

Anemia in pregnancy and postpartum

Anemia na gravidez e no puerpério

Normas de Orientação da SPOMMF

Ana Luísa Areia¹, Cristina Nogueira-Silva², Fátima Serrano³, João Mairos⁴,
Mariana Guimarães⁵, Nuno Clode⁶

INTRODUÇÃO

A anemia tem etiologia multifatorial: patologias genéticas, deficiência da ingestão de micronutrientes (ferro, folato, vitamina B₁₂) ou outras condições que induzem perda ou necessidade aumentada ou absorção diminuída dos mesmos (infecção aguda ou crónica, doença inflamatória intestinal, insuficiência cardíaca crónica, doença renal crónica, neoplasias, doenças autoimunes)¹⁻³.

A anemia na gravidez é definida por valores de hemoglobina (Hb) <11 g/dL e hematócrito (Hct) <33% no 1º e no 3º trimestres da gravidez; Hb <10,5 g/dL e Hct <32% no 2º trimestre, e Hb <10 g/dL no puerpério^{4,5}.

A anemia constitui um problema global de saúde pública, afetando cerca de um quarto da população mundial⁶. Em 2011, a OMS estimou uma prevalência de anemia gestacional de 38%, sendo de 26% na Europa¹. Em Portugal, um estudo prospetivo de 2016 refere uma prevalência de anemia na grávida de 2,5% (mas com uma prevalência de défice de ferro > 38%)⁷, enquanto que o estudo EMPIRE descreveu uma prevalência de anemia de 54,2% nas mulheres grávidas, com varia-

ções regionais^{4,5}. Assim, a SPOMMF recomenda que se realize o rastreio de anemia e ferropenia na gravidez, através do hemograma e da determinação da ferritina sérica.

RASTREIO DA ANEMIA NA GRAVIDEZ

Fisiologicamente, na gravidez ocorre aumento de cerca de 35% da massa eritrocitária e aumento de 40 a 50% do volume plasmático. Tal condiciona hemodiluição e diminuição fisiológica da hemoglobina e hematócrito. Para além disso, assiste-se a um aumento progressivo das necessidades de ferro durante o 2º e 3º trimestres de gravidez, propiciado pelo desenvolvimento fetoplacentar e tecidual materno. De facto, a anemia ferropénica é a causa mais frequente de anemia gestacional⁸.

Na gravidez, o défice de ferro apresenta um espectro que vai desde o estado de **depleção de ferro sem anemia** (ausência de reservas de ferro, com hemoglobina normal), até à **anemia ferropénica**. Tal aumenta o risco de transfusão periparto, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (DPPNI), falência cardíaca e até morte⁸. Relativamente ao feto, o défice em ferro é raro, uma vez que a placenta é responsável pelo transporte ativo do mesmo. Contudo, situações de anemia ferropénica grave (Hb <7 g/dL) associam-se a desfechos perinatais adversos (parto pré-termo (PPT), restrição de crescimento fetal (RCF) e morte fetal), sendo a incidência desses acontecimentos tanto maior quanto mais precoce for a idade gestacional de instalação da anemia^{8,9}.

Estudos para estabelecer diagnóstico

Hemograma e ferritina na 1ª consulta (pré-conceção e/ou 1º trimestre), às 24-28 semanas e no 3º trimestre; Eletroforese da hemoglobina para diagnóstico de hemoglobinopatias, na presença de microcitose (mesmo sem anemia) na pré-conceção e/ou 1º trimestre ou pe-

1. Assistente Hospitalar do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

2. Assistente Hospitalar do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Braga; Professora Auxiliar da Escola de Medicina da Universidade do Minho; Investigadora do Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), da Universidade do Minho e Laboratório Associado ICVS/3Bs, Braga/Guimarães, Portugal

3. Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central; Professora Auxiliar Convidada da NOVA MEDICAL SCHOOL/ Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Nova de Lisboa

4. Consultor da Carreira Especial Médica em Ginecologia e Obstetrícia do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital da Forças Armadas, Pólo de Lisboa

5. Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia e Obstetrícia do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto; Assistente Convidada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

6. Assistente Hospital Graduada Sênior de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

rante certas etnias ou história familiar; necessidade também do estudo do parceiro caso se identifique existência de hemoglobinopatia¹⁰.

