

Treatment of Iron deficiency

Portuguese Consensus Recommendations

Tratamento da Anemia ferropénica

Recomendações da Sociedade Portuguesa de Ginecologia

Grupo de trabalho constituído por Fernanda Águas¹, Elsa Nunes², Eunice Capela³, Fátima Faustino⁴, José Lourenço Reis⁵, Margarida Martinho⁶, Maria Geraldina Castro⁷, Maria João Carvalho⁸, Nuno Nogueira Martins⁹

Abstract

Overview and aims: This article addresses the diagnosis of anemia in the context of abnormal uterine bleeding and reviews the treatment options of iron deficiency anemia. This topic was worked out as a section of the Portuguese Consensus on Abnormal Uterine Bleeding, endorsed by the Portuguese Society of Gynaecology. The working group established recommendations that provide guidance to the medical society to better decision making concerning the treatment of iron deficiency anemia. We expose here evidence based guidelines consigning the diagnosis and management of this disease.

Study design and Methods: A group of experts in the field performed a thorough systematic search of the publications on the treatment of iron deficiency anemia and a quality assessment of the included papers. On this basis a proposal was drawn up and later on was discussed and approved on consensus meeting with all members of the guidelines developing group reaching the final version of the recommendations.

Conclusions: The present clinical practice guidelines on treatment of iron deficiency anemia may improve the diagnosis and management of this high prevalent disease.

Keywords: Anemia; Iron deficiency; Evidence based; Guidelines.

DEFINIÇÃO, PREVALÊNCIA E FISIOPATOLOGIA

A Organização Mundial de Saúde define anemia na mulher não grávida como um valor de hemoglobina inferior a 12g/dl, sendo que esta anemia é considerada ligeira quando os valores de hemoglobina variam entre 11 e 11,9 g/dl, moderada entre 8 e 10,9 g/dl e grave inferior a 8 g/dl¹.

A anemia ferropénica é a forma mais comum de anemia e a sua prevalência é de 50 a 80% em países com carências nutricionais e pode atingir os 20% nos países desenvolvidos^{2,3}. O compromisso das reservas de ferro limita a produção de hemoglobina e dá origem a alterações adaptativas no organismo, com repercussões negativas na saúde e qualidade de vida da mulher, bem como nas suas capacidades sociais³.

1. Assistente Graduada Sénior, Diretora do Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
2. Assistente Hospitalar, Unidade de Saúde Local de Castelo Branco
3. Assistente Graduada Sénior, Unidade de Faro do Centro Hospitalar e Universitário do Algarve, Assistente Convidada do Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina da Universidade do Algarve
4. Assistente Hospitalar Graduada, Hospital dos Lusíadas, Lisboa
5. Assistente Hospitalar Graduado Hospital Beatriz Ângelo, Loures
6. Assistente Hospitalar Graduada, Centro Hospitalar de S. João, Porto
7. Assistente Hospitalar, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
8. Assistente Hospitalar, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
9. Assistente Hospitalar Graduado, Hospital São Teotónio, Viseu.

ANEMIA FERROPÉNICA NA MULHER COM HUA

A mulher em idade reprodutiva, com ciclos menstruais regulares e hemorragias uterinas mensais, está particularmente exposta a situações de ferropenia e de anemia.

Se a perda de sangue menstrual for de 61 a 80 ml por ciclo, calcula-se que a frequência de anemia seja de 10,3%, porém, este valor pode chegar aos 50% se a perda menstrual se situar entre 151 a 240 ml⁴. Por vezes,

é a deteção de uma anemia ferropénica num estudo analítico de base, que leva à *posteriori* a uma investigação de patologia ginecológica na mulher.

A Hemorragia Uterina Anormal (HUA), é responsável por cerca de 20 a 40%^{3,5} dos casos de anemia por carência de ferro na mulher.

A etiologia da HUA deve ser investigada e orientada de acordo com a classificação da FIGO segundo o sistema PALM-COEIN⁶. O tratamento específico deve ser instituído de acordo com a patologia diagnosticada, contudo há que não descuidar o tratamento da anemia ferropénica, invariavelmente associado a estas situações.

