



NÚMERO: 030/2013

DATA: 31/12/2013

ATUALIZAÇÃO 09/04/2015

ASSUNTO: Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto

PALAVRAS-CHAVE: Ferropénia, terapêutica marcial

PARA: Médicos do Sistema de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

NORMA

1. Perante suspeita de deficiência de ferro esta deve ser confirmada laboratorialmente com hemograma (Htc, Hb, VGM, HGM, CMHG, RDW), reticulócitos e parâmetros do metabolismo do ferro [Saturação da transferrina-(ST)=ferro/CTFF, ferritina] na ausência de doença crónica ou hemoglobinopatia (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)¹.
2. A deficiência de ferro baseada na história clínica, sintomas ou exame físico, com ou sem anemia, deve ser investigada sob ponto de vista etiológico e tratada (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)¹.
3. Deve iniciar-se terapêutica com ferro oral salvo indicações específicas para ferro endovenoso(E.V.) (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)²:
 - a) Ferro oral como primeira opção (exceto nas indicações para ferro E.V.);
Dose: 100-200 mg de ferro elementar /dia consoante a gravidade.
 - b) Prova terapêutica:
 - i. ↑Hb 1-2g/dl após 2-4 semanas;
 - ii. ↑Reticulócitos em 3-5 dias e até 8-10 dias de terapêutica.
 - c) Após normalização da Hb, continuar mais 4-6 meses até reposição das reservas (Ferritina >50ng/ml, ST ≥ 30%).
4. Deve prescrever-se ferro E.V. quando há intolerabilidade ou ineficácia do ferro oral, anemia grave com compromisso de Atividades da Vida Diária (AVD), ou necessidade de recuperação hematológica rápida(Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)¹:



- a) Iniciar ferro E.V. após o estudo do metabolismo do ferro;
- i. Todos os medicamentos de ferro E.V. devem ser prescritos de acordo com a posologia e modo de administração descritos no RCM;
 - ii. Nos medicamentos cuja dose total é calculada segundo a fórmula de Ganzoni, a dose total a administrar é: $\text{Dose total de ferro (mg)} = \text{Peso (Kg)} \times \text{Hb pretendida (Hb alvo-Hb atual) (g/dl)} \times 2,4 + \text{ferro para reservas}^*$.

*Para peso corporal > 35Kg, reservas \pm 500mg; Peso \leq 66Kg: arredondar 100mg para baixo; Peso > 66Kg: arredondar 100mg para cima.
 - iii. Ferro E.V. como coadjuvante do tratamento com agentes estimulantes da eritropoiese e para diminuir o número de transfusões (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)³;
 - iv. Embora os riscos de reações adversas sejam baixos nas preparações atuais, deve ser sempre administrado em local adequado por profissionais de saúde com formação específica e com material disponível para reversão rápida de eventual reação anafilática/anafilactóide;
 - v. Os utentes devem ser monitorizados quanto aos sinais de hipersensibilidade durante pelo menos 30 minutos após cada administração;
 - vi. O ferro E.V. não deve ser administrado em utentes com hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer dos seus excipientes nem utentes com hipersensibilidade grave a outros medicamentos parentéricos com ferro;
 - vii. Contraindicação para ferro E.V.: infeção ativa aguda ou crónica e primeiro (1º) trimestre da gravidez (ver alínea f do ponto 11 da presente Norma) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação II)⁴;
 - viii. Deve fazer-se avaliação da eficácia pós terapêutica, através da programação de consulta.
5. O utente ou o seu representante legal deve ser informado dos riscos de hipersensibilidade, e sintomas relevantes da administração de ferro endovenoso e alertado para a necessidade de procurar o médico com urgência se ocorrer uma reação;
6. A prescrição de administração intramuscular de ferro não deve ser efetuada.



7. A prescrição de transfusão fica reservada a:

- a) Utentes sintomáticos;
- b) Necessidade de aumento rápido da hemoglobina (Hb); ou
- c) Utentes com instabilidade cardiovascular (Nível de Evidência C)^{1,5}.

8. Investigação a nível gastroenterológico (GI):

- a) Deve fazer-se investigação GI alta e baixa (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)¹;
- b) Rastreio de doença celíaca em todos os utentes (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação II)¹;
- c) Perante história familiar de neoplasia do cólon e do reto, mesmo com diagnóstico de doença celíaca, controlada, deve fazer-se investigação de neoplasia GI¹ (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)¹;
- d) Visualização do intestino delgado se sintomatologia sugestiva ou perante ausência de resposta a terapêutica marcial¹ (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação II)¹;
- e) Deve usar-se ferro E.V. na doença inflamatória do intestino (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)³;
- f) A pesquisa de sangue oculto nas fezes deve ser efetuada de acordo com a Norma N.º 003/2014 “Rastreio Oportunístico do Cancro do Cólon e Reto”(Nível de evidência B, Grau de Recomendação I).

9. Deve pesquisar-se hematúria em utentes com ferropénia (Nível de Evidência B)¹.

10. Utente cirúrgico:

- a) Todo o utente com cirurgia programada deve ser avaliado, com hemograma e, se necessário, com metabolismo do ferro (Fe, ST, Ferritina) nas 3 a 4 semanas prévias, para que se possa corrigir antecipadamente uma deficiência funcional ou absoluta de ferro;
- b) Deve prescrever-se ferro oral no período pré cirúrgico se ferropénia (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação II)³;
- c) Deve prescrever-se ferro E.V. no pré operatório de utentes anémicos ou com necessidade de rápida correção de ferropénia (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação II)³;



- d) Deve prescrever-se ferro E.V. no pós-operatório imediato (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação II)³ após avaliação da ferropénia, nos termos do ponto 4 da presente Norma.

11. Gravidez: O diagnóstico precoce da ferropénia no período pré-natal, seguido de terapêutica, diminui as necessidades transfusionais:

- a) Deve efetuar-se a prescrição e verificação do doseamento sérico da ferritina antes de iniciar ferro (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)²;
- b) Iniciar ferro oral se ferritina <70ng/ml (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação II)²;
- c) Deve efetuar-se aconselhamento nutricional (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)²;
- d) Deve ser efetuada a ponderação da prescrição de ferro E.V. a partir do segundo (2º) trimestre e período pós parto na mulher com:
- Anemia por deficiência de ferro, que não responde ao ferro oral; ou
 - É intolerante ao ferro oral (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)².
- e) Ferro E.V. está indicado no pós-parto se Hb ≤ 9g/dl e ≥7g/dl (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)^{3,6};
- f) Contraindicação para prescrição de ferro E.V.: infeção ativa aguda ou crónica e primeiro (1º) trimestre da gravidez (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação II)
- g) A Transfusão no pós-parto está indicada:
- Se sintomatologia;
 - Risco acrescido de hemorragia; ou
 - Compromisso cardíaco (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)².

12. Na insuficiência cardíaca, a terapêutica marcial, na ferropénia, com ou sem anemia, melhora a sintomatologia e qualidade de vida (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)⁷, considerando-se deficiência de ferro se:

- Ferritina <100 ng/ml; ou
- Ferritina 100-300 ng/ml com ST <20%.



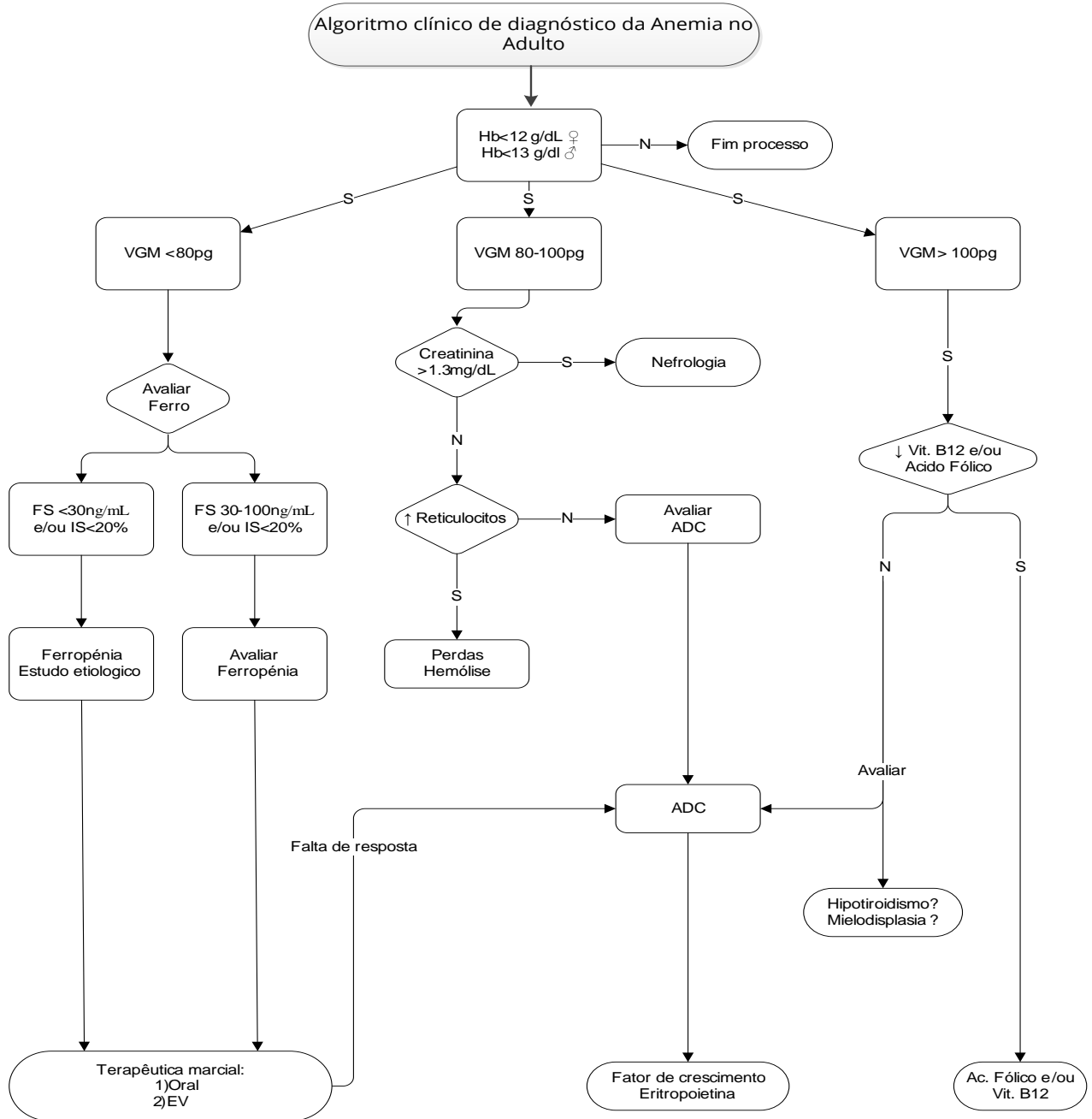
13. Na insuficiência renal crónica (IRC)⁸, a deficiência funcional ou absoluta de ferro levando à falta de resposta à EPO, deve ser corrigida antes do início de terapêutica com EPO⁸ com suplementos de ferro para prevenir a ferropénia em utentes sob EPO:

- a) Utente com anemia sem terapêutica com EPO: prescrever ferro E.V. (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação II):⁸
 - i. Para aumento de Hb;
 - ii. Se $ST \leq 30\%$, Ferritina $\leq 500\text{ng/ml}$.
- b) Utente com anemia sob terapia com EPO prescrever ferro E.V. (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação II):⁸
 - i. Para aumento de Hb ou diminuição de EPO;
 - ii. Se $ST \leq 30\%$ e Ferritina $\leq 500\text{ng/ml}$.

14. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

15.Os Algoritmos clínicos

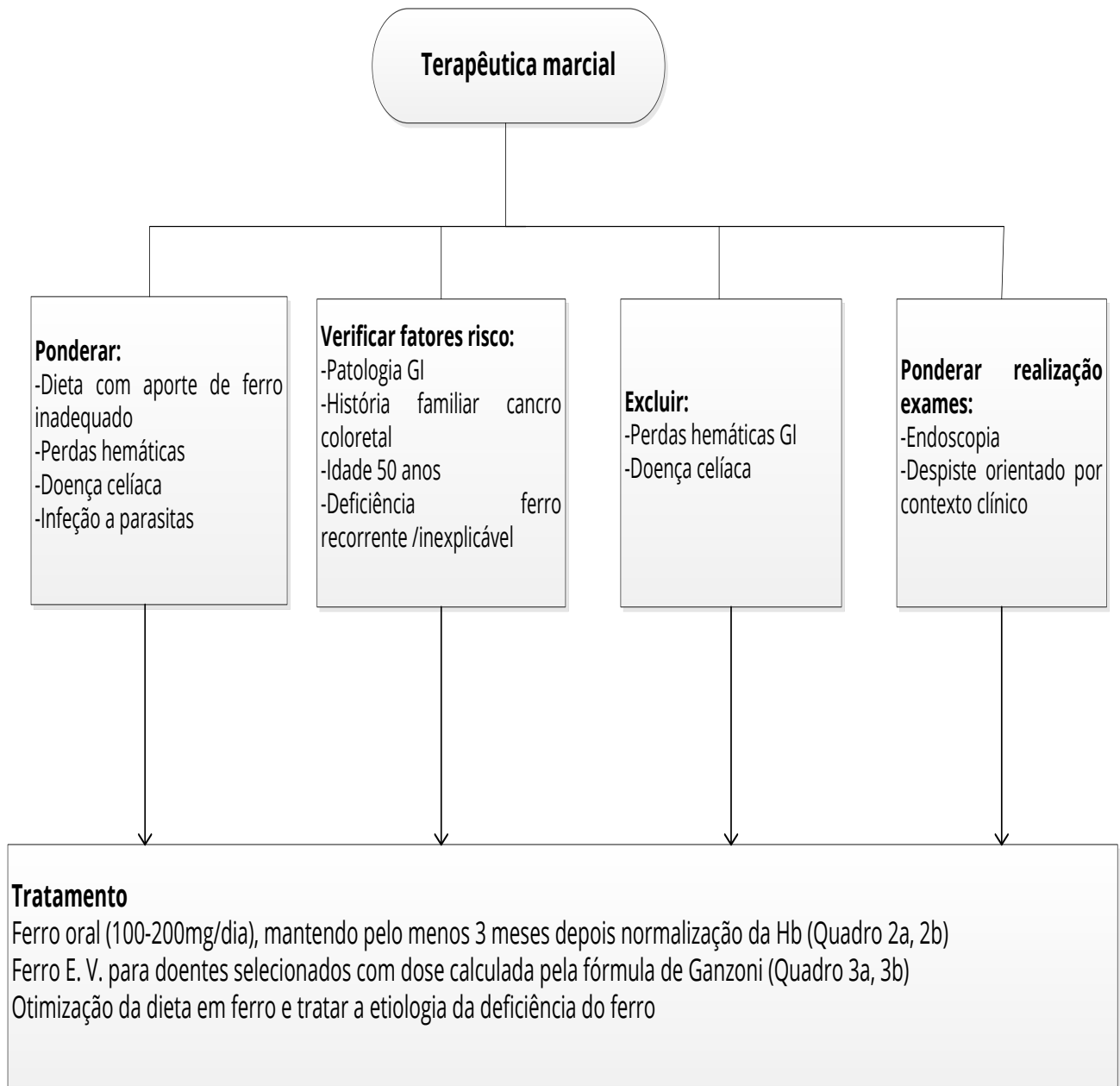
Diagnóstico da Anemia no Adulto



Siglas
VGM: Volume Globular Médio
ADC: Anemia Doença Crónica
FS: Ferritina sérica



Terapêutica marcial



16.O instrumento de auditoria clínica

| Instrumento de Auditoria Clínica | | | | |
|--|----------|------------------|----------|-----------------|
| Norma "Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto" | | | | |
| Unidade: | | | | |
| Data: __/__/__ | | Equipa auditora: | | |
| 1:Diagnóstico | | | | |
| Critérios | Sim | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que na suspeita de deficiência de ferro esta deve ser confirmada laboratorialmente com hemograma (Htc, Hb, VGM, HGM, CMHG, RDW), reticulócitos e parâmetros do metabolismo do ferro [saturação da transferrina-(ST)=ferro/CTFF, ferritina] na ausência de doença crónica ou hemoglobinopatia | | | | |
| Existe evidência de que a deficiência de ferro baseada na história clínica, sintomas ou exame físico, com ou sem anemia, é investigada sob ponto de vista etiológico e tratada | | | | |
| Existe evidência de que é pesquisada hematúria no utente com ferropénia | | | | |
| Sub-total | 0 | 0 | 0 | |
| ÍNDICE CONFORMIDADE | % | | | |
| 2: Consentimento Informado | | | | |
| Critérios | Sim | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que o utente ou representante legal é informado dos riscos de hipersensibilidade e sintomas relevantes da administração de ferro endovenoso e alertado para a necessidade de procurar o médico com urgência se ocorrer uma reação | | | | |
| Sub-total | 0 | 0 | 0 | |
| ÍNDICE CONFORMIDADE | % | | | |
| 3. Investigação a Nível Gastroenterológico (GI) | | | | |
| Critérios | Sim | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que é efetuada investigação GI alta e baixa | | | | |
| Existe evidência de que é efetuado o rastreio de doença celíaca em todos os utentes | | | | |
| Existe evidência de que no utente com história familiar de neoplasia do cólon e do reto, mesmo com diagnóstico de doença celíaca, controlada, é efetuada investigação de neoplasia GI1 | | | | |
| Existe evidência de que é efetuada investigação gastroenterológica do intestino delgado se sintomatologia sugestiva ou perante ausência de resposta a terapêutica marcial | | | | |
| Existe evidência de que é efetuada pesquisa de sangue oculto nas fezes é efetuada de acordo com a Norma N.º 003/2014 "Rastreio Oportunistico do Cancro do Cólon e Reto" | | | | |
| Sub-total | 0 | 0 | 0 | |
| ÍNDICE CONFORMIDADE | % | | | |
| 4: Investigação no Utente Cirúrgico | | | | |
| Critérios | Sim | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que o utente com cirurgia programada é avaliado, com hemograma e, se necessário, com metabolismo do ferro (Fe, ST, Ferritina) nas 3 a 4 semanas prévias, para que se possa corrigir antecipadamente uma deficiência funcional ou absoluta de ferro | | | | |
| Sub-total | 0 | 0 | 0 | |
| ÍNDICE CONFORMIDADE | % | | | |
| 5. Investigação na Gravidez | | | | |
| Critérios | Sim | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que é efetuada a prescrição e verificação do doseamento sérico da ferritina antes de iniciar ferro | | | | |
| Existe evidência de que a prescrição para o início de ferro é efetuada se ferritina < 70ng/ml | | | | |

| | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------------------|
| Existe evidência de que é efetuada prescrição de ferro E.V. na utente, no pós-parto se Hb ≤ 9g/dl e ≥ 7g/dl | | | | |
| Sub-total | 0 | 0 | 0 | |
| ÍNDICE CONFORMIDADE | % | | | |
| 3: Tratamento | | | | |
| Critérios | Sím | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que ferro oral é prescrito como primeira opção (exceto nas indicações para ferro E.V.) sendo a dose 100-200mg/dia de acordo com gravidade | | | | |
| Existe evidência de que na prescrição de ferro oral é efetuada prova terapêutica: aumento de Hb 1-2g/dl após 2-4 semanas; aumento de reticulócitos em 3-5 dias e até 8-10 dias de terapêutica. | | | | |
| Existe evidência de que na prescrição de ferro oral, após normalização da Hb, é mantida durante cerca de 4-6 meses até reposição das reservas (Ferritina 50ng/ml, ST ≥ 30%) | | | | |
| Existe evidência de que o ferro E.V. só é prescrito após o estudo do metabolismo do ferro | | | | |
| Existe evidência de que o ferro E.V. é prescrito quando há intolerância ou ineficácia do ferro oral, anemia grave com compromisso de Atividades da Vida Diária (AVD), ou necessidade de recuperação hematológica rápida | | | | |
| Existe evidência de que todos os medicamentos com ferro E.V. são prescritos de acordo com a posologia e modo de administração descritos no RCM | | | | |
| Existe evidência de que o ferro E.V. não é prescrito no utente com hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer dos seus excipientes nem utentes com hipersensibilidade grave a outros medicamentos parentéricos com ferro | | | | |
| Existe evidência de que a dose total de ferro prescrito é baseada na fórmula de Ganzoni, sendo a dose total de ferro (mg) = Peso (Kg) x Hb pretendida (Hb alvo-Hb atual) (g/dl) x 2,4 + ferro para reservas e para peso corporal > 35Kg, reservas ± 500mg (Nota: Peso ≤ 66Kg: arredondar 100mg para baixo e Peso > 66Kg: arredondar 100mg para cima) | | | | |
| Existe evidência de que na presença de infeção ativa aguda não é prescrito ferro E.V. | | | | |
| Existe evidência de que a prescrição de administração intramuscular de ferro não é efetuada | | | | |
| Existe evidência de que a prescrição de transfusão fica reservada ao utente sintomático, quando há necessidade de aumento rápido da hemoglobina (Hb) ou utente com instabilidade cardiovascular | | | | |
| Existe evidência de que o ferro E.V. é prescrito como coadjuvante do tratamento com agentes estimulantes da eritropoiese e para diminuir o número de transfusões quando haja ferropénia ou perante deficiência funcional de ferro. | | | | |
| Existe evidência de que, embora os riscos de reações adversas sejam baixos nas preparações atuais, o ferro E.V. é sempre administrado em local adequado por profissionais de saúde com formação específica e com material disponível para reversão rápida de eventual reação anafilática/anafilatóide | | | | |
| Sub-total | 0 | 0 | 0 | |
| ÍNDICE CONFORMIDADE | % | | | |
| A:Utente Cirúrgico | | | | |
| Critérios | Sím | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que é prescrito ferro oral no período pré cirúrgico se ferropénia | | | | |
| Existe evidência de que é prescrito ferro E.V. no pré operatório do utente anémico ou com necessidade de rápida correção de ferropénia | | | | |
| Existe evidência de que é prescrito ferro E.V. no pós-operatório imediato, após avaliação da ferropénia, nos termos do ponto 4 da presente Norma | | | | |
| Sub-total | 0 | 0 | 0 | |
| ÍNDICE CONFORMIDADE | % | | | |

| B:Gravidez | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------------------|
| Critérios | Sím | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que é efetuado aconselhamento nutricional no período pré-natal | | | | |
| Existe evidência de que a prescrição de ferro E.V., a partir do segundo (2º) trimestre e período pós-parto, é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico, na mulher com anemia por deficiência de ferro, que não responde ao ferro oral ou é intolerante ao ferro oral | | | | |
| Existe evidência de que não é efetuada prescrição de ferro E.V. na utente com infecção ativa aguda ou crónica e primeiro (1º) trimestre da gravidez | | | | |
| Existe evidência de que a transfusão no pós-parto é prescrita se houver sintomatologia; risco acrescido de hemorragia; ou compromisso cardíaco | | | | |
| Sub-total | 0 | 0 | 0 | |
| ÍNDICE CONFORMIDADE | % | | | |
| C:Insuficiência Cardíaca | | | | |
| Critérios | Sím | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que na insuficiência cardíaca, na ferropenia com ou sem anemia, é prescrito ferro se: ferritina <100 ng/ml; ou ferritina 100-300 ng/ml com ST <20% | | | | |
| Sub-total | 0 | 0 | 0 | |
| ÍNDICE CONFORMIDADE | % | | | |
| D:Insuficiência Renal Crónica | | | | |
| Critérios | Sím | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que no utente com insuficiência renal crónica (IRC) e com anemia sem terapêutica com EPO é efetuada a prescrição de ferro E.V. para: aumento de Hb; se ST ≤ 30%, e ferritina ≤ 500ng/ml | | | | |
| Existe evidência de que no utente com insuficiência renal crónica (IRC) e com anemia sob terapia com EPO é efetuada a prescrição de ferro E.V. para: aumento de hemoglobina (Hb) ou diminuição de EPO; se ST ≤ 30%, e ferritina ≤ 500ng/ml | | | | |
| Sub-total | 0 | 0 | 0 | |
| ÍNDICE CONFORMIDADE | % | | | |
| E:Doença Inflamatória de Intestino | | | | |
| Critérios | Sím | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que é prescrito ferro E.V. na doença inflamatória do intestino | | | | |
| Sub-total | 0 | 0 | 0 | |
| ÍNDICE CONFORMIDADE | % | | | |
| 4: Monitorização e Avaliação | | | | |
| Critérios | Sím | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que é efetuada monitorização dos sinais de hipersensibilidade durante, pelo menos, trinta minutos, após cada administração de ferro E.V. | | | | |
| Existe evidência de que é efetuada avaliação da eficácia pós terapêutica, através da programação de consulta | | | | |
| Sub-total | 0 | 0 | 0 | |
| ÍNDICE CONFORMIDADE | % | | | |

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$



- 17.A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública, revoga a versão de 16/01/2015 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.
- 18.A presente Norma é complementada com o seguinte texto de apoio que orienta e fundamenta a sua implementação.

Francisco George
Diretor-Geral da Saúde



TEXTO DE APOIO

Conceitos, definições e orientações

- A. A presente Norma aborda o diagnóstico e tratamento das deficiências de ferro no adulto. Considera-se como adulto os maiores ou iguais a 18 anos.
- B. A anemia por deficiência de ferro, constitui a deficiência mais prevalente no mundo segundo a OMS que define anemia se:
- 1) Hemoglobina <13g/dl no homem e <12g/dl na mulher.
- C. São várias as funções do ferro:
- 1) Como átomo central na estrutura da porfirina é importante no transporte de O₂ na hemoglobina e mioglobina;
 - 2) Como cofator é essencial na função de várias enzimas;
 - 3) Como componente dos citocromos é responsável pelo transporte de eletrões na cadeia respiratória⁹.
- D. A deficiência de ferro vai desde o estado de depleção de ferro sem anemia à anemia ferropénica.
- E. Sintomatologia: Pode surgir sintomatologia numa fase precoce de deficiência de ferro ainda sem anemia. Para além dos sintomas de anemia (palidez, astenia, palpitações, dispneia), a diminuição de atividade dos enzimas dependentes do ferro leva a sintomatologia mais alargada como atrofia das faneras, alterações de termogénese, do metabolismo da tiroideia, irritabilidade, distonia neurogénica, fraqueza muscular, síndrome das pernas inquietas, pica e pagofagia^{9,10}.
- F. Para diagnóstico diferencial de AF concomitante com ADC se disponíveis, recorrer a CHr, RST, PEL ou percentagem (%) de eritrócitos hipocrómicos.
- G. Na investigação a nível gastroenterológico (GI), a pesquisa de sangue oculto nas fezes não tem grande interesse (Nível de Evidência b, Grau de Recomendação IIb)¹.
- H. Na gravidez, o diagnóstico precoce da ferropénia no período pré-natal, seguido de terapêutica, diminui as necessidades transfusionais (Nível A, Grau de Recomendação I)².



- I. Deve corrigir-se ferropénia mesmo sem anemia. Na ferropénia, com ou sem anemia a terapêutica marcial melhora a sintomatologia e qualidade de vida (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)⁷.
- J. Na insuficiência renal crónica (IRC)⁸, a ferropénia leva à falta de resposta à EPO. Os suplementos de ferro são necessários para prevenir a ferropénia em utentes sob EPO.
- K. Ferro E.V.: o risco de hipersensibilidade aumenta em doentes com alergias conhecidas, quadros imunológicos ou inflamatórios (ex. LES, AR), história de asma grave, eczema ou outras alergias atópicas, pelo que se deve considerar os riscos e benefícios do uso do ferro E.V.
- L. Não deve ser iniciado ferro E.V. sem estudo prévio do metabolismo do ferro em utentes com hemocromatose hereditária, hemodialisados, com doença hepática crónica ou PCT podem ter sobrecarga de ferro de base.

Fundamentação

A. Investigação clínica:

- 1) Perante suspeita de deficiência de ferro baseada na história, sintomas ou exame físico, deve sempre investigar-se e tratar a causa, após confirmação laboratorial com hemograma, reticulócitos e parâmetros de metabolismo do ferro¹ (algoritmo de diagnóstico de anemia);
- 2) História clínica: avaliar hábitos alimentares ex: vegetarianos, diminuição vitamina B12, história familiar- síndrome de má absorção (doença celíaca), causas que justifiquem perdas sanguíneas como ingestão de anti-agregantes, anticoagulantes, anti-inflamatórios não esteroides, angiодisplasia, doenças da coagulação (ex: doença de Von Willebrand), perdas menstruais abundantes, dádiva regular de sangue. Devem ser descartadas outras causas de microcitose como as talassémias;
- 3) Investigação do tubo digestivo - endoscopia alta e colonoscopia. Em utentes com várias comorbilidades, ou idade avançada principalmente se o resultado não vