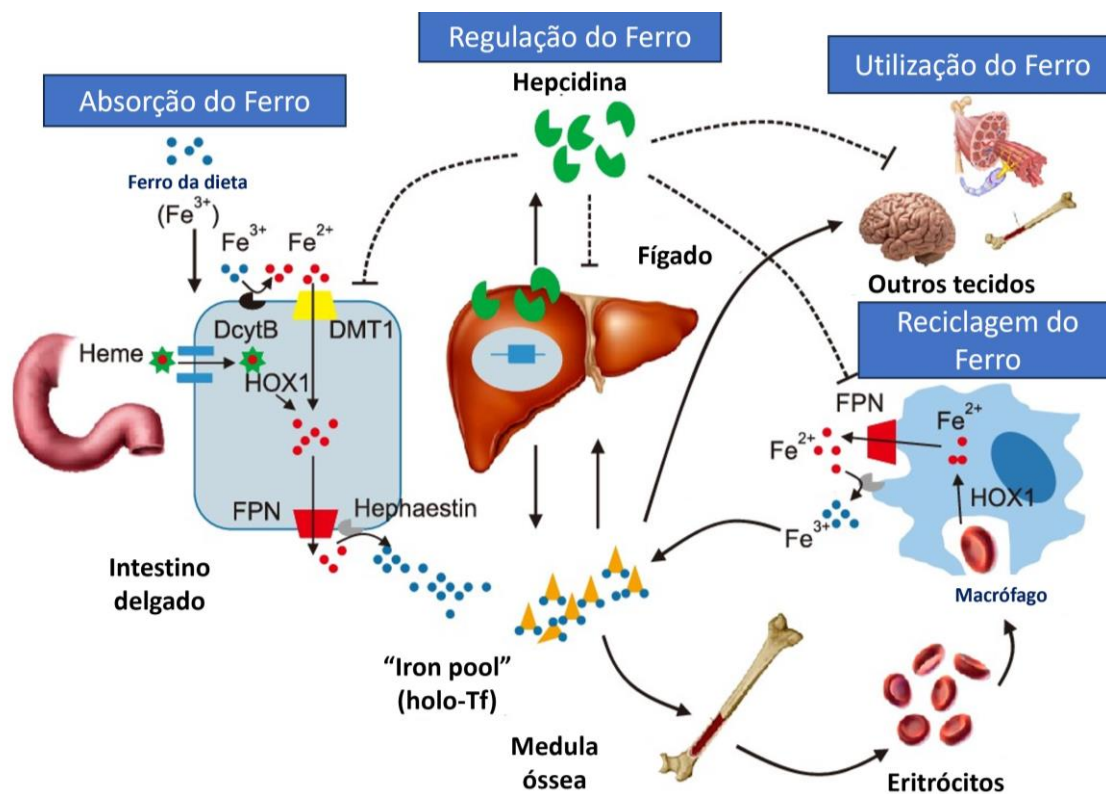


Figura 2. Mecanismo molecular do ferro no intestino. Retirado e adaptado (Suh & Jeon, 2018)

2. Manifestações Clínicas

A anemia ferropénica geralmente desenvolve-se lentamente e os sintomas podem ser considerados leves inicialmente e estar associados a outras anemias. À medida que a condição piora podem se observar os seguintes sintomas (Tabela 2):

Tabela 2. Manifestações clínicas da anemia ferropénica. Retirado de Lopez et al., 2016

Muito frequentes	Palidez (45-50%) Fadiga (44%) Dispneia (falta de ar) Dores de cabeça (63%)
Frequentes	Alopecia difusa a moderada (30%) Glossite atrófica (27%) Síndrome das pernas inquietas (24%) Secura da pele Enfraquecimento do cabelo Sofro cardíaco (10%) Taquicardia (9%) Disfunção neurocognitiva Angina de peito Vertigem
Raras	Instabilidade hemodinâmica (2%) Síncope (0,3%) Coiloniquia Síndrome de Plummer-Vinson (< 0,1%)

A deficiência de ferro afeta especialmente rápido as células epiteliais, causando ressecamento da pele, e danificando o cabelo e as unhas. Foi ainda retratado que a anemia ferropénica pode levar a mudanças na termogénese, no metabolismo da tiroide e na função

cognitiva, causando fraqueza muscular, sensibilidade a infecções, insuficiência cardíaca, pica, isto é, desejo de ingerir terra (Lopez et al., 2016).

As manifestações clínicas desta patologia dependem da gravidade da anemia, idade, comorbilidades e cronicidade, assim como da velocidade da manifestação. Em alguns casos esta patologia é assintomática e diagnosticada somente após um exame laboratorial (Lopez et al., 2016).

3. Etiologia

A anemia ferropénica pode apresentar várias etiologias, principalmente nas mulheres, grupo populacional mais afetado por esta patologia:

- Perda de ferro por hemorragia, que pode ter origem em problemas do sistema digestivo (úlceras, pólipos do cólon ou cancro do cólon), parasitas gastrointestinais países em desenvolvimento, uso regular e prolongado de aspirina e anti-inflamatórios não esteroides (AINES), doação de sangue com frequência ou sem o tempo de espera suficiente entre as doações para o corpo recuperar, hemorragia aumentada e prolongada durante a menstruação (pelo menos 5% das mulheres em idade fértil desenvolvem anemia por deficiência de ferro devido à hemorragia aumentada durante a menstruação) e miomas uterinos.
- Aumento da necessidade de ferro durante a gravidez e amamentação (afeta aproximadamente uma em cada seis mulheres grávidas) para atender ao desenvolvimento do feto/bebé.
- Dieta pobre em ferro (o organismo absorve ferro através de alimentos de origem animal três vezes melhor do que em alimentos de origem vegetal).
- Problemas na absorção de ferro (certas patologias, como a doença de crohn e a doença celíaca diminuem a absorção de ferro dos alimentos).
- Doenças genéticas (anemia ferropénica refratária ao ferro, anemia por deficiência do DMT1, anemia de Fanconi, entre outras) (Lopez et al., 2016).

4. Prevalência

A anemia ferropénica é a anemia mais comum, sendo que 90% das anemias têm origem na carência deste nutriente. Esta afeta aproximadamente 15% da população mundial. Pode ocorrer em todas idades, embora seja mais prevalente em crianças, mulheres, especialmente durante a gravidez e idosos (Anemia Working Group Portugal (AWGP), n.d.). Em 2019, a prevalência global de anemia foi de 29,9% em mulheres, o que equivale a mais de meio bilhão de mulheres com idade entre 15 e 49 anos. A prevalência foi de 29,6% em mulheres não grávidas em idade fértil e 36,5% em mulheres grávidas. De acordo com a OMS, desde o ano 2000 que a prevalência global de anemia em mulheres em idade fértil é estável, e nas mulheres grávidas registou-se uma ligeira diminuição (WHO, 2021).

A deficiência de ferro é considerada a principal etiologia da anemia, sendo responsável por mais de metade dos casos mundiais. Este distúrbio nutricional é prevalente em países desenvolvidos, devido à gestão insuficiente de ferro na dieta ou por perda ou diminuição da absorção de ferro. No norte da Europa, verifica-se uma prevalência maior, devido à baixa ingestão de carne e vegetais e a alta ingestão de laticínios, enquanto, nas outras regiões da Europa, é praticada a dieta mediterrânea, rica em carne, frutas e vegetais. Em países em desenvolvimento, esta patologia é muito comum devido à desnutrição e a infeções/infestações (Means, 2020).

Um estudo transversal realizado, em 2015, sobre a prevalência da anemia ferropénica em Portugal, em adultos (≥ 28 anos) residentes em Portugal continental que se dispuseram e consentiram participar, demonstrou que a anemia e a deficiência em ferro são altamente prevalentes neste país e a grande parte dos casos não são previamente diagnosticados (84%). A anemia foi significativamente mais prevalente em mulheres (20.8%) entre os 18 e 24 anos (30.5%), entre os 25 e 34 anos (27.6%) e grávidas (54.2%). Esta também demonstrou ser prevalente em participantes com IMC < 18.5 kg/m² (30%) vegetarianos (26,5%), ovolactovegetarianos (30%) e vegans. (50%). A prevalência de anemia variou significativamente entre as diferentes regiões do país, verificando-se uma maior prevalência na região Sul (24,9%) e na região de Lisboa e Vale do Tejo (23,9%) (Fonseca et al., 2016).

A deficiência de ferro medida através dos níveis de ferritina apresentou a seguinte prevalência global: 16,7% para ferritina <15 ng/mL, 31,9% para ferritina < 30 ng/mL e 53,3% para ferritina < 50 ng/nL. Semelhante à anemia, a deficiência de ferro foi mais prevalente em mulheres para todos os níveis de ferritina estudados, sendo que, a maior percentagem se verificou em mulheres grávidas com ferritina < 50 ng/mL (83,1%), < 30 ng/mL, (42,7%) e <15 ng/mL (40,7%) (Figura 3). Esta também demonstrou ser prevalente em participantes com IMC < 18.5 kg/m² ou ≥ 40 kg/m² e vegetarianos (Fonseca et al., 2016).

A prevalência de anemia ferropénica, ou seja, de participantes que apresentam anemia e deficiência de ferro é elevada, 29% dos participantes apresentaram ferritina <15 ng/mL, 54.8% ferritina < 30 ng/mL e 75.4% ferritina < 50 ng/mL. As mulheres, especialmente mulheres grávidas, são novamente o grupo populacional com maior incidência desta condição. Nas regiões Centro e Sul, a prevalência da anemia ferropénica é consideravelmente menor do que noutras regiões (Fonseca et al., 2016).