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FERROPÉNICA

A anemia ferropénica encontra-se incluída no grupo das anemias microcíticas, com um volume globular médio inferior a 80fL e hipocrómicas, com uma hemoglobina corpuscular média inferior a 27pg, sendo possível o diagnóstico diferencial com outras causas de anemia microcítica através do estudo da cinética do ferro, esquematizado na Tabela I.

Se for seguida a orientação do *National Institute for Care Excellence*⁷ que, no estudo analítico de mulheres com HUA, recomenda apenas a realização do hemograma completo, podem não ser diagnosticados e nem tratados muitos casos de sideropenia.

A determinação do nível de ferritina sérica é, pois, um parâmetro essencial e é, por si só, suficiente para o diagnóstico de sideropenia, devendo ser efetuada antes de iniciar um tratamento com ferro³.

A associação de uma anemia hipocrómica e microcítica, com valores de ferritina inferiores a 30 ug/L, confirma o diagnóstico de anemia ferropénica⁸. Um

valor de ferritina <15 ug/L é compatível com a depleção dos depósitos de ferro, valores superiores a 50 ug/L são considerados normais, exceto se concomitantemente existir uma infeção ou um processo inflamatório ativo.

Há que considerar que a ferritina é um marcador de fase aguda de estados inflamatórios, pelo que nesses casos, pode ocorrer um valor falsamente normal ou até elevado de ferritina e mascarar um défice de ferro⁴. A determinação da PCR pode ser útil no diagnóstico diferencial desses casos.

A saturação de transferrina (ST) é uma medida do ferro funcional para a produção de glóbulos vermelhos e valores inferiores a 20%, são compatíveis com um estado de deficiência de ferro.

TRATAMENTO DA ANEMIA FERROPÉNICA

Independentemente da sintomatologia, todas as doentes com anemia ferropénica devem ser tratadas uma vez que, com a progressão da anemia, existe o risco de isquémia e de lesões orgânicas⁹.

Aconselhamento nutricional

O aconselhamento nutricional faz parte das medidas gerais a adotar no tratamento de uma anemia ferropénica. O aporte diário de ferro recomendado para a mulher é de 18 mg/dia³. Na dieta encontram-se duas formas de ferro, o ferro heme cuja fonte é de origem animal e o ferro não heme, cujas fontes são os cereais e os vegetais. O primeiro é duas a três vezes melhor absorvido no intestino do que o segundo¹⁰.

ALIMENTOS RICOS EM FERRO HEME

- Carne e produtos à base de sangue

TABELA I. PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DO FERRO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANEMIAS

	Anemia ferropénica	Talassemia menor	Anemia das doenças crónicas	Anemia sideroblástica
Ferritina	↓	↑ / N	↑ / N	↑
Ferro sérico	↓ / N	↑ / N	↓	↑
Capacidade de ligação ao ferro	↑	N	↓	↓ / N
Saturação da transferrina	↓	↑ / N	↓	↑
Ferro da medula óssea (Pearls)	Sem ferro corável	↑ / N	↑ / N	↑
Outros		Hb A2 ↑		Sideroblastos na medula óssea ↑

- Complexo ferro-porfirina, não sofre influência dos componentes dietéticos
- Taxa de absorção: 15 a 35%

ALIMENTOS RICOS EM FERRO NÃO HEME

- Presente nos alimentos de origem vegetal, ovos, alimentos fortificados
- Taxa de absorção: 2 a 20%
- Favorecem a absorção: vitamina C
- Diminuem a absorção: fitatos (aveia, trigo, lentilha), taninos (café, chá, chocolate), ovos, leite, anti-ácidos, inibidores bomba protões, tetraciclina

Tratamento com ferro oral

O tratamento com ferro oral deve ser considerado a opção de primeira linha da anemia ferropénica por ser o tratamento mais simples, económico e seguro.

Nos casos de sideropenia, em que os valores de ferritina sejam <50ng/ml, há indicação para reposição das reservas de ferro através da administração por via oral.

O tratamento da anemia ferropénica em pré-cirurgia pode ser feito com suplementos de ferro oral desde que exista um controlo dos quadros hemorrágicos e a programação da cirurgia seja consentânea com uma recuperação mais lenta da hemoglobina. A administração de ferro oral em pós-operatório imediato foi associada a maior percentagem de efeitos adversos.

O ferro está disponível para administração oral sob a forma de sais de ferro (Fe II, bivalente), habitualmente apresentado em comprimidos ou de complexos de ferro (Fe III, trivalente), cuja apresentação mais frequente são as formas solúveis. A absorção do ferro administrado por esta via varia entre 1 e 8%, dependendo da composição. As formas gastro resistentes ou de libertação prolongada são ainda menos eficientes em termos de absorção porque o ferro é libertado tardiamente, em porções muito distais do intestino.

Sais de ferro

Os sais ferrosos são rapidamente absorvidos por via oral devendo ser ingeridos, de preferência, com o estômago vazio, uma hora antes das refeições, entre as refeições ou antes de dormir, horários de maior produção de suco gástrico.

A dose diária de ferro elementar para um adulto deve ser de 100 a 200 mg, a dose habitualmente recomendada é de 120 mg/dia¹¹. O gluconato ferroso tem menor quantidade de ferro elementar por comprimido que o sulfato ferroso e é necessário maior número de tomas diárias.

Relacionam-se com uma elevada frequência de efeitos adversos, que pode chegar a 70%¹², levando ao abandono do tratamento em 20% das doentes. A intolerância gastrointestinal pode traduzir-se por: náuseas, vômitos, epigastralgias, dispepsia, desconforto abdominal, diarreia ou obstipação.

Estes efeitos secundários estão diretamente relacionados com a quantidade de ferro elementar ingerido pelo que a frequência e intensidade dos sintomas podem ser atenuadas pela redução da dose de cada fração ou pela ingestão dos compostos após a refeição; a diminuição da absorção (40%) é compensada pelo aumento da adesão à terapêutica.

A toma em dias alternados foi recentemente estudada e revelou-se igualmente uma opção válida, aumentando os níveis de absorção pela redução dos picos de hepcidina e ao mesmo tempo reduzindo os efeitos secundários¹³.

PROTEINOSUCCINILATOS DE FERRO

- Formas solúveis com melhor tolerabilidade
- Contém 40mg de ferro elementar por ampola
- Deve ser tomado em jejum
- As interações alimentares e medicamentosas semelhantes às dos sais de ferro

COMPLEXO DE CARBOHIDRATOS DE FERRO

- Melhor tolerabilidade e menos efeitos gastrointestinais
- Forma solúvel - 100mg de ferro elementar por ampola
- Sem interações medicamentosas ou alimentares pelo que pode ser ingerido com alimentos
- Menor risco de *stress* oxidativo celular devido a um complexo de ferro mais estável
- Aporte celular controlado, com baixo risco de sobredosagem e de intoxicação pelo ferro

INTERAÇÕES

Na terapêutica com alguns compostos de ferro oral há que ter em consideração a ingestão de alimentos ou outras substâncias que interferem com a sua absorção, especificadas na Tabela II.

MONITORIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA COM FERRO ORAL

A resposta à terapêutica com ferro oral deverá ser monitorizada tendo em atenção os seguintes parâmetros:

- Aumento de reticulócitos em 3-5 dias e até 8-10 dias de terapêutica
- Aumento da hemoglobina 1-2 g/dl após 2-4 semanas

TABELA II. INTERAÇÕES ALIMENTARES E MEDICAMENTOSAS DO FERRO ORAL

Ferro oral	
Diminuem a absorção	Leite, fitatos (aveia, germe de trigo, lentilha), tanino (chá, café, chocolate), polifenóis (espinafre, beringela, lentilha)
	Antiácidos, cálcio, magnésio, zinco, inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos receptores de histamina
Aumentam a absorção	Ácido ascórbico, refeições com saladas e citrinos
Interação com outros fármacos	Tetraciclina, bisfosfonatos, penicilamina, levodopa e quinolonas

- Desaparecimento da microcitose e hipocromia em 3-5 semanas
- Após normalização da hemoglobina, manter terapêutica 4-6 meses até ferritina \geq 50 ng/ml, para restabelecer reservas de ferro (Ferritina $>$ 50 ng/ml, ST \geq 30%).

TRATAMENTO COM FERRO PARENTERAL

Ferro via endovenosa

A opção por ferro via endovenosa depende da gravidade da anemia e/ou da necessidade de recuperação hematológica rápida, como por exemplo nos períodos pré-operatório e pós-operatório.

A anemia pré-operatória aumenta a probabilidade de transfusão de componentes de sangue (24% vs 0,7%)¹⁴, parâmetro que, por si só, está associado a uma evolução pós-operatória desfavorável. Por outro lado, estas doentes têm maior risco de morbi/mortalidade e internamentos mais prolongados¹⁵.

Os casos de HUA excessiva e mantida que excede as capacidades de correção da anemia através do ferro oral, são também uma indicação para a utilização de ferro endovenoso^{9,16}.

Esta via deve ainda ser utilizada sempre que se verifica intolerância ou ineficácia do ferro oral, em situações associadas a problemas de má-absorção e nos casos de falta de adesão ao tratamento. A resposta hematológica é célere, com uma reposição rápida e eficaz das reservas de ferro^{16,17}.

Existem vários preparados disponíveis para admi-

nistração de ferro intravenoso sendo os mais utilizados o complexo de óxido de ferro sacarosado, a carboxi-maltose férrica e o ferro isomaltosido 1000.

O ferro dextrano de alto peso molecular tem vindo a ser abandonado uma vez que pode causar reações anafiláticas graves.

Os efeitos adversos podem surgir com todas as outras formulações intravenosas e foram descritos com maior frequência: náuseas, hipotensão, taquicardia, dor torácica, dispneia e edema das extremidades. Estas reações são consequência da sobressaturação da transferrina e por isso são mais raros nas mais recentes preparações. O extravasamento do produto deve ser evitado devido ao risco de descoloração da pele.

A administração de ferro intravenoso está contraindicada nos casos de infeção bacteriana ativa, aguda ou crónica e de hipersensibilidade ao medicamento.

A dose a administrar pode ser calculada pela fórmula de Ganzoni: déficit total em ferro [mg] = peso corporal [kg] x (hemoglobina ideal – hemoglobina real [g/dl]) x 2,4 + ferro para reserva (acima de 35 kg de peso: ferro de reserva = 500 mg). Podem igualmente ser utilizadas fórmulas simplificadas devendo ser consultado o RCM de cada um dos produtos.

Todas as formulações de ferro endovenoso podem, potencialmente, originar reações anafiláticas pelo que a sua administração deve decorrer em local adequado, por profissionais de saúde com formação específica e com material adequado para reversão de uma eventual reação anafilática. A doente deve permanecer em observação nos 30 minutos seguintes à administração do fármaco¹¹.

Complexo hidróxido férrico com dextrano de baixo peso molecular

- 50 mg/dl de ferro – dose máxima aconselhada 500 mg
- Administração intravenosa ou intramuscular, embora não seja a mais recomendada devido à dor no local da injeção e irregularidade na absorção
- Requer uma administração lenta de 4 a 6 horas para doses cumulativas máximas de 20mg/kg.
- Intervalos de administração: 2 a 3 vezes por semana.
- Níveis de imunogenicidade elevados e risco de reações adversas locais e sistémicas
 - Reações anafiláticas
 - Necrose muscular, flebite, dor local
 - Febre, urticária, coagulação intravascular disseminada
- Recomendada dose-teste (1-2,5ml intravenosa, lenta)

Complexo hidróxido férrico com sacarose

- 1 ampola – 100mg ferro/5ml
- Na prática utilizar: 1 a 2 ampolas (100 a 200 mg de ferro) duas a três vezes por semana, dependendo do valor da hemoglobina

Seguro, mesmo em situações de hipersensibilidade ao ferro dextrano

Recomendada dose-teste (1-2,5ml intravenosa lenta)

O conteúdo de cada ampola só pode ser diluído em 100 ml de uma solução de cloreto de sódio a 0,9%

A solução deve ser administrada com a seguinte velocidade: 100 ml em 15 minutos; 200 ml em 30 minutos; 300 ml em 1,5 horas; 400 ml em 2,5 horas; 500 ml em 3,5 horas

Carboximaltose férrica

- É uma molécula estável com características semelhantes à ferritina que minimiza a libertação do ferro livre durante a sua administração¹⁸

- Cálculo da dose, sistematizado na Tabela III

Até um máximo de 15 mg/Kg peso

Não administrar mais do que 1000mg de ferro por semana

Pode ser efetuado um cálculo simplificado da dose

Administração IV direta

200 mg de ferro em injeção bólus

500mg – 100mg/minuto

1000mg – 15 minutos

Administração em perfusão

500 mg diluído em 100 ml NaCl 0,9% - 6 minutos

1000mg diluído em 250 ml NaCl 0,9% - 15 minutos

Seguro

Sem dextrano ou derivados (Tobli et al, 2014)

Foram descritos casos de hipofosfatémia transitória, assintomática, que não requer monitorização

Permite a administração de doses mais elevadas em curtos períodos de tempo (Tobli et al, 2014)

Eficácia comprovada na mulher com HUA e em situações de pré-cirurgia^{16,19}

Ferro isomaltosido 1000

- 100 mg/ml de ferro

– É composto por uma matriz de hidratos de carbono e resulta de uma modificação química e hidrólise de um dextrano

– Administração intravenosa de 30 minutos para dose cumulativa máxima até 10 mg/kg e 60 minutos até 20 mg/kg

– Não está limitado a uma dose-teto e pode ser administrado em dose única até 20mg/kg de peso corporal

Seguro

Não provoca hipofosfatémia

Permite tratamentos com dose única

Libertação lenta e controlada do ferro que acarreta um risco de toxicidade muito baixo

Possibilidade de reação “pseudoalérgica” que se manifesta com artralguas, mialgias e/ou *flushing* e não deve ser confundida com reação de hipersensibilidade

Estudos em situações de patologia gastro-intestinal e má-absorção.

Transfusão de concentrado de eritrócitos

A última opção para o tratamento da anemia por deficiência de ferro é a transfusão de concentrado de eritrócitos. A transfusão é um procedimento dispendioso e não isento de riscos. Os efeitos adversos incluem sobrecarga de fluidos, anafilaxia, reações alérgicas, lesão aguda pulmonar, reações hemolíticas, infeção e potencial para sensibilização de antígenos de eritrócitos por transfusões em mulheres em idade fértil³.

As transfusões devem ser reservadas para situações de anemia severa, com hemoglobina inferior a 6-7 g/dl ou para os casos de doentes hemodinamicamente instáveis no decurso de hemorragia aguda²⁰.

TABELA III. CÁLCULO SIMPLIFICADO PARA ADMINISTRAÇÃO DE CARBOXIMALTOSE FÉRRICA

Hb (g/dl)	Peso corporal	Peso corporal
	35 a < 70 Kg	≥ 70 Kg
<10	1500 mg	2000 mg
≥ 10	1000 mg	1500 mg

RECOMENDAÇÕES

	Qualidade da evidência	Recomendação
Na mulher com HUA deve ser confirmada laboratorialmente a existência de anemia/deficiência de ferro, com hemograma e parâmetros metabólicos do ferro.	Elevada	Forte
Nas situações em que se preconiza um tratamento cirúrgico para a HUA, o hemograma e se necessário, o metabolismo do ferro, devem fazer parte da avaliação pré-operatória, a realizar nas três a quatro semanas prévias.	Moderada	Forte
O aconselhamento nutricional faz parte das medidas a adotar no tratamento da anemia ferropénica.	Elevada	Forte
A sideropenia deve ser corrigida mesmo na ausência de anemia.	Elevada	Forte
Em situações de anemia/sideropenia, administração de ferro oral é o tratamento de primeira linha.	Elevada	Forte
Nos casos de intolerância ou de ineficácia do ferro oral deve ser utilizado o ferro endovenoso.	Elevada	Forte
Em pré-operatório de doentes com anemia deve ser considerada a administração de ferro intravenoso, começando 3-4 semanas antes do procedimento	Moderada	Forte
No pós-operatório imediato, em situações de anemia ferropénica, deve ser ponderada a administração de ferro intravenoso.	Moderada	Forte
As transfusões de sangue devem ser reservadas para as situações de anemia grave ou associada a instabilidade cardiovascular	Moderada	Forte

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Hemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. (2011).
2. Bruinvels, G., Burden, R., Brown, N., Richards, T. & Pedlar, C. The prevalence and impact of heavy menstrual bleeding (Menorrhagia) in elite and non-elite athletes. *PLoS ONE* 11, 1–8 (2016).
3. Percy, L., Mansour, D. & Fraser, I. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* 40, 55–67 (2017).
4. Breyman, C. & Auerbach, M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: Clinical implications and management. *Hematology* 2017, 152–159 (2017).
5. Short, M. & Domagalski, J. Iron deficiency anemia Evaluation and management. *American Family Physician* 87, 98–104 (2013).
6. Munro, M. G., Critchley, H. O. D., Broder, M. S. & Fraser, I. S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 113, 3–13 (2011).
7. NICE. Heavy menstrual bleeding or very menstrual bleeding overview. (2017).
8. Cançado, R. D. & Chiatton, C. S. Anemia ferropénica no adulto: causas, diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 32, 240–246 (2010).
9. Stanley, L. & Auerbach, M. Treatment of iron deficiency anemia in adults. *UpToDate* (2018).
10. Toblli, J. E. & Angerosa, M. Optimizing iron delivery in the management of anemia: Patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. *Drug Design, Development and Therapy* 8, 2463–2473 (2014).
11. DGS. Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto. Norma no 30 da DGS 30, 1–37 (2015).
12. Tolkien, Z., Stecher, L., Mander, A. P., Pereira, D. I. A. & Powell,

J. J. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 10, 1–20 (2015).

13. Moretti, D. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice daily doses in iron depleted young women. *Blood* 126, 1981–1990 (2015).

14. Morrison, J. et al. Assessment of the prevalence and impact of anemia on women hospitalized for gynecologic conditions associated with heavy uterine bleeding. *The Journal of reproductive medicine* 53, 323–30 (2008).

15. Muñoz, M., Gómez-Ramírez, S. & Campos, A. Iron supplementation for perioperative anaemia in patient blood management. *Emjreviews.Com* 123–132 (2014).

16. Daniilidis, A., Panteleris, N., Vlachaki, E., Breyman, C. & Assimakopoulos, E. Safety and efficacy of intravenous iron administration for uterine bleeding or postpartum anaemia: a narrative review. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 1–5 (2017). doi:10.1080/01443615.2017.1363170

17. Figueiredo, L., Tomás, T. & Martins, A. As vantagens do ferro Isomaltosido 1000 — uma opção The advantages of the iron Isomaltoside 1000 — a cost-effective option? *Revista Portuguesa de Coloproctologia* (2017).

18. Tolbi, J. & Brignoli, R. Iron (III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung* 57, 431–438 (2007).

19. Van Wyck, D. B. et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion* 49, 2719–28 (2009).

20. Goddard, A. F., James, M. W., McIntyre, A. S. & Scott, B. B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 60, 1309–1316 (2011).