Devido às alterações hematológicas fisiológicas da gravidez, ao aumento das necessidades de ferro, às potenciais complicações associadas à anemia gestacional grave e à prevalência de anemia na população, algumas entidades (tais como a OMS e a FIGO) advogam a suplementação universal das grávidas. No entanto, não existe consenso que a **suplementação universal e sistêmica** da mulher grávida com ferro melhore os desfechos maternos e neonatais^{11,12}. Tradicionalmente pensava-se que a anemia materna era causa de desenvolvimento fetal insuficiente, com conseqüente compromisso da aprendizagem e da memória, que poderiam persistir até à idade adulta^{13,14}. Contudo, estudos recentes indicam mesmo que a suplementação desnecessária com ferro se associa a um risco aumentado de desfechos adversos, como PPT, baixo peso ao nascer e diabetes gestacional¹⁵.

Assim, de acordo com a evidência mais atual, e tendo em conta os riscos de uma suplementação desnecessária, a SPOMMF recomenda o rastreio universal da anemia na gravidez, com hemograma e ferritina na pré-conceção e/ou 1º trimestre, entre as 24 e 28 semanas de gravidez e no 3º trimestre de gravidez. É essencial que todas as mulheres recebam aconselhamento dietético, relativamente a como aumentar a ingestão e absorção de ferro¹⁶.

TIPOS DE ANEMIA NA GRAVIDEZ

ANEMIA MICROCÍTICA E HIPOCRÓMICA

Define-se pela presença de eritrócitos microcíticos (volume globular médio (VGM) <80 fL) e hipocrômicos (concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) <27 pg/dL), na ausência de deficiência de vitamina B₁₂ ou de folatos, podendo contudo em fases mais precoces não haver microcitose¹⁰.

A anemia microcítica e hipocrômica apresenta três mecanismos de desenvolvimento: déficit da produção das globinas (talassemias), defeitos sideroblásticos e distúrbios da produção do grupo heme (em que o déficit de ferro é o mais comum)^{11,17}. De facto, a anemia ferropénica é a causa mais frequente de anemia microcítica e hipocrômica e de anemia na gravidez (representando 75 a 85% dos casos), caracterizando-se por diminuição do ferro sérico, ferritina e saturação da transferrina; aumento da transferrina; e ausência de re-

ticulócitos no sangue periférico⁸.

A ferritina sérica é o parâmetro mais útil para avaliar os depósitos de ferro do organismo. Considera-se déficit de ferro se a ferritina apresentar valores <30 ng/mL. Contudo, valores falsamente normais podem ocorrer em situações de infeção/inflamação, entre outras. Em caso de suspeita de ferropenia, mediante valores de ferritina sérica normais, pesquisar a proteína C reativa (PCR)¹⁰.

Abordagem terapêutica

Para tratar a anemia ferropénica são opção:

- **Ferro oral** (opção de primeira linha): **150 a 200mg** de ferro elementar, por via oral, 1 a 3 vezes por dia^{8,18}. Avaliação da resposta: aumento dos reticulócitos em 5 a 10 dias e aumento da Hb em 1-2g/dL após 2-4 semanas. A suplementação deve continuar após 3 meses da normalização da Hb e no mínimo 6 semanas após o parto^{8,18}. Na Tabela 1 apresentam-se algumas formulações de ferro disponíveis atualmente em Portugal.
- **Ferro endovenoso**: indicado para situações de anemia moderada a grave (Hb 7-9 g/dL)¹⁰, falha de resposta ou contra-indicação para ferro oral (pacientes com doença inflamatória intestinal ou submetidas a cirurgia da obesidade (bypass Roux-en-Y) ou procedimentos biliopancreáticos)¹⁹, intolerância ao ferro oral (náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, mal-estar), má absorção ou necessidade de reposição rápida^{8,20}.