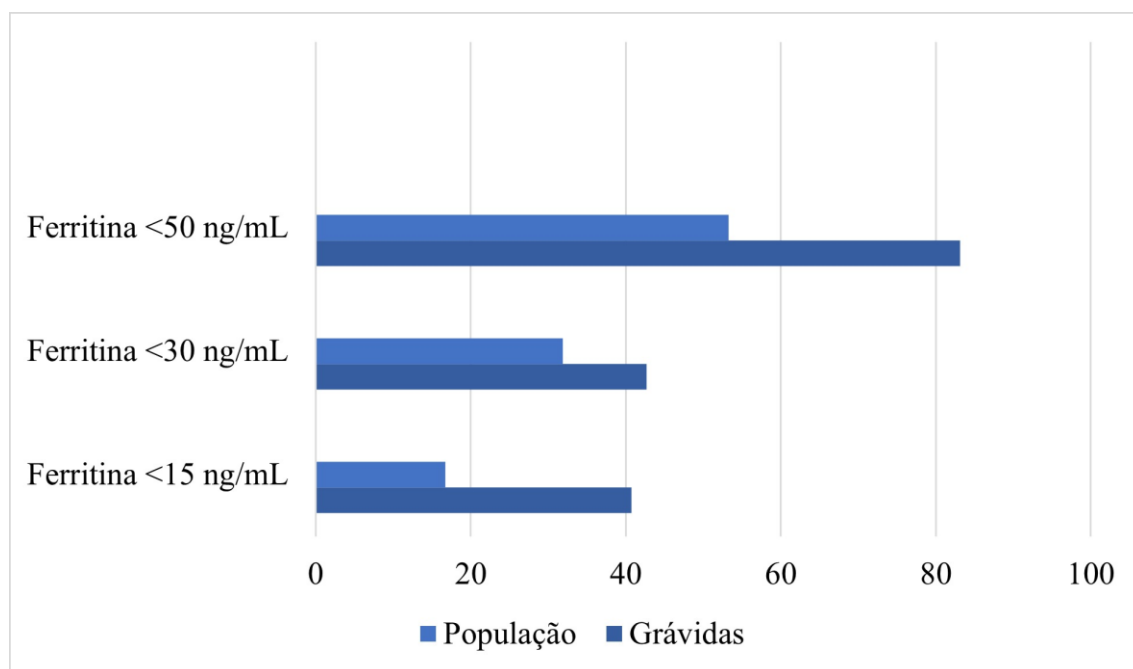


Figura 3. Prevalência da Deficiência de Ferro em Mulheres Grávidas. Adaptado de Fonseca et al., 2016.

5. Ferropenia na Idade Fértil

A anemia ferropénica em mulheres na idade fértil, deve-se principalmente à perda excessiva de sangue durante a menstruação, com uma prevalência de 10-30%. Esta perda excessiva de sangue menstrual é definida como uma perda superior a 80 mL por período menstrual, ou uma perda que dure mais de sete dias, ou ainda hemorragia que está fora dos percentis 5 a 95 da população para regularidade, frequência, duração e volume menstruais. No entanto, é difícil realizar esta medição, por isso, em termos clínicos é definida como uma hemorragia excessiva durante a menstruação que prejudica a qualidade de vida da mulher. A hemorragia aumentada é considerada crônica quando ocorreu durante os seis meses anteriores ou aguda quando um episódio de hemorragia intensa necessitou de intervenção imediata (Tabela 3) (Wouk & Helton, 2019).

Tabela 3. Comparação entre Hemorragia Normal e Aumentada. Retirado e adaptado de Wouk, N., & Helton, M., 2019

Frequência (intervalo entre o início de cada ciclo menstrual)	Pouco frequente	> 38 dias
	Normal	24-38 dias
	Frequente	< 24 dias
Regularidade (variação de duração do ciclo menstrual ao longo de 12 meses)	Regular	± 2-20 dias em 12 meses
	Irregular	> 20 dias em 12 meses
Duração da menstruação	Curta	< 4.5 dias
	Normal	4.5-8 dias
	Longa	> 8 dias
Volume (perda total de sangue em cada ciclo menstrual)	Baixo	< 5 mL
	Normal	5-8 mL
	Elevado	> 80 mL

O sangramento uterino aumentado é um sintoma e não um diagnóstico e pode ter diversas etiologias associadas. As mais comuns são descritas pela sigla PALM-COEIN, as do grupo PALM são estruturais e as do grupo COEIN são não estruturais (Figura 4):

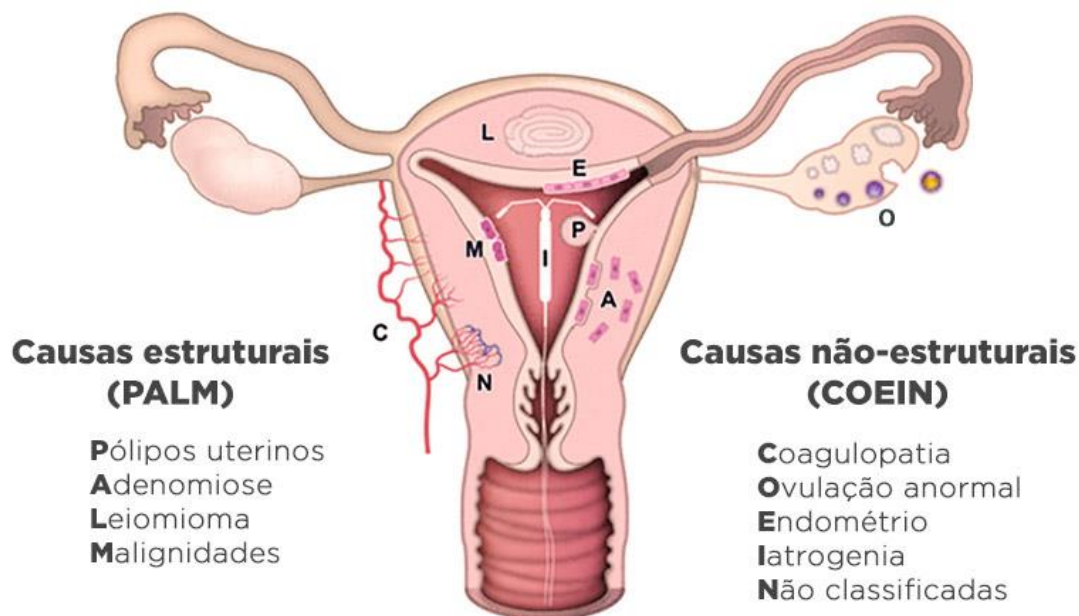


Figura 4. Sistema de classificação PALM-COEIN. Retirado de Renata Campos, 2022.

- **Coagulopatias** (doença de Van Willebrand e a disfunção plaquetária são as coagulopatias mais comuns associadas a hemorragia uterina, apresenta uma prevalência de 20%)
- **Causas iatrogênicas** (vários tratamentos médicos podem provocar alterações na hemorragia uterina)
 - Anticoagulantes
 - Antipsicóticos
 - Dispositivo intrauterino de cobre
 - Contraceção hormonal ou outra terapia hormonal
 - Tamoxifeno
- **Infeção**
 - Endometriose aguda ou crônica
 - Doença inflamatória pélvica

- **Disfunção ovulatória** (ovulação pouco frequente ou ausente durante os primeiros anos após a menarca e durante a perimenopausa é comum e não necessariamente um sinal de doença subjacente)
 - Hiperprolactinemia
 - Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal imaturo (adolescência)
 - Exercício intenso ou stress
 - Declínio do folículo ovariano (perimenopausa)
 - Fome (incluindo distúrbios alimentares)
 - Distúrbios da tiroide
- **Gravidez**
 - Aborto
 - Hemorragia subcoriônica
 - Gravidez ectópica
- **Adeniose** (tecido endometrial no miométrio, apresenta uma prevalência de 5-70%)
- **Endometriose** (doença caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina)
- **Leiomioma ou miomas** (tumores benignos decorrentes do miométrio uterino, a prevalência aumenta com a idade e são encontrados em 80% de todas as mulheres)
- **Malignidade ou hiperplasia** (cancro endometrial, a prevalência aumenta com a idade)
- **Pólipo** (massa de tecido que se projeta a partir do endométrio, normalmente são benignos, apresentam uma prevalência de 8-35%, e a sua incidência aumenta com a idade)
- **Não classificadas** (patologias mal compreendidas, distúrbios raros e condições que não se enquadram na classificação do sistema) (Wouk & Helton, 2019).

A prevalência destas doenças varia com a idade da mulher. O útero não é a única fonte hemorrágica, qualquer parte do trato reprodutivo feminino pode provocar hemorragia. A hemorragia também pode ser confundida com sangramento em locais não ginecológicos como por exemplo, a bexiga, uretra, períneo e ânus. Este sintoma provoca um grande

impacto na saúde e bem-estar da mulher, aumentando a morbidade e diminuindo a qualidade de vida (Wouk & Helton, 2019) (Marret et al., 2010).

É importante diagnosticar a causa subjacente da hemorragia menstrual aumentada, através do historial e do exame médico, que normalmente inclui um exame pélvico, este exame não é obrigatório em pacientes que não são sexualmente ativas e não há suspeita de trauma nem infeção. O rastreio do cancro do colo do útero deve ser realizado. O historial médico deve incluir a frequência, duração, regularidade e volume do sangramento. Deve incluir ainda história familiar de hemorragia aumentada ou história pessoal de hemorragia aumentada desde a menarca ou sintomas como hematomas frequentes, sangramento nas gengivas, sangramento do nariz, hemorragia pós-parto, sangramento em procedimentos cirúrgicos e odontológicos (Wouk & Helton, 2019) (Marret et al., 2010).

Os pictogramas são muito utilizados pelos médicos neste tipo de diagnósticos, pois é uma forma simples e objetiva de avaliar os sangramentos menstruais. Devem ser realizadas análises laboratoriais, como um hemograma completo, para a deteção de anemia, medição dos níveis de TSH para detetar problemas na função tiroideia, medição do tempo de protrombina para detetar distúrbios de coagulação sanguínea e ainda avaliação de determinadas hormonas para a deteção de problemas hormonais. A ecografia pélvica, tanto abdominal (suprapúbica) como a transvaginal são recomendadas como procedimento de primeira linha no diagnóstico da hemorragia aumentada. A histeroscopia pode ser sugerida como procedimento de segunda linha quando a ecografia sugere anomalia intrauterina. A ressonância magnética não é recomendada como procedimento de primeira linha, mas pode ser utilizado caso a ecografia revele massas volumosas no útero, ou se houver suspeita de (Wouk & Helton, 2019) (Marret et al., 2010).

O tratamento tem como objetivo resolver a origem do sangramento, e depende de vários fatores, como a etiologia, fertilidade, preferências contraceptivas, comorbilidades, efeitos adversos, custo e eficácia. Os tratamentos hormonais são o tratamento de primeira linha para sangramentos sem causa definida. Os dispositivos intrauterinos que libertam a hormona levonorgestrel (redução de 71-95%) e as pílulas anticoncepcionais orais que

contém estrogênios e progesterona (redução de 35-79%) ou apenas contém progesterona (redução de 87%) são úteis na regulação do ciclo menstrual, diminuindo a intensidade do fluxo menstrual. Outros medicamentos não hormonais usados são o ácido tranexâmico (Lysteda; redução de 26-54%), que facilita a coagulação do sangue, e é indicado em situações em que o tratamento hormonal é contraindicado ou em situações em que a mulher quer engravidar, e os anti-inflamatórios não esteroides (redução de 10 a 52%) (Tabela 4) (Wouk & Helton, 2019).

Tabela 4. Opções de Tratamento de Sangramento Uterino Anormal. Retirado de (Wouk & Helton, 2019)

Sangramento Agudo Estrogênio e progesterona oral	1 comprimido monofásico de 35 cg de etinilestradiol por via oral 3 vezes ao dia durante 7 dias	Outros regimes também são eficazes; não recomendado em pacientes em aumento do risco de trombose
Progesterona	Noretindrona, 5 mg por via oral 3 vezes ao dia durante 7 dias	Outras progesteronas orais em altas doses também são eficazes
Ácido Tranexâmico	10 mg por kg por via intravenosa a cada 8 horas ou 20 a 25 mg por kg por via oral a cada 8 horas	Início mais rápido se administrado por via intravenosa; não recomendado em pacientes com risco de trombose
Sangramento Crônico Depo-Provera (Medroxiprogesterona de depósito)	150 mg por via intramuscular ou 104 mg por via subcutânea a cada 13 semanas	O sangramento não programado é um efeito adverso inicial comum, mas metade dos pacientes apresenta amenorreia após 12 meses de uso

Estrogénio e progesterona oral	1 comprimido monofásico contendo 35 µg de etinilestradiol diariamente	Outras vias (adesivo transdérmico, anel intravaginal) também são eficazes; regimes com nenhum ou menos intervalos sem hormonas podem ser mais eficazes
Levonorgestrel	Dispositivo intrauterino de 52 mg (20 µg por dia) (Mirena)	Os dados de eficácia baseiam-se principalmente em ensaios envolvendo o dispositivo de 20 µg por dia
AINEs	Naproxeno, 500 mg por via oral 2 vezes diário	Outros anti-inflamatórios não esteróides orais também são eficazes; administrar apenas enquanto o paciente apresentar sangramento; não recomendado em pacientes com problemas de coagulação
Progesterona	Noretindrona, 2,5 a 5 mg por via oral uma vez ao dia	Outras progestinas orais também são eficazes; administração durante apenas a fase lútea é significativamente menos eficaz
Ácido Tranexamico	1.000 a 1.500 mg por via oral 3 vezes diário	Início mais rápido se administrado por via

		intravenosa; não recomendado em pacientes com risco de trombose
--	--	---

Existem outro tipo de tratamentos disponíveis, em casos mais específicos, como histeroscopia cirúrgica, utilizada em algumas doenças benignas da cavidade uterina, como a retirada dos pólipos endometriais. A dilatação e curetagem uterina utilizada para raspar o endométrio por exemplo em casos de endometriose. A embolização da artéria uterina utilizada para reduzir o tamanho dos fibromiomas uterinos. A ablação endometrial (resseca ou destrói o endométrio) e a histerectomia (remoção do útero) são utilizadas em casos mais extremos, uma vez que impedem a mulher de ter filhos (Wouk, N., & Helton, M., 2019) (Marret et al., 2010).

6. Ferropenia na Gravidez

A anemia significativa na gravidez, definida como a condição em que a Hb é inferior a 11 g/dl no primeiro trimestre ou inferior a 10 g/dl no segundo e terceiro trimestre, apresenta uma prevalência variável entre os 2% e os 26%, dependendo da população. Os parâmetros utilizados para o diagnóstico de anemia (concentração de Hb, percentagem de Hct e quantidade de eritrócitos em circulação) são expressos em concentrações baseadas em volume de sangue total, o volume do plasma ao expandir durante este período faz com que estes parâmetros se encontrem diminuídos. A carência de ferro é prevalente entre mulheres grávidas em todo o mundo, afetando em média 14% das mulheres grávidas em países desenvolvidos e 56% nos países em desenvolvimento. Esta patologia está associada a uma elevada morbidade e mortalidade materna e fetal, principalmente em países menos desenvolvidos. A alta incidência desta patologia evidencia a necessidade da suplementação de ferro durante a gravidez, mesmo em mulheres não anémicas (Means, 2020).

O desenvolvimento do feto, da placenta e a expansão da volémia materna, provocam o aumento das necessidades de ferro durante a gravidez (Norma No 030/2013, 2015). A partir da sexta semana de gravidez o volume plasmático aumenta de forma desproporcional à massa eritrocitária, atingindo o valor máximo às 24 semanas de gestação, que corresponde a um volume de plasma 40-50% maior que no início da gravidez. O volume plasmático geralmente diminui durante as últimas semanas de gravidez e, conseqüentemente o Hct, a Hb e a quantidade de eritrócitos em circulação aumentam. O volume sanguíneo retorna aos níveis normais dentro de uma a seis semanas após o parto, e a eritropoiese aumenta tardiamente na gestação e volta ao normal cerca de um mês após o parto (Means, 2020).

Uma gravidez normal consome cerca de 500-800 mg de ferro, sendo que durante esse período a necessidade de ferro elementar extra é em média cerca de 800 mg, dos quais cerca de 300 mg são para o feto e a placenta e o restante é para a expansão do útero. Aproximadamente 200 mg de ferro são eliminados pelo intestino, urina e pele, esta quantidade total de 1000 mg de ferro excede as reservas da maior parte das mulheres, mesmo em países desenvolvidos. Estima-se que, todo esse ferro seja usado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. A necessidade de ferro aumenta de 0,8 mg/dia

no primeiro trimestre para 6 a 7 mg/dia no segundo e terceiro trimestres de gravidez, com uma necessidade média de 4,4 mg/dia durante toda a gravidez. A mulher deve consumir 20 a 48 mg de ferro diético diariamente. Após o parto, as necessidades de ferro diminuem, no entanto continuam elevadas durante a lactação. A deficiência de ferro durante o primeiro trimestre tem um impacto maior no crescimento fetal do que a anemia que se desenvolve mais tarde na gravidez (Figura 5) (Wouk & Helton, 2019) (Means, 2020).

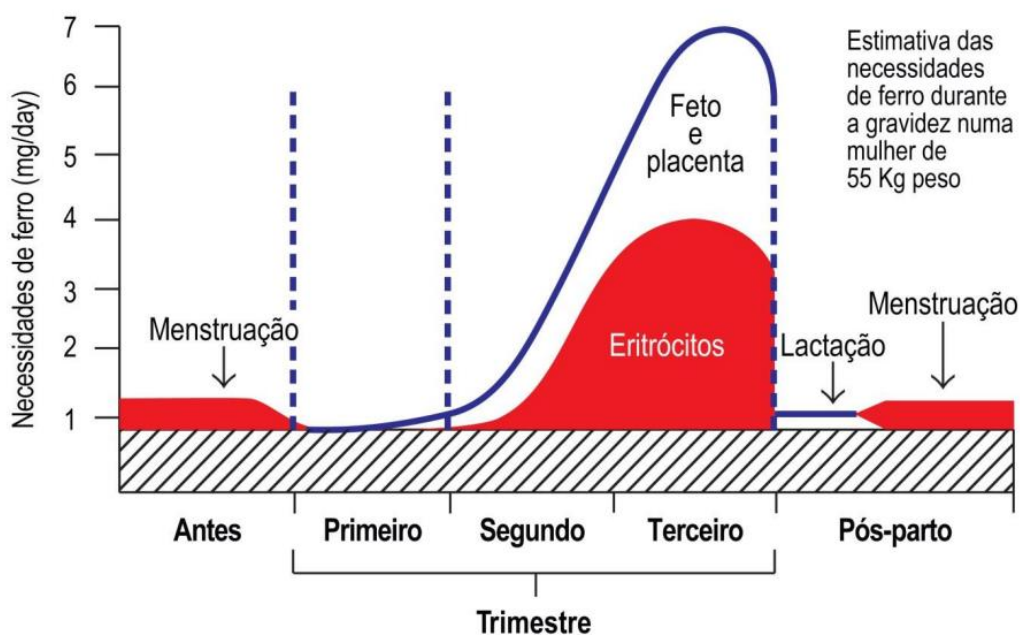


Figura 5. Necessidades de Ferro na Gravidez e Lactação. Retirado

As mulheres que apresentam esta patologia durante a gravidez podem sentir, dificuldade em respirar, desmaios, cansaço, palpitações e insónias. Para além destes sintomas, apresentam risco aumentado de desenvolver infeção perinatal, pré-eclâmpsia, hemorragia, problemas cognitivos pós-parto e comportamentais. Estudos recentes demonstram que o risco de morte para mulheres que sofrem hemorragia pós-parto é quase sete vezes maior se estiverem anémicas no início da gravidez (Marret, H., et al 2010).

As consequências para o feto incluem atraso no crescimento intrauterino, prematuridade e baixo peso, com risco de mortalidade significativo. A redução das reservas de ferro do recém-nascido pode persistir até um ano de vida e resultar em anemia ferropénica. O

ferro é essencial para o metabolismo e funcionamento neural, e por isso os bebês e crianças pequenas com esta patologia correm risco de desenvolver atrasos no seu desenvolvimento, o que envolve, funções cognitivas, socioemocionais e adaptativas e ainda desenvolvimento motor e linguagem .

Nestes casos é necessária uma suplementação adequada porque os níveis de ferro no leite materno diminuem ao longo do tempo. A diminuição da produção de leite e conseqüentemente a diminuição dos períodos de lactação está diretamente relacionado com a deficiência de ferro durante o período de pós-parto. A saúde emocional da mulher com esta patologia também pode ser gravemente afetada, com um risco aumentado de desenvolver depressão pós-parto, em comparação com mulheres que apresentam níveis de ferro normais .

7. Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico deve incluir a história clínica do paciente, sintomas, exame físico e análises laboratoriais. A história clínica baseia-se normalmente nos sinais e sintomas e há quanto tempo eles estão presentes, assim como no caso das mulheres, quão regular e intensos são os períodos menstruais, historial de gravidez, alimentação, medicação habitual, e historial de saúde familiar. O exame físico geralmente inclui observação de:

- Língua, unhas e revestimento interno das pálpebras para ver se estão pálidas;
- Batimentos cardíacos e respiração, para identificar alguma irregularidade;
- Abdómen para verificar se existe aumento do fígado ou baço e ainda se existe dor (realizar exame pélvico ou retal para verificar hemorragia interna) (National Heart, L. and B. I., 2021).

O diagnóstico laboratorial baseia-se nos seguintes parâmetros laboratoriais:

- **Eritrograma**
 - *Microcitose (VGM < 80 fL) com hipocromia (HGM < 27 pg) com ausência de deficiência de Vitamina B12 ou de folatos, de hemoglobinopatias, anemias sideroblásticas e algumas anemias de doença crónica (eletroforese das hemoglobinas)*
 - *RDW ($\geq 15\%$) mede a amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos que avalia o grau de anisocitose eritrocitária. O seu aumento ocorre precocemente e pode ser útil no diagnóstico diferencial com outras condições que apresentam microcitose e hipocromia, como os síndrome talassémicos, assim como na anemia de doença crónica ou estado inflamatório.*

- *Reticulócitos (0,5-1,5%)* fornecem informação sensível e precoce sobre uma eritropoiese deficitária em ferro (Tabela 5)

Tabela 5. *Valores Normais do Hemograma Completo. Retirado de Chapter 1, Blood and the cells it contains 2005*

Glóbulos brancos	4500 a 11,000/mm ³
Glóbulos vermelhos	Homens 4.3 a 5.9 milhão/ mm ³ Mulheres 3.5 a 5.5 milhão/ mm ³
Hemoglobina (Hb)	Homens 13.5 a 17,5 g/dl Mulheres 12 a 16 g/dl
Hematócrito (Hct)	Homens 41% a 53% Mulheres 36% a 46%
Volume globular médio (VGM)	80 a 100 µm ³
Hemoglobina Globular Média (HGM)	25.4-34.6 pg/célula
Concentração média de hemoglobina globular (CMHG)	31-36 g/dl
Plaquetas	150,000 a 400,000/mm ³

- **Marcadores séricos**

- *Ferro sérico (50-150 µg/dl)*, mede a quantidade de ferro ligado à transferrina. É um parâmetro que apresenta variabilidade ao longo do dia, e que é afetado por processos infecciosos/inflamatórios, como tal o seu uso é condicionado.
- *Transferrina/Capacidade total de fixação do ferro/Saturação da transferrina*
- A CTFF (200-400 ng/dl) corresponde à capacidade de ligação do ferro da transferrina.
- A ST (20-45%) é calculada pela razão entre o ferro sérico e a CTFF. É um recurso benéfico para a avaliação do déficit de ferro, embora precise de

ser avaliado com precaução devido à sua variabilidade biológica. A ST encontra-se diminuída em casos de anemia ferropénica e anemia de inflamação. Em ambas as condições, o ferro sérico está diminuído. Na anemia ferropénica a CTFF está elevada, o que não acontece na anemia de inflamação em que está normal ou diminuída.

- *Ferritina sérica (30-340 ng/mL)* é o parâmetro mais útil para avaliar os depósitos de ferro do organismo, sendo que baixas concentrações são indicadoras de depleção. No entanto, valores falsamente normais podem ocorrer em situações de infeção/inflamação, insuficiência renal ou artrite reumatoide, assim como de lise hepática nomeadamente hepatite. Por este motivo, em casos de suspeita, pesquisar a PCR (Tabela 6).
- *PCR (<0,8 mg/L)*, é uma proteína de fase aguda. Uma ferritina normal e PCR aumentada não é indicativo do estado de reservas do ferro, porque ambas são marcadores de fase aguda. Quando a PCR está elevada a ferritina não pode ser utilizada para monitorizar as reservas do ferro (Norma No 030/2013, 2015).

Tabela 6. Exploração laboratorial do ferro. Retirado de National Heart, L. and B. I. 2022

Ferro	Normal	10-30 $\mu\text{mol/L}$
	Anemia Ferropénica	$\leq 10 \mu\text{mol/L}$
Ferritina	Normal	Homem 40-300 $\mu\text{g/L}$ Mulher 20-200 $\mu\text{g/L}$
	Anemia Ferropénica	$\leq 10 \mu\text{g/L}$
Saturação da transferrina	Normal	20-50%
	Anemia Ferropénica	$\leq 20\%$

Existem ainda, parâmetros laboratoriais adicionais para estabelecer a etiologia e excluir ou estabelecer um diagnóstico de outra anemia microcítica:

- *Conteúdo de Hbreticulocitária (CHr) (26-32 pg)* é útil no diagnóstico diferencial de anemia de doença crónica, pois é pouco afetado pela inflamação.
- *Protoporfirina Eritrocitária Livre (PEL)*, é um indicador sensível de eritropoiese deficitária em ferro. A ferropenia pode ser sugerida por valores superiores a 85µg/dl, pois indicam um aporte insuficiente de ferro aos precursores eritroides. Este parâmetro também se encontra elevado em situações de exposição de chumbo e no 3º trimestre de gravidez.
- *Recetor Solúvel da Transferrina (RST) (1.8-4.6 mg/L)*, é uma molécula transmembranar dos precursores eritroides da medula óssea. A maior expressão destes recetores na membrana dos precursores eritróides é verificada em situações de défice de ferro, o que resulta em aumento da concentração do fragmento solúvel. A vantagem deste parâmetro é que é pouco influenciado por processos inflamatórios. No final da gravidez, apresenta flutuações que normalizam 12 semanas após o parto.
- *Coloração da medula óssea*- O ferro na medula óssea pode ser corado por azul da Prússia. A ausência de coloração representa a escassez das reservas de ferro. Contudo, como é método invasivo é utilizado apenas em situações excecionais (Figura 6) (Norma No 030/2013, 2015)).

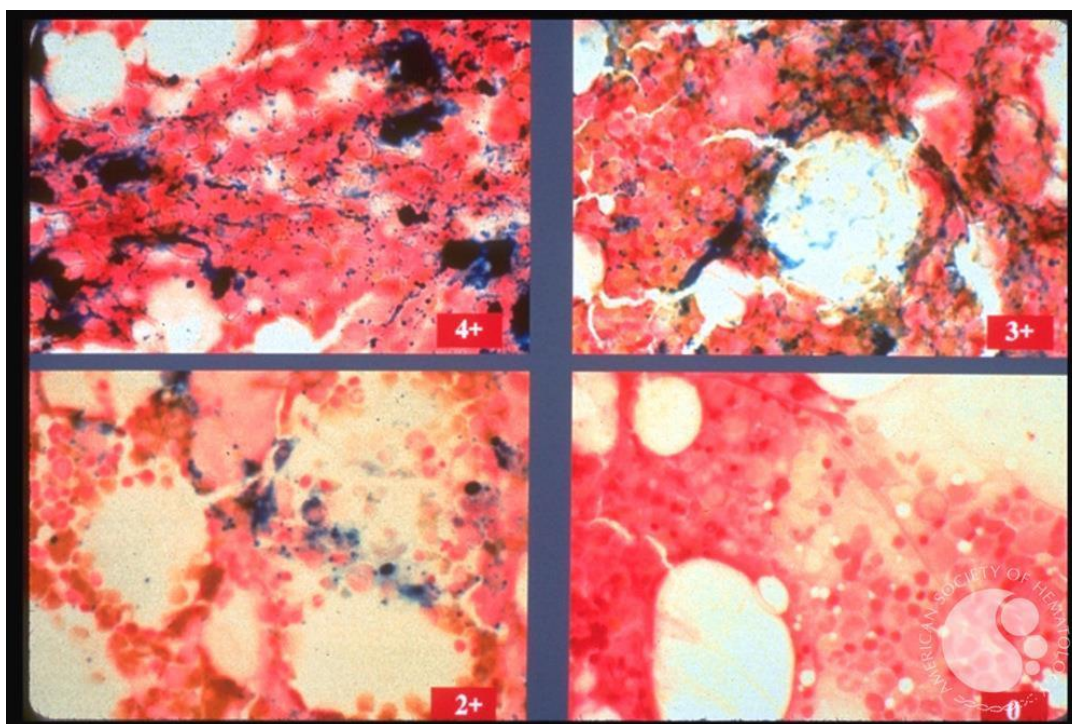


Figura 6. Medula óssea corada com azul da Prússia no diagnóstico de Anemia Ferropénica. Retirado de *The American Society of Hematology*, 2018.

Observação: No canto superior esquerdo o ferro está aumentado, como demonstra a grande quantidade de material azul. As outras duas imagens mostram quantidades decrescentes de ferro. A imagem inferior direita não apresenta ferro.

- **Esfregaço periférico**
 - Os eritrócitos são microcíticos (diminuição do tamanho dos glóbulos vermelhos) e hipocrômicos (diminuição da hemoglobina dos glóbulos vermelhos, e conseqüentemente redução da tonalidade avermelhada) (Figura 7)
 - As plaquetas geralmente estão aumentadas
 - Poiquilocitose (glóbulos vermelhos com formas anormais) ligeira com ausência de dianocitos que são característicos das hemoglobinopatias quantitativas (talassémias)
 - Ao contrário dos distúrbios da hemoglobina C, cristais intraeritrocíticos não são visíveis

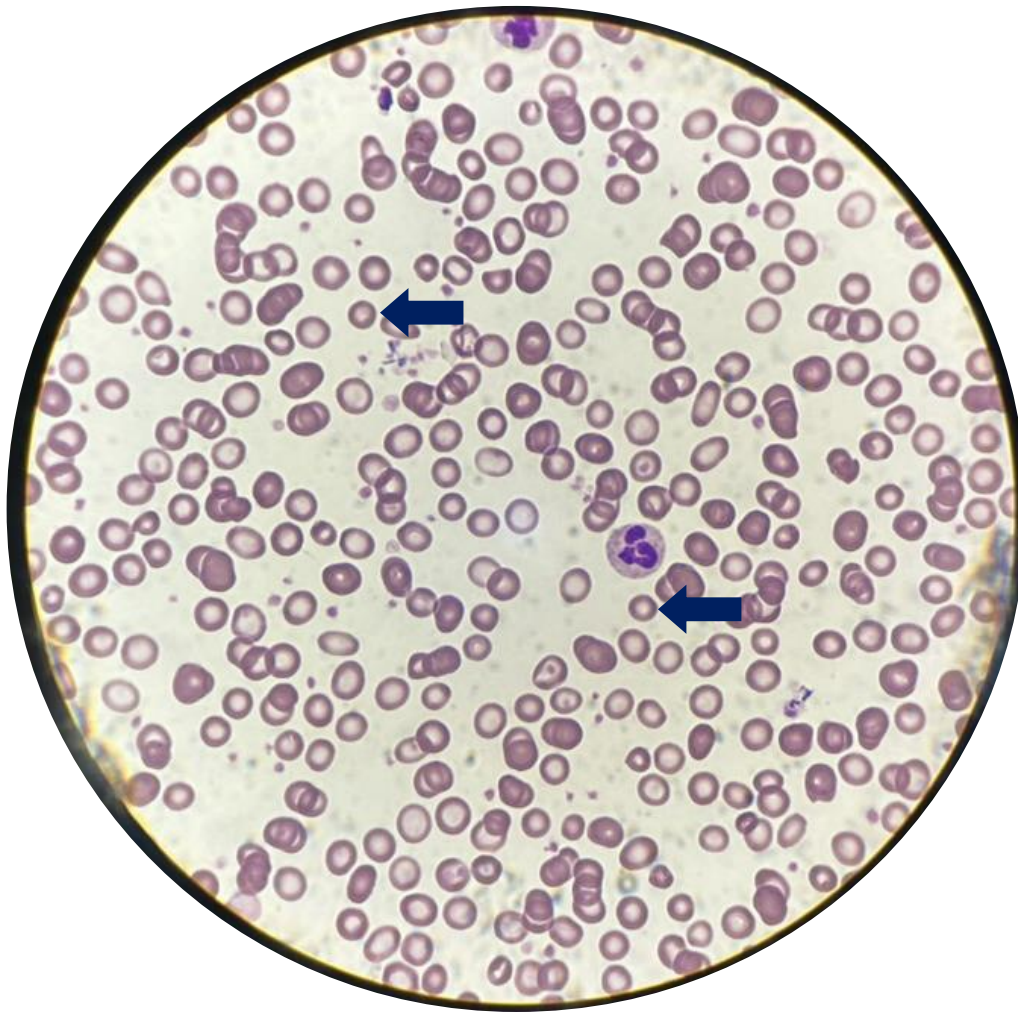


Figura 7. Esfregaço Periférico com diagnóstico de Anemia Ferropénica numa mulher grávida. Pode observar-se anisopoiquilocitose ligeira com microcitose e hipocromia moderada (ampliação 1000x)

Observação: As setas azuis apontam para células microcíticas hipocrómicas.

8. Fases da Deficiência de Ferro

A carência de ferro ocorre por fases. Na primeira fase, a necessidade de ferro excede a ingestão, provocando a diminuição gradual das reservas de ferro na medula óssea. Consoante a diminuição das reservas, a absorção de ferro dietético aumenta em compensação. Nas fases posteriores, a deficiência de ferro prejudica a síntese de glóbulos vermelhos, causando anemia (Figura 8).

Fase 1: caracterizada pela diminuição das reservas de ferro na medula óssea, a hemoglobina e o ferro sérico permanecem normais, mas o nível de ferritina sérica diminui para <30 ng/mL. O aumento da compensação na absorção de ferro, provoca consequentemente um aumento na capacidade de ligação do ferro (nível de transferrina)

Fase 2: a eritropoiese é afetada, embora o nível de transferrina esteja aumentado ($>8,5$ mg/L), o nível de ferro sérico diminui (<50 μ g/dl), assim como a saturação da transferrina ($<16\%$).

Fase 3: desenvolve-se anemia com eritrócitos normais.

Fase 4: desenvolve-se microcitose e depois hipocromia.

Fase 5: a deficiência de ferro afeta os tecidos, resultando em sintomas e sinais (Glória F. Gerber, 2023).

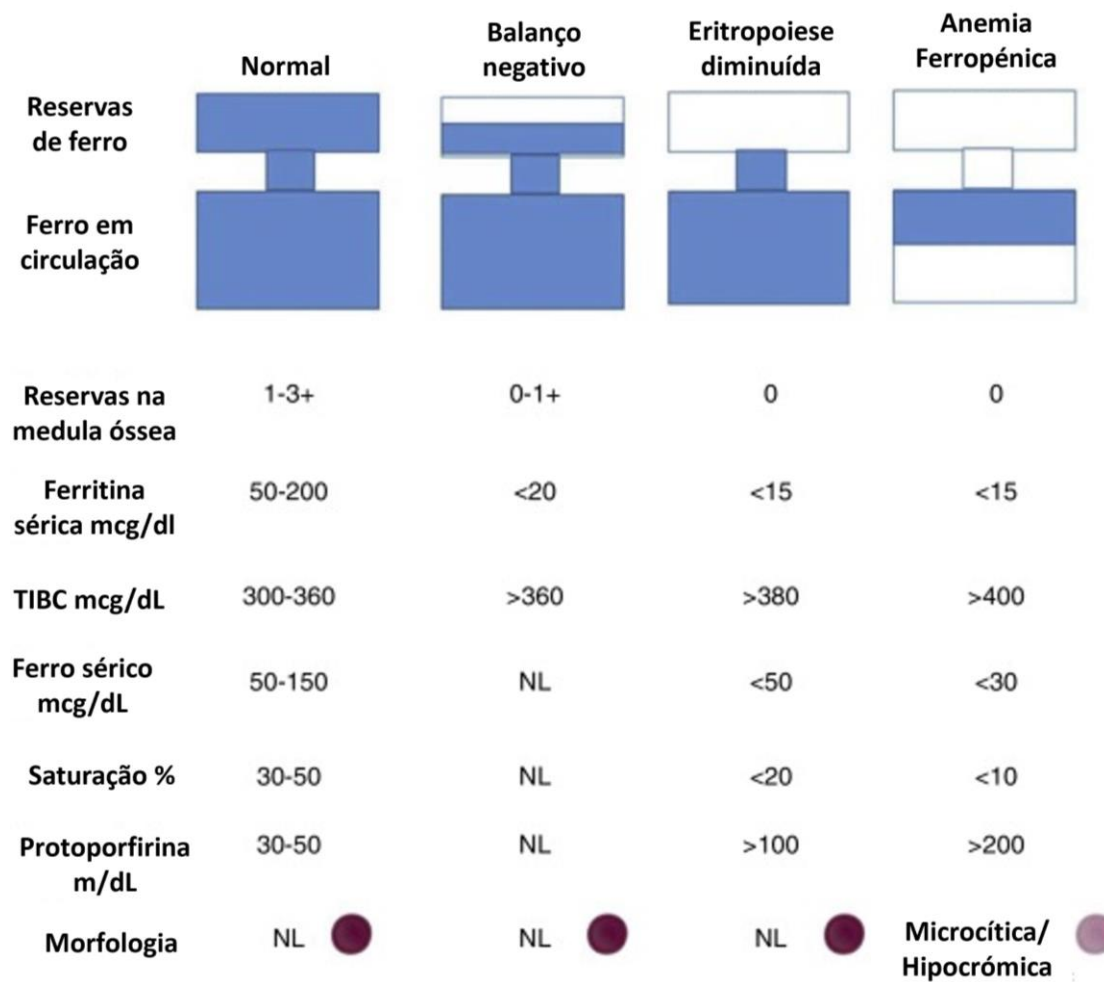


Figura 8. Fases da deficiência ferro. Retirado de (Barragán-Ibañez et al., 2016)

Observação: NL significa normal.

9. Terapêutica Farmacológica

A terapêutica da anemia ferropénica tem como objetivo corrigir a anemia e repor as reservas de ferro e compreende duas abordagens principais: suplementação oral de ferro ou endovenoso. Na maior parte dos casos o simples aumento da ingestão de ferro na dieta é insuficiente para tratar esta patologia. Devem ser tidos em conta diversos fatores na seleção da terapêutica mais adequada, como a gravidade, as necessidades de ferro (Tabela 7), o custo. Existem alguns estudos, que sugerem que a terapêutica de suplementação de ferro diminui a fadiga em mulheres com ferropénia sem anemia e melhora o desempenho físico de mulheres em idade fértil (António Manuel Robalo Nunes, 2019).

Tabela 7. Necessidades de ferro por dia nas várias fases da vida da mulher. Retirado de National Heart, Lung, and Blood Institute 2022

Nascimento aos 6 meses	0.27 mg/dia
7 aos 12 meses	11 mg/dia
1 aos 3 anos	7 mg/dia
4 aos 8 anos	10 mg/dia
9 aos 13 anos	8 mg/dia
14 aos 18 anos	15 mg/dia
Grávidas	27mg/dia
Amamentar	10 mg/dia
19 aos 50 anos	18 mg/dia
Grávidas	27 mg/dia
Amamentar	9 mg/dia
Mulheres (< 50 anos)	8 mg por dia

9.1 Ferro Oral

A suplementação oral de ferro deve ser primeira linha no tratamento desta patologia por ser o mais simples, fisiológico, económico e seguro, salvo indicações específicas para ferro endovenoso (Tabela 8). Os multivitamínicos não devem ser usados para o tratamento desta patologia, uma vez que contém pouco ferro. Recomenda-se que, adultos ingiram 100-200 mg de ferro diariamente para o tratamento da anemia ferropénica ^(Norma No 030/2013, 2015) (Mirza et al., 2018).

Os suplementos de ferro apresentam duas formas, forma ferrosa ou férrica de ferro, como o ferro é mais bem absorvido no seu estado ferroso, estes são os suplementos mais utilizados. Estes suplementos devem ser tomados uma hora antes das refeições com uma fonte de vitamina C, como o sumo de laranja que contém ácidos ascórbico quando tomado em conjunto com suplementos de ferro aumenta a sua absorção, ou ao deitar, com o objetivo de evitar o efeito alcalinizante dos alimentos e maximizar a absorção utilizando o pico noturno na produção de ácido gástrico. As substâncias que inibem a absorção de leite, como produtos lácteos, pão, cereais, preparações de cálcio ou antiácidos, que reduzem a acidez estomacal, devem ser evitadas várias horas após a ingestão (Mirza et al., 2018).

É importante a realização de uma prova terapêutica, em que é avaliada a Hb, que deve aumentar cerca de 1-2g/dl após 2-4 semanas, e avaliar ainda os reticulócitos que devem aumentar em 3-5 dias. O tratamento deve continuar por mais 4-6 meses após a normalização da Hb, até que haja reposição das reservas (Ferritina >50 ng/mL, ST ≥30%). Antes da interrupção do tratamento através da suplementação de ferro oral, deve se realizar um hemograma completo e avaliar a ferritina para confirmar o sucesso da terapêutica. É uma terapêutica lenta com grande percentagem de intolerância, que pode ser melhorada modificando a toma ao deitar ou diminuindo a dose. As reações adversas mais comuns incluem náuseas, vômitos, obstipação, diarreia, edemas, fezes escuras. Com o objetivo de diminuir estas reações, as tomas podem ser feitas às refeições e a dose pode ser aumentada gradualmente ^(Norma No 030/2013, 2015).

Na gravidez o diagnóstico precoce da ferropénia no período pré-natal, seguido de terapêutica, diminui as necessidades de transfusões sanguíneas. Deve-se iniciar ferro oral

se a ferritina <70 ng/mL e efetuar aconselhamento nutricional (Norma No 030/2013, 2015).

O ferro oral é normalmente administrado na forma de sais ferrosos. No entanto, o seu uso prolongado provoca efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas, vômitos e obstipação. Estes efeitos adversos são especialmente difíceis para mulheres grávidas que já experienciaram estas condições resultantes da gravidez. A eficácia e segurança da suplementação com ferro oral para a prevenção e tratamento da anemia ferropénica em mulheres grávidas e não grávidas foram demonstradas. No entanto, os efeitos adversos gastrointestinais podem ter um impacto negativo na adesão e conseqüentemente levar a uma resposta inadequada ao tratamento. Vários estudos demonstraram que estes efeitos adversos são mais comuns com a utilização de ferro oral, em comparação, com a terapêutica com ferro endovenoso (António Manuel Robalo Nunes, 2019) (Mirza et al., 2018).

Em mulheres grávidas com anemia por deficiência de ferro recomenda-se a suplementação com ferro oral 80-100 mg/dia, de modo a minimizar os efeitos adversos gastrointestinais. Na ausência de melhorias nos valores de hemoglobina ou ferro, deve-se considerar a verificação da adesão terapêutica, formulações orais alternativas, ferro intravenoso e patologias alternativas (Mirza et al., 2018).

Tabela 8. Fórmulas de ferro oral disponíveis em Portugal. Retirado do INFOMED.

DCI	Nome Comercial	Forma Farmacêutica	Dosagem
Gluconato Ferroso	Comprimidos efervescentes	Bioferro	695 mg
	Solução oral	Hemototal	300 mg/10 ml
Proteínossuccinilato de ferro	Fetrival	Solução oral	800 mg/15 ml
	Fervit		
	Legofer		

Sulfato ferroso	Ferro-Gradumet	Comprimido de libertação prolongada	329.7 mg
	Ferro-Tardyferon		247.25 mg
Sulfato ferroso + Ácido fólico	Ferro-Tardyferon	Comprimido de libertação prolongada	247.25 mg + 0.35 mg
	Ferrograd Fólico		325 mg + 0.35 mg
Complexo hidróxido férrico-polimaltose	Ferrum Hausmann	Comprimido mastigável	357 mg
	Ferrum Hausmann	Solução oral	178.6 mg/ml
	Maltofer		357 mg/ml
Ácido fólico + Complexo hidróxido férrico-polimaltose	Ferrum Fol Hausmann	Comprimido para mastigar	0.35 mg + 357 mg

Durante a lactação, o óxido férrico sacarosado e a carboximaltose são boas opções pois a sua passagem para o leite não apresenta significado (Norma No 030/2013, 2015).

9.2 Ferro Endovenoso

O ferro intravenoso é indicado em situações em que há intolerabilidade ou ineficácia do ferro por via oral, anemia grave que compromete as atividades diárias, ou necessidade de recuperação hematológica rápida. As preparações mais recentes são geralmente bem toleradas, com menos efeitos adversos que o ferro oral. Apesar disso, é fundamental que a administração seja realizada num local apropriado por profissionais de saúde formados, que possuem capacidade para reverter rapidamente qualquer reação anafilática. É recomendada a monitorização durante a administração e após 15 a 30 minutos (Norma No 030/2013, 2015). O ferro intravenoso fornece 80-160 mg de ferro por dia, e resulta num aumento da produção de eritrócitos 4,5-7,8 vezes.

As formulações de ferro endovenoso são prescritas conforme as indicações do RCM (posologia e modo de administração). A vantagem destas é que permitem o cálculo da dosagem adequada de ferro. Existem formulações cuja dosagem é calculada pela fórmula de Ganzoni (Figura 9) (Tabela 9):

Dose total de Fe (mg)

$$= \text{Peso(kg)} \times \text{Hb pretendida (Hb alvo - Hb atual)} \left(\frac{\text{g}}{\text{dl}} \right) \times 2,4 + \text{Fe para reservas} \uparrow$$

Figura 9. Fórmula de Ganzoni para o cálculo da dosagem de ferro endovenoso. Retirado e Adaptado de (Norma No 030/2013, 2015).

Observação: Para um peso corporal > 35Kg, reservas ± 500mg; ≤ 66Kg: arredondar 100mg para baixo;> 66Kg: arredondar 100mg para cima. Este cálculo não é indicado em casos de infeção ativa aguda ou crónica e primeiro trimestre de gravidez.

Tabela 9. Formulações de ferro endovenoso disponível em Portugal. Retirado do INFOMED.

DCI	Nome Comercial	Dosagem	Dose por administração
Óxido de ferro sacarosado	Referen	100 mg/5 ml	100-400 mg/2-90 min Máxima: 300 mg/2 h
Óxido de ferro sacarosado	Venofer	100 mg/5 ml	
Óxido de ferro sacarosado	Óxido Férrico Sacarosado Combino	100 mg/5 ml	
Óxido de ferro sacarosado	Óxido Férrico Sacarosado Farmoz	100 mg/5 ml	

Óxido de ferro sacarosado	Óxido Férrico Sacarosado Normon	100 mg/5 ml	
Carboximaltose férrica	Ferinject	50 mg/ml	750-1000 mg/15-30 min Máxima: 750-1000 mg/15-30 min
Complexo ferro-dextrano	Cosmofer	50 mg/ml	100 mg/2 min Máxima: 1000 mg/1-
Complexo ferro-dextrano	Monofar	50 mg/ml	4 h

As mulheres grávidas com anemia ferropénica que não respondam ao ferro oral ou que apresentam intolerabilidade ao mesmo, podem efetuar a ponderação de ferro endovenoso a partir do segundo trimestre e no período pós-parto. Este também está indicado no pós-parto se $Hb \leq 9$ g/dl e ≥ 7 g/dl. Este é contraindicado em situações de infeção ativa aguda ou crónica e no primeiro trimestre de gravidez (Norma No 030/2013, 2015).

O ferro endovenoso também pode ser administrado a mulheres com sintomas de deficiência de ferro e baixa saturação de ferritina/transferrina que não conseguem absorver o ferro oral ou não respondem ao tratamento com ferro oral, após otimização de dose e preparação. Nessas circunstâncias, o ferro endovenoso leva à resolução dos sintomas em 6 a 8 semanas, embora possam ser necessárias doses adicionais, dependendo das perdas contínuas de ferro (por exemplo, menorragia) e ingestão (por exemplo, má absorção) (Norma No 030/2013, 2015).

A administração de ferro endovenoso contorna o mecanismo natural de captação intestinal de ferro e a ligação proteica associada, permitindo que o ferro livre, não ligado às proteínas circule. O ferro livre é tóxico, pois favorece a formação de radicais hidróxido e radicais oxigénio, que por consequente leva a danos celulares e tecidulares, resultantes da peroxidação, como foi referido anteriormente. Por este motivo, o ferro

endovenoso só deve ser administrado quando é conhecido o nível de ferro do paciente, com o objetivo de evitar a sobrecarga de ferro no organismo (Breyman, 2015).

Os efeitos adversos comuns do ferro endovenoso incluem, náuseas, vômitos, cefaleia, rubor facial, mialgia, prurido, artralgia e dores dorsais ou pré-cordiais, estes podem ser controlados através de cuidados sintomáticos e reduzindo a taxa de infusão. Podem ainda surgir reações mais graves como hipersensibilidade e choque anafilático. O ferro também é essencial para o crescimento bacteriano, por isso recomendação especial atenção em pacientes com infecção aguda ou crônica (Antônio Manuel Robalo Nunes, 2019).

Todos os estudos que compararam o ferro endovenoso com o ferro oral para o tratamento da anemia na gravidez mostraram, independentemente da preparação, um resultado favorável nos grupos onde foi administrado o ferro endovenoso, principalmente nos níveis de hemoglobina e ferritina após o tratamento. Estudos realizados com o uso de sacarose férrica, carboximaltose férrica e polimaltose férrica não relataram reações anafiláticas em grávidas (Khalafallah et al., 2012)

9.3 Transfusão sanguínea

A última linha de tratamento é a transfusão de glóbulos vermelhos, reservada para mulheres com hemorragias graves ou hemodinamicamente instáveis. Uma unidade de glóbulos vermelhos fornece entre 150 a 200 mg de ferro elementar. A transfusão melhora a sintomatologia, mas sem atingir obrigatoriamente valores normais de Hb, por isso a necessidade de suplementação de ferro deve ser revista, assim que a mulher estiver estabilizada. Estas devem ser informadas dos potenciais riscos da transfusão, como a incapacidade de doar sangue no futuro e possíveis tratamentos alternativos. Esta pode apresentar efeitos adversos como: anafilaxia, reação alérgica, lesão pulmonar aguda, infecção (Benson et al., 2021) (Mirza et al., 2018).

Após o parto, a transfusão pode ser indicada se existirem sintoma, risco aumentado de hemorragia e de insuficiência cardíaca (Norma No 030/2013, 2015).

10. Biodisponibilidade do Ferro na Dieta

É necessário corrigir a dieta do paciente, de modo a prevenir o desenvolvimento da anemia por deficiência de ferro. Esta correção envolve mudanças de comportamento, levando a um aumento na seleção de alimentos que contém ferro e a um padrão alimentar que favoreça o aumento da biodisponibilidade.

- Aumentar a ingestão de ferro na dieta: promover o consumo de alimentos ricos em ferro, especialmente hemínico, presente em carnes, aves, peixes e frutos do mar (Tabela 10).
- Otimizar a absorção de ferro dietético:
 - Elementos que melhoram a absorção de ferro:
 - Ácido ascórbico ou vitamina C (presente em frutas, sucos, batatas e alguns outros tubérculos e outros vegetais, como folhas verdes, couve-flor e repolho) deve-se principalmente à sua capacidade quelante e redutora do ferro, convertendo o ferro férrico em ferro ferroso, que possui maior solubilidade. Este também tem um efeito inibitório sobre os elementos que diminuem a absorção do ferro, como fitatos, polifenóis e cálcio.
 - Fator MFP (é um péptido presente em carnes, peixes e aves) aumenta a absorção de ferro não hemínico presente em alimentos de origem vegetal.
 - Alguns alimentos e condimentos cozidos, fermentados ou germinados, como chucrute (receita alemã em que a couve +e fermentada por bactérias probióticas que fazem parte da microflora dos vegetais) e molho de soja (reduzem a quantidade de fitatos).
 - Elementos que inibem a absorção de ferro:
 - Alimentos com alto teor de inositol (vitamina do complexo B)
 - Fitatos, presentes no farelo de cereais, grãos de cereais, farinha de alta extração, soja, legumes, nozes e sementes, (arroz e grãos não refinados também contém fitato) inibem a absorção do ferro não hemínico.

- Compostos fenólicos ligados ao ferro (taninos), alimentos que contêm os inibidores mais potentes e que são resistentes à influência de intensificadores incluem chá, café, infusões de ervas, vinho tinto e certos temperos (por exemplo, óregãos), inibem o ferro não hemínico ligando-se a este no intestino.
- Cálcio, especialmente de leite e produtos lácteos, tem um efeito inibitório na absorção de ferro hemínico e não hemínico, no entanto o seu mecanismo não é claro (García López et al., 2011) (Moustarah & Daley, 2023).

Tabela 10. *Quantidade de ferro presente em diferentes alimentos. Retirado e adaptado de García López et al., 2011*

Alimentos que contém ferro heme (75 g de alimentos cozidos)	Ferro (mg)
Ameijoas	21
Fígado de porco	13,4
Fígado de frango	8,7
Ostras	6,4
Mexilhões	5
Fígado de vitela	4,9
Vitela	2,4
Camarão	2,3
Sardinhas	2
Cordeiro	1,5
Alimentos que contém ferro não heme	Ferro (mg)

Capítulo 10- Biodisponibilidade do Ferro na Dieta

Abobora (sementes, raízes, cozida)	8,6
Tofu “curado” ou “semicuro”	2,4-8
Soja seca ou cozida	6,5
Farinha fortificada instantânea	4,2-6
Lentilhas cozidas	4,9
Cereais fortificados a frio	4
Feijão vermelho cozido	3,9
Melaço	3,6
Feijão refogado	3,1

11. Fortificação de Alimentos com Ferro

A OMS emitiu, em 2009, recomendações sobre a fortificação de farinhas de trigo e milho com micronutrientes com maior relevância para a saúde pública, sendo um deles o ferro (45%). Em Portugal, a fortificação de alimentos é voluntária, e é regulada pelo Regulamento (CE) N° 108/2008. Esta prática consiste no aumento deliberado dos teores de um ou mais nutrientes essenciais num alimento, esteja ou não normalmente contida nos alimentos, com a finalidade de prevenir ou corrigir alguma carência demonstrada na população (OMS, 2009).

A OMS reconhece até hoje as seguintes categorias de fortificação:

- Universal: é obrigatória e tem como objetivo de adicionar micronutrientes a alimentos ingeridos por grande parte da população;
- Em mercado aberto: estratégias das empresas alimentares, com o objetivo de aumentar o valor nutricional dos alimentos consumidos pela população;
- Direcionada: visa o aumento da ingestão de alimentos enriquecidos em grupos populacionais com alto risco de deficiência. Pode ser obrigatória ou voluntária, de acordo com a significância em termos de saúde pública;
- Comunitária: tem sido estudada em países em desenvolvimento, no entanto, ainda representa um elevado custo (OMS, 2013).

Os produtos enriquecidos que contém ferro na sua composição apresentam uma percentagem de 13%. É nos cereais que este se destaca como fonte de enriquecimento, sendo frequentemente utilizado para prevenir anemias. (Filipe Reis Barroso, T., et al 2014). Devido à sua alta biodisponibilidade e baixo custo, o sulfato de ferro heptahidratado é um dos mais utilizados para fortificação (Srinivasan Damodaran et al., 2010).

12. Discussão e Conclusão

A prevalência da anemia na população portuguesa (20%) é superior ao valor estimado pela OMS (15%), passando de um problema ligeiro (5%-19,9%) para um problema moderado de saúde pública (29%-38,9%) (OMS, 2008). As grávidas apresentam uma prevalência (53,8%) considerada um grave problema de saúde pública ($\geq 40\%$). As diferenças observadas entre as várias regiões do país, podem dever-se às características socioeconómicas de cada região e às diferenças nutricionais. O índice de prevalência de anemia, em Portugal, é superior à média dos países desenvolvidos (9%) (Anemia Working Group Portugal (AWGP), n.d.).

Devem ser implementadas estratégias nacionais para a prevenção, diagnóstico e tratamento destas condições, direcionadas para grupos populacionais em risco (mulheres, especialmente mulheres grávidas). É necessário considerar abordagens mais precoces, visto que, a suplementação de ferro em Portugal, é iniciada apenas durante o segundo trimestre de gravidez. Vários países europeus, como o Reino Unido, adotaram a suplementação de ferro durante toda a gravidez para mulheres com ferritina < 30 ng/mL ou com risco elevado de desenvolver deficiência de ferro (Fonseca et al., 2016).

A determinação sérica de ferritina é considerada o parâmetro mais preciso para diagnosticar a anemia por deficiência de ferro. Todas as mulheres grávidas devem ser examinadas para o despiste desta patologia. (Short & Domagalski, 2013). A melhor via de administração de ferro é a oral, por ser capaz de normalizar os valores de hemoglobina em menos de dois meses, e restaurar as reservas de ferro no organismo no período de dois a seis meses. As diretrizes britânicas recomendam, em casos em que o ferro oral não é bem tolerado, uma redução da dose em dias alternados, preparações orais alternativas ou ferro endovenoso (Snook et al., 2021). Há evidências crescentes que o ferro endovenoso é mais eficaz e mais bem tolerado durante a gravidez, demonstrando-se ser seguro no segundo e terceiro trimestre de gravidez (Breyman, 2015).

Para reduzir o sangramento menstrual intenso, a formulação de $20\mu\text{g}$ por dia do sistema intrauterino de levonorgestrel é mais eficaz do que outras alternativas terapêuticas (Marjoribanks et al., 2006) Na maioria dos pacientes, a

ecografia transvaginal é a primeira linha no diagnóstico de hemorragias intensas (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012)

A falta de conhecimento sobre a doença e o diagnóstico errado conduzem ao aumento desta problemática. Sintomas como a fadiga mental, sensação de cansaço, irritação, tonturas, dores de cabeça, capacidades físicas reduzidas, podem ser facilmente confundidas com os de outras patologias (Anemia Working Group Portugal (AWGP), n.d.).

A OMS tem por objetivo reduzir em metade a prevalência da anemia em mulheres entre 2010 e 2025. No entanto, as intervenções atualmente disponíveis não estão a funcionar à escala necessária para atingir esse objetivo. Atualmente, os estudos sobre esta patologia, continuam direcionados para as alterações na hemoglobina e no ferro como objetivo principal, não se focando nas consequências relevantes para o paciente (Benson et al., 2021).

Concluindo, esta patologia é um problema de saúde pública, que tem como raízes o subdiagnóstico, a falta de conhecimento e consequentemente o subtratamento, aumentando o impacto socioeconómico. Deste modo, é necessário reforçar a importância da implementação de medidas e estratégias que ajudem a prevenir, diagnosticar e monitorizar os casos, de forma a reduzir a prevalência.

13. Referências Bibliográficas

Abu-Ouf, N. M., & Jan, M. M. (2015). The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. *Saudi Medical Journal*, 36(2), 146–149. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.2.10289>

Alexandra, C., & Araújo, B. (2017). *Metabolismo do Ferro, Novas Ferramentas de Diagnóstico e Terapêutica das Patologias Associadas*.

Anemia Working Group Portugal. (n.d.). *A Problemática da Anemia na Sociedade Portuguesa*.

Anderson, G. J., & Frazer, D. M. (2017). Current understanding of iron homeostasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106, 1559S-1566S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155804>

Antônio Manuel Robalo Nunes. (2019). *FERROPÊNIA, UMA EPIDEMIA OCULTA- CONTRIBUTO PARA UMA MELHOR DECISÃO CLÍNICA*

Arosio, P., Elia, L., & Poli, M. (2017). Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB Life*, 69(6), 414–422. <https://doi.org/10.1002/iub.1621>

Barragán-Ibañez, G., Santoyo-Sánchez, A., & Ramos-Peñafiel, C. O. (2016). Iron deficiency anaemia. *Revista Médica Del Hospital General de México*, 79(2), 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2015.06.008>

Benson, C. S., Shah, A., Stanworth, S. J., Frise, C. J., Spiby, H., Lax, S. J., Murray, J., & Klein, A. A. (2021). The effect of iron deficiency and anaemia on women's health. *Anaesthesia*, 76(S4), 84–95. <https://doi.org/10.1111/anae.15405>

Beutler, E., & Waalen, J. (2006). The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*, 107(5), 1747–1750. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-3046>

Breyman, C. (2015). Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Seminars in Hematology*, 52(4), 339–347. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.07.003>

- Bloor, S. R., Schutte, R., & Hobson, A. R. (2021). Oral Iron Supplementation—Gastrointestinal Side Effects and the Impact on the Gut Microbiota. *Microbiology Research*, 12(2), 491–502. <https://doi.org/10.3390/microbiolres12020033>
- Cerami, C. (2017). Iron Nutriture of the Fetus, Neonate, Infant, and Child. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 71(Suppl. 3), 8–14. <https://doi.org/10.1159/000481447>
- Coad, J., & Pedley, K. (2014). Iron deficiency and iron deficiency anemia in women. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 74 (sup244), 82-89. <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.936694>
- Daher, R., & Karim, Z. (2017). Iron metabolism: State of the art. *Transfusion Clinique et Biologique*, 24(3), 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2017.06.015>
- Filipe Reis Barroso, T., Doutora Margarida Moldão Martins Fernando Luis Pinto dos Santos Amaral Júri, P., Marta Vieira Gomes Lopes Borges, D., & de Alimentação Veterinária, D.-G. (2014). *Alimentos Enriquecidos com Vitaminas e Minerais Engenharia Alimentar-Qualidade e Segurança Alimentar*.
- Finazzi, D., & Arosio, P. (2014). Biology of ferritin in mammals: an update on iron storage, oxidative damage and neurodegeneration. *Archives of Toxicology*, 88(10), 1787–1802. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1329-0>
- Fonseca, C., Marques, F., Robalo Nunes, A., Belo, A., Brilhante, D., & Cortez, J. (2016). Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the <scp>EMPIRE</scp> study. *Internal Medicine Journal*, 46(4), 470–478. <https://doi.org/10.1111/imj.13020>
- Gammella, E., Correnti, M., Cairo, G., & Recalcati, S. (2021). Iron Availability in Tissue Microenvironment: The Key Role of Ferroportin. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 2986. <https://doi.org/10.3390/ijms22062986>
- Ganz, T. (2012). Macrophages and Systemic Iron Homeostasis. *Journal of Innate Immunity*, 4(5–6), 446–453. <https://doi.org/10.1159/000336423>
- Ganz, T., & Nemeth, E. (2015). Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(8), 500–510. <https://doi.org/10.1038/nri3863>

García López, S., Rubio, A., Poza, V., Bermejo, & García López, S. (2011). Optimal management of iron deficiency anemia due to poor dietary intake. *International Journal of General Medicine*, 741. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S17788>

Georgia B. Vogelsang. (2018). *American Society of Haematology*. Iron Deficiency Anemia.

Gkouvatsos, K., Papanikolaou, G., & Pantopoulos, K. (2012). Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1820(3), 188–202. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.10.013>

Glória F. Gerber, (2023). *MSD Manual Professional Version*. Iron Deficiency Anemia.

Grotto, H. Z. W. (2010). Fisiologia e metabolismo do ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 32, 08–17. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000050>

Grotto, H. Z. W. (2008). Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30(5). <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000500012>

INFARMED. (n.d.). *INFOMED*. Base de Dados de Medicamentos de Uso Humano. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>

Khalafallah, A. A., Dennis, A. E., Ogden, K., Robertson, I., Charlton, R. H., Bellette, J. M., Shady, J. L., Blesingk, N., & Ball, M. (2012). Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy. *BMJ Open*, 2(5), e000998. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000998>

Lane, D. J. R., & Richardson, D. R. (2014). The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: Much more than just enhanced iron absorption! *Free Radical Biology and Medicine*, 75, 69–83. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.007>

Laura Dean. (2005). Chapter 1 Blood and the cells it contains. In *Blood Groups and Red Cell Antigens*.

Lopez, A., Cacoub, P., Macdougall, I. C., & Peyrin-Biroulet, L. (2016). Iron deficiency anaemia. *The Lancet*, 387(10021), 907–916. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)

Maíza Pereira Nunes. (2018). *METABOLISMO DO FERRO E O IMPACTO DA ANEMIA FERROPRIVA À SAÚDE HUMANA*.

Marjoribanks, J., Lethaby, A., & Farquhar, C. (2006). Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. In J. Marjoribanks (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003855.pub2>

Marret, H., Fauconnier, A., Chabbert-Buffet, N., Cravello, L., Golfier, F., Gondry, J., Agostini, A., Bazot, M., Brailly-Tabard, S., Brun, J.-L., de Raucourt, E., Gervaise, A., Gompel, A., Graesslin, O., Huchon, C., Lucot, J.-P., Plu-Bureau, G., Roman, H., & Fernandez, H. (2010). Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 152(2), 133–137. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.07.016>

Martin M. Zdanowicz. (2002). Chapter 4 Alterations in hematologic function and oxygen transport. In *Essential of Pathophysiology for Pharmacy* (1s ed., pp. 29–38).

Means, R. T. (2020). Iron deficiency and iron deficiency anemia: Implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12020447>

Mirza, F. G., Abdul-Kadir, R., Breyman, C., Fraser, I. S., & Taher, A. (2018). Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Review of Hematology*, 11(9), 727–736. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1502081>

Moustarah, F., & Daley, S. F. (2023). *Dietary Iron*.

Norma nº 030/2013, Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto (2015).

National Heart, L. and B. I. (2021). *Your Guide To Anemia*.

National Heart, L. and B. I. (2022). Iron-Deficiency Anemia. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/anemia/iron-deficiency-anemia>

Organização Mundial da Saúde (OMS) (2008). Prevalência mundial de anemia 1993-2005. Base de dados global da OMS sobre anemia. Genebra:

Organização Mundial da Saúde (OMS) (2009). Recomendações para fortificação de trigo e arroz, Genebra

Organização Mundial da Saúde (OMS) (2013). Diretriz: Suplementação diária de ferro e ácido fólico em grávidas, Genebra

Papanikolaou, G., & Pantopoulos, K. (2017). Systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *IUBMB Life*, 69(6), 399–413. <https://doi.org/10.1002/iub.1629>

Parrow, N. L., & Fleming, R. E. (2014). Bone Morphogenetic Proteins as Regulators of Iron Metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 34(1), 77–94. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071813-105646>

Ravingerová, T., Kindernay, L., Barteková, M., Ferko, M., Adameová, A., Zohdi, V., Bernátová, I., Ferenczyová, K., & Lazou, A. (2020). The Molecular Mechanisms of Iron Metabolism and Its Role in Cardiac Dysfunction and Cardioprotection. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 7889. <https://doi.org/10.3390/ijms21217889>

Renata Campos. (2022). *MD.SAÚDE*. Sangramento Uterino Anormal (Menstruação Anormal).

Short, M. W., & Domagalski, J. E. (2013). Iron deficiency anemia: evaluation and management. *American Family Physician*, 87(2), 98–104.

Silva, B., & Faustino, P. (2015). An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1852(7), 1347–1359. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.03.011>

Snook, J., Bhala, N., Beales, I. L. P., Cannings, D., Kightley, C., Logan, R. P., Pritchard, D. M., Sidhu, R., Surgenor, S., Thomas, W., Verma, A. M., & Goddard, A. F. (2021).

British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*, 70(11), 2030–2051. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325210>

Srinivasan Damodaran, Kirk L. Parkin, & Owen R. Fennema. (2010). *Química de Alimentos de Fennema* (4th ed.).

Suh, J. K., & Jeon, I. (2018). Basic Understanding of Iron Metabolism. *Clinical Pediatric Hematology-Oncology*, 25(1), 1–9. <https://doi.org/10.15264/cpho.2018.25.1.1>

Urrechaga, E., Hoffmann, J. J. M. L., Izquierdo, S., & Escanero, J. F. (2015). Differential diagnosis of microcytic anemia: the role of microcytic and hypochromic erythrocytes. *International Journal of Laboratory Hematology*, 37(3), 334–340. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12290>

The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2012). Practice Bulletin No. 128. *Obstetrics & Gynecology*, 120(1), 197–206. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318262e320>

Wagner, M., Ashby, D. R., Kurtz, C., Alam, A., Busbridge, M., Raff, U., Zimmermann, J., Heuschmann, P. U., Wanner, C., & Schramm, L. (2015). Hepcidin-25 in Diabetic Chronic Kidney Disease Is Predictive for Mortality and Progression to End Stage Renal Disease. *PLOS ONE*, 10(4), e0123072. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123072>

Ward, D. M., & Kaplan, J. (2012). Ferroportin-mediated iron transport: Expression and regulation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1823(9), 1426–1433. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.03.004>

Waldvogel-Abramowski, S., Waeber, G., Gassner, C., Buser, A., Frey, B. M., Favrat, B., & Tissot, J.-D. (2014). Physiology of Iron Metabolism. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 41(3), 213–221. <https://doi.org/10.1159/000362888>

WHO. (2021). *World Health Organization*. WHO Global Anaemia Estimates, 2021 Edition.

Wouk, N., & Helton, M. (2019). Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *American Family Physician*, 99(7), 435–443.

Zhao, N., & Enns, C. A. (2012). *Iron Transport Machinery of Human Cells* (pp. 67–93).
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394390-3.00003-3>