São contra-indicações para a administração de ferro endovenoso na gravidez o 1º trimestre, a infeção aguda ou crónica ativa e a doença hepática ativa. No 2º e 3º trimestres de gravidez e no pós-parto, com base nos ensaios randomizados disponíveis, a carboximaltose férrica (CMF) é a fórmula de ferro endovenoso de primeira linha, uma vez que demonstrou, relativamente às fórmulas comparadas (óxido férrico sacarosado e complexo ferro-dextrano) um aumento mais rápido e eficiente dos valores da Hb e uma taxa inferior de efeitos secundários (a dose total deve ser calculada pela tabela do RCM). Apresenta, também, como benefício a necessidade de uma única administração²⁰⁻²⁵. O óxido férrico sacarosado deverá ser usado como segunda linha, se carboximaltose férrica não disponível^{8,20}.

A avaliação da resposta deve ser efetuada com doseamento da ferritina, cerca de 4 semanas após o tratamento, exceto no pós-parto, em que os valores de ferritina poderão permanecer erroneamente elevados (nesse caso utilizar a saturação da transferrina, que deverá ser > 30%)^{10,20}.

- **Transfusão de eritrócitos**: recomendada se anemia

QUADRO I. ALGUMAS FORMULAÇÕES DE FERRO ORAL DISPONÍVEIS EM PORTUGAL (de acordo com informações do prontuário terapêutico 2013 e Infarmed)

Substância ativa	Apresentação	Ferro elementar	Sal de ferro (mg/unidade)
Hidróxido férrico polimaltose	Ampolas bebíveis 5 mL	100 mg/5 mL	357 mg/ampola 5 ml
	Comprimidos	100 mg/comprimido	357 mg/comprimido
	Solução oral	50 mg/mL (1mL= 18 gotas)	178,6 mg/mL
Proteinossuccinilato de ferro	Ampolas bebíveis 15 mL	40 mg/ampola de 5 mL	800 mg/ampola de 15 mL
	Ampolas bebíveis 15 mL	40 mg/ampola de 5 mL	800 mg/ampola de 15 mL
	Ampolas bebíveis 15 mL	40 mg/ampola de 5 mL	800 mg/ampola de 15 mL
Sulfato ferroso mg/comprimido	Comprimidos de libertação retardada	105 mg/comprimido	329,7
	Comprimidos de libertação retardada	80 mg/comprimido	256,3 mg/comprimido
Sulfato ferroso + Ácido fólico	Comprimidos	80 mg/comprimido	90 mg/comprimido (+ 1 mg de ácido fólico)
	Comprimidos de libertação retardada	76 mg/comprimido	247,25 mg/comprimido (+ 0,35 mg de ácido fólico)
	Comprimidos de libertação retardada	105 mg de ferro trivalente/comprimido	325 mg/ comprimido (+ 0,35 mg de ácido fólico)
Pirofosfato férrico	Cápsulas	30 mg/cápsula	
	Granulado	30 mg/saqueta	
	Cápsulas	14 mg/cápsula	
	Comprimido	30 mg/comprimido	
Gluconato ferroso	Ampolas bebíveis	35 mg/ampola 10 mL	300 mg/10 mL
	Comprimidos efervescentes	83,4 mg/comprimido	695 mg/comprimido

grave (Hb \leq 7 g/dL) ou anemia com sintomatologia, e situações de hemorragia aguda com compromisso hemodinâmico^{8,10}.

ANEMIA NORMOCÍTICA

Por anemia normocítica entende-se aquela que se associa a valores normais de VGM do eritrócito (80-100 fL), sendo acompanhada duma resposta medular objetivada pelo aumento de reticulócitos periféricos.

Na gravidez, a causa mais frequente da descida do valor da hemoglobina com VGM normal é a hemodiluição decorrente do aumento fisiológico do volume plasmático da grávida, não acompanhada por um igual incremento da massa eritrocitária. Este efeito é máximo no 3º trimestre e raramente se associa a anemia²⁶. Na gravidez as causas mais comuns de anemia normocítica são as mesmas que na mulher não grávida: hemorragia aguda ou hemólise. Podem, também, ser causa de anemia normocítica a anemia ferropénica em fase inicial e a anemia associada a doença crónica²⁶.

As anemias hemolíticas podem ocorrer por causas intrínsecas (enzimopatias, hemoglobinopatias, anomalias da membrana eritrocitária) ou extrínsecas ao

eritrócito. Das várias causas de anemia hemolítica extrínseca, a que é desencadeada por microangiopatia é a mais frequente na gravidez. Associa-se à pré-eclâmpsia ou Síndrome de HELLP (e aos raros casos de síndrome hemolítico urémico e de púrpura trombótica trombocitopénica), cursando com trombocitopenia e presença de fragmentos de eritrócito identificáveis em esfregaço de sangue periférico (esquizócitos). Outras formas de anemia extrínseca (hiperesplenismo e anemia hemolítica auto-imune) são raras na gestação. Por sua vez, as anemias hemolíticas de causa intrínseca ao eritrócito são, na sua grande maioria, hereditárias²⁶.

Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias são as doenças hereditárias mais frequentes a nível mundial e, se inicialmente originárias da África subsariana, Ásia e subcontinente indiano, atualmente a sua distribuição é heterogénea, como consequência de múltiplos fenómenos migratórios²⁷. Apresentam uma transmissão autossómica recessiva e pressupõem ou uma anomalia estrutural da Hb (ex. drepanocitose) ou um défice da produção de cadeias da globina (talassemias).

A detecção de portadores de hemoglobinopatias é feita com base no hemograma (anemia frequente) e o diagnóstico pela eletroforese da hemoglobina. A eletroforese da hemoglobina é recomendada perante microcitose e hipocromia independentemente do valor da hemoglobina ou perante um hemograma normal mas em que a mulher/grávida (ou família) seja oriunda dos distritos com maior prevalência de HbS (Beja, Faro, Santarém e Setúbal), assim como de comunidades com uniões consanguíneas frequentes, ou comunidades de imigrantes de zonas de risco^{27,28}.

As mulheres com formas homozigóticas devem ser avaliadas em consulta pré-concepcional para estudo da repercussão da doença em órgãos-alvo ou otimização da terapêutica e proceder-se à administração de vacinas anti-pneumocócica e anti-meningocócica nas esplenectomizadas. Na grávida portadora de hemoglobinopatia, o progenitor deve também ser estudado e, caso seja portador da doença, sugerido o diagnóstico pré-natal do feto²⁸.

Nas grávidas com hemoglobinopatia, exceto em situações de ferropenia concomitante, a suplementação com ferro está desaconselhada, recomendando-se a suplementação durante toda a gravidez com ácido fólico (5 mg/dia)²⁹. Relativamente à via de parto nestas situações, deve reger-se por critérios obstétricos e a analgesia loco-regional deve ser permitida. Nas formas homozigóticas das hemoglobinopatias deve ser mantida hidratação endovenosa por 24 horas no puerpério imediato e, caso seja realizada cesariana, pelo maior risco de eventos tromboembólicos, deve-se iniciar profilaxia com heparina de baixo peso molecular em doses profiláticas durante 6 semanas³⁰. As hemoglobinopatias não contraindicam a amamentação.

• **Drepanocitose (anemia de células falciformes):** Caracteriza-se por anomalia da estrutura da cadeia β . As formas heterozigóticas (HbAS) apresentam 35-40% de HbS e, para além de uma maior incidência de infeções urinárias, não apresentam riscos acrescidos durante a gravidez, pelo que devem vigiadas como uma gestação de baixo risco. As formas homozigóticas (HbSS) manifestam-se por anemia normocítica normocrômica e crises vaso-oclusivas repetidas, e por obstrução microvascular, com interrupção da perfusão em vários órgãos. Na gravidez há um maior risco de RCF, eventos tromboembólicos, infeções (respiratórias e génito-urinárias), pré-eclâmpsia e parto pré-termo. Podem ocorrer outras hemoglobinopatias em heterozigotia com a HbS (HbSC e HbS/ β -talassemia), ocasionando quadros clínicos semelhantes à drepanocitose homo-

zigótica e devendo, por isso, ser abordados da mesma forma³¹.

As formas homozigóticas, pelo risco aumentado de pré-eclâmpsia, devem iniciar ácido acetilsalicílico 100 mg/dia, ao deitar, às 12 semanas e que deve ser mantido até à 36ª semana. A vigilância da gravidez deve ser mensal até às 28 semanas e depois a cada duas semanas, com avaliação ecográfica do crescimento fetal às 28, 32 e 36 semanas. Se houver necessidade de internamento por complicação médica (ex. infeção ou crise vaso-oclusiva) ou complicação obstétrica (ex. rotura prematura de membranas ou pré-eclâmpsia) deve ser administrada heparina de baixo peso molecular. Não está recomendada, de forma profilática, a transfusão ou exsanguineotransfusão, pois apenas diminuem o número de crises vaso-oclusivas e não melhoram o desfecho da gravidez³¹. A exsanguineotransfusão pode ser necessária em complicações como a anemia aguda e a síndrome torácica aguda. Perante uma crise vaso-oclusiva (que ocorre sobretudo no 3º trimestre, parto e pós-parto), a grávida deve ser internada para realizar fluidoterapia, oxigenoterapia e analgesia e, pelo risco aumentado de hipoxia fetal, deve ser implementada uma vigilância mais frequente do bem-estar fetal. Específico desta doença é a síndrome torácica aguda, que corresponde a um enfarte pulmonar, e que se manifesta por febre, tosse (seca ou produtiva), dispneia, taquipneia ou hipoxemia, em associação com infiltrados pulmonares na radiografia torácica. Deve ser tratada com hidratação e antibioterapia endovenosa (macrólidos ou cefalosporinas)²⁸.

• **α -Talassemia:** resulta de uma deleção de cópias do gene da α globina e, consoante o número de cópias em falta, a clínica pode ser mais ou menos exuberante. Doentes com apenas uma das cópias ausente ($-\alpha/\alpha/\alpha$) são geralmente portadores assintomáticos e possuem eritrócitos de tamanho normal ou ligeiramente reduzido. Quando estão afetados dois alelos, os doentes apresentam sintomas ligeiros de anemia hipocrômica microcítica. Nos doentes que têm unicamente uma cópia, a chamada HbH, tetrâmero instável (β_4), surgem quase sempre manifestações de anemia hemolítica ou anemia microcítica hipocrômica moderada, com necessidade de transfusões sanguíneas vitalícias. Quando existe uma ausência completa do gene da α globina ($-/-$ $-/-$), a síntese de cadeias α é totalmente suprimida e os portadores apresentam a chamada doença da Hemoglobina de Barts, que resulta em hidrópsia fetal, incompatível com a vida. O diagnóstico de α -talassemia é de presunção, através da exclusão de β -talasse-

mia (já que HbA₂ <3,5%) e de défice de ferro^{8,29}.

- **β-Talassemia:** é causada por uma mutação no gene da β-globina, resultando em défice ou ausência de HbA₁(α₂β₂). Os indivíduos heterozigóticos para a mutação apresentam β-talassemia *minor*. Em geral, apresentam uma anemia microcítica hipocrômica ligeira e a gravidez não se associa a maior risco materno ou perinatal, pelo que deve ser vigiada como gestação de baixo risco. Os homozigóticos para a doença classificam-se em β-talassemia *major* ou intermédia, consoante a necessidade persistente ou esporádica de transfusões sanguíneas. Embora na forma *major* a gravidez seja rara, porque a doença conduz geralmente à morte na infância ou adolescência, quando ocorre associa-se a risco elevado de RCF, miocardiopatia e endocrinopatia maternas por sobrecarga de ferro, eventos tromboembólicos e complicações infecciosas (sobretudo quando há antecedentes de esplenectomia). Os achados laboratoriais são anemia microcítica hipocrômica, presença de células em alvo no esfregaço de sangue periférico, eletroforese das hemoglobinas com percentagem elevada de HbA₂ (>3,5%) e em 50% dos casos há, também, elevação da HbF.

ANEMIA MACROCÍTICA

A anemia macrocítica define-se pela presença de eritrócitos com VGM >100 fL, podendo ser classificada em megaloblástica e não megaloblástica, de acordo com a presença ou ausência de neutrófilos hipersegmentados. A anemia megaloblástica associa-se a défices nutricionais por ingestão deficiente ou má absorção; medicamentos (anticonvulsivantes, metformina, zidovudina, imunossuppressores); doenças primárias da medula óssea (síndromes mielodisplásicas); e reticulocitose secundária à hemólise. Por sua vez a anemia macrocítica não megaloblástica associa-se, principalmente, a hipotireoidismo, esplenectomia, hepatopatia e consumo excessivo de álcool³¹.

Anemia Megaloblástica

A anemia megaloblástica caracteriza-se por macrocitose e presença de neutrófilos hipersegmentados (seis ou mais segmentos), podendo a contagem de reticulócitos ser baixa ou normal. Nas formas mais graves pode coexistir leucopenia e trombocitopenia^{18,32,33}. Embora pouco frequente (menos de 5% das anemias diagnosticadas na gestação), a anemia megaloblástica é a segunda causa mais comum de anemia nutricional na gestação^{8,32}. Associa-se geralmente a um défice de ácido fólico, podendo também ser causada por carência

de vitamina B₁₂. Estes défices, geralmente devidos a má nutrição ou à diminuição da absorção, embora raros, poderão vir a ser mais frequentes devido ao aumento de grávidas com antecedentes de cirurgia bariátrica e adesão a novos regimes alimentares, nomeadamente dietas vegetarianas estritas^{8,18,32,33}.

Diagnóstico causal

Perante uma situação de anemia macrocítica devem ser solicitados esfregaço de sangue periférico, doseamento de ácido fólico sérico (baixo se ≤4 ng/mL) e vitamina B₁₂ sérica (baixo se ≤200 pg/mL), provas de função hepática e função tiroideia e, em algumas situações, mielograma³¹.

Abordagem terapêutica

Em situações de anemia macrocítica, a estratégia terapêutica é dependente da causa etiológica:

- Deficiência de ácido fólico: ácido fólico, 5 mg/dia, via oral, durante 4 meses. A administração parentérica de ácido fólico na mesma dose pode ser utilizada nas situações de má absorção (uma resposta reticular é esperada ao fim de 2 a 3 dias de tratamento);
- Deficiência de vitamina B₁₂: administrar vitamina B₁₂ 1000 µg/semana, via intramuscular (IM), durante 8 semanas, seguida de 1000 µg/mês, IM (uma resposta reticular é esperada após 3 a 5 dias de tratamento). A via oral poderá também ser utilizada (1000 µg/dia)³⁴;
- Toxicidade por fármacos: redução da dose/ suspensão do fármaco, se possível;
- Outras causas: tratamento da doença de base.

SUPLEMENTAÇÃO

A suplementação com 400 µg/dia de ácido fólico (periconcepcional e até à 12^a semana de gestação) é uma medida universalmente preconizada para a prevenção dos defeitos do tubo neural, sendo esta dose suficiente para prevenir a deficiência materna em folatos.

- As grávidas com hemoglobinopatias ou sob terapêutica associada à diminuição da biodisponibilidade do ácido fólico, devem realizar diariamente, durante toda a gravidez, ácido fólico na dose de 5 mg/dia^{8,14,29}.
- Relativamente à suplementação com ferro, em mulheres **sem anemia**, a SPOMMF recomenda a suplementação em grávidas com **ferritina <30 ng/mL**, através da administração diária por via oral de pelo menos 60 mg de ferro elementar. Poderá ser considerada a ad-

ministração intermitente, em dias não consecutivos, para diminuir os efeitos secundários e aumentar a absorção e a adesão^{15,35}.

• Nas grávidas com risco aumentado de carência de vitamina B12, nomeadamente grávidas com dieta ve-

getariana estrita ou submetidas a cirurgia bariátrica, deve ser considerada a suplementação com vitamina B12 oral (1000 µg/dia)³²⁻³⁴.

Algoritmo diagnóstico e terapêutica

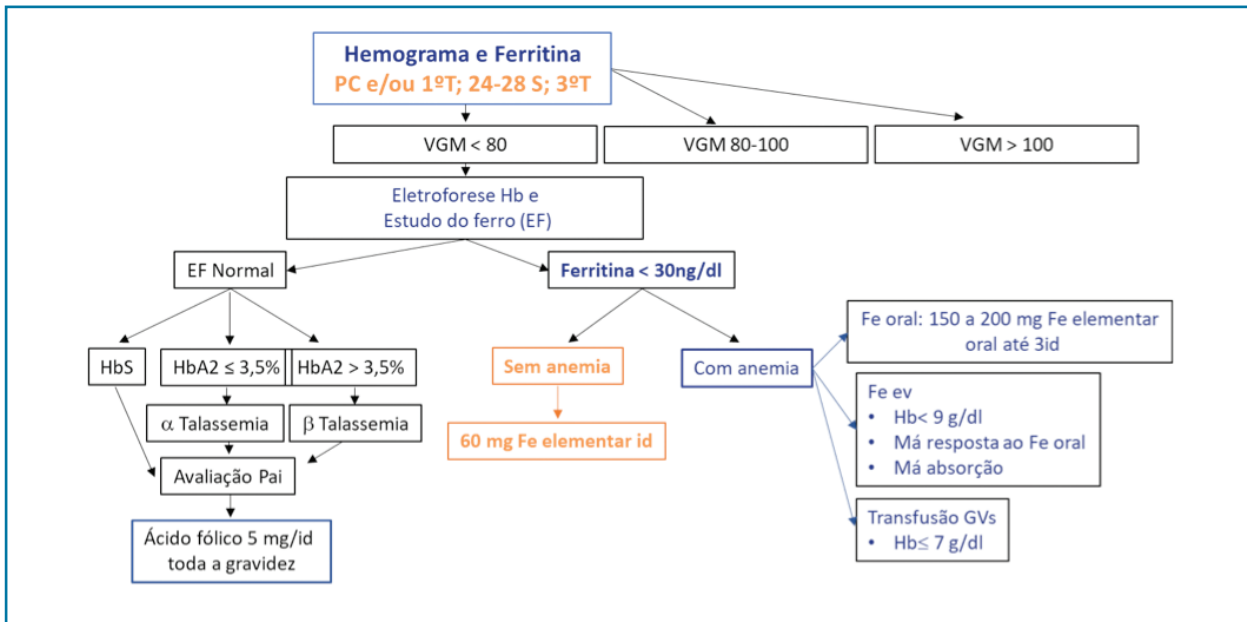


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico e terapêutica

Hb- Hemoglobina; Fe- Ferro; PC- pré-conceção; S- Semanas de gravidez; T- Trimestre; VGM- Volume globular médio

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011: World Health Organization; 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960_eng.pdf?ua=1&ua=1.
2. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev.* 2017;31(4):225-33. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.004. PubMed PMID: 28216263.
3. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1585-94. doi: 10.3945/ajcn.114.103366. PubMed PMID: 26561626.
4. Fonseca C, Marques F, Robalo Nunes A, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. *Intern Med J.* 2016;46(4):470-8. doi: 10.1111/imj.13020. PubMed PMID: 26841337.
5. Robalo Nunes A, Fonseca C, Marques F, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anemia and iron deficiency in older Portuguese adults: An EMPIRE substudy. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(11):1814-22. doi: 10.1111/ggi.12966. PubMed PMID: 28188967.
6. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. World-wide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition

Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444-54. doi: 10.1017/S1368980008002401. PubMed PMID: 18498676.

7. Gomes da Costa A, Vargas S, Clode N, L MG. Prevalence and Risk Factors for Iron Deficiency Anemia and Iron Depletion During Pregnancy: A Prospective Study. *Acta Med Port.* 2016;29(9):514-8. doi: 10.20344/amp.6808. PubMed PMID: 28060688.

8. Clode N. *Patologia Hematológica na Gravidez.* Medicina Materno-Fetal 5ª Edição ed: LIDEL; 2017. p. 477-80.

9. Daru J, Zamora J, Fernandez-Felix BM, Vogel J, Oladapo OT, Morisaki N, et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Health.* 2018;6(5):e548-e54. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30078-0. PubMed PMID: 29571592.

10. DGS. *Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto: Norma 030/2013.* Direção Geral da Saúde; 2013.

11. Rukuni R, Knight M, Murphy MF, Roberts D, Stanworth SJ. Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: a structured review and gap analysis against UK national screening criteria. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:269. doi: 10.1186/s12884-015-0679-9. PubMed PMID: 26487281; PubMed Central PMCID: PMC4618150.

12. Cantor AG, Bougatsos C, Dana T, Blazina I, McDonagh M.

Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162(8):566-76. doi: 10.7326/M14-2932. PubMed PMID: 25820661.

13. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood.* 2017;129(8):940-9. doi: 10.1182/blood-2016-08-672246. PubMed PMID: 28034892.

14. DGS. Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco. Direção Geral da Saúde; 2015.

15. Brannon PM, Taylor CL. Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy. *Nutrients.* 2017;9(12). doi: 10.3390/nu9121327. PubMed PMID: 29210994; PubMed Central PMCID: PMC5748777.

16. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2012;156(5):588-600. PubMed PMID: 22512001.

17. Casanova R CA, Goepfert A, Hueppchen N, Weiss P, Beckmann C. Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology. 8th edition ed. business WK, editor2018.

18. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice Bulletin No. 95: Anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008; updated 2017;112(1):201-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181809c0d. PubMed PMID: 18591330.

19. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016;91(1):31-8. doi: 10.1002/ajh.24201. PubMed PMID: 26408108.

20. Breymann C, Honegger C, Hosli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(6):1229-34. doi: 10.1007/s00404-017-4526-2. PubMed PMID: 28940095.

21. Breymann C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J, investigators F-A. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med.* 2017;45(4):443-53. doi: 10.1515/jpm-2016-0050. PubMed PMID: 27278921.

22. Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;101(1):67-73. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.10.009. PubMed PMID: 18234203.

23. Pfenniger A, Schuller C, Christoph P, Surbek D. Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia. *J Perinat Med.* 2012;40(4):397-402. doi: 10.1515/jpm-2011-0239. PubMed PMID: 22752771.

24. Christoph P, Schuller C, Studer H, Irion O, De Tejada BM, Surbek D. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med.* 2012;40(5):469-74. doi: 10.1515/jpm-2011-0231. PubMed PMID: 22945271.

25. Rathod S, Samal SK, Mahapatra PC, Samal S. Ferric carboxymaltose: A revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5(1):25-30. doi: 10.4103/2229-516X.149230. PubMed PMID: 25664264; PubMed Central PMCID: PMC574318097.

26. Whittaker PG, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1996;88(1):33-9. doi: 10.1016/0029-7844(96)00095-6. PubMed PMID: 8684758.

27. DGS. Prevenção das formas graves de hemoglobinopatia. Direção Geral da Saúde; 2004.

28. Costa S MS, Sobral M, Delgadinho G. Hemoglobinopatias em Portugal e a intervenção do médico de família. *Rev Por Med Ger Fam* 2016. 2016;32:416-24.

29. Lao TT. Obstetric care for women with thalassemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;39:89-100. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.002. PubMed PMID: 28341055.

30. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):125 e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.016. PubMed PMID: 18533123.

31. Malinowski AK, Shehata N, D'Souza R, Kuo KH, Ward R, Shah PS, et al. Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2015;126(21):2424-35; quiz 37. doi: 10.1182/blood-2015-06-649319. PubMed PMID: 26302758.

32. Horowitz KM, Ingardia CJ, Borgida AF. Anemia in pregnancy. *Clin Lab Med.* 2013;33(2):281-91. doi: 10.1016/j.cll.2013.03.016. PubMed PMID: 23702118.

33. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(1):3-24. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010. PubMed PMID: 22138002.

34. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 2017;96(6):384-9. PubMed PMID: 28925645.

35. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017;4(11):e524-e33. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5. PubMed PMID: 29032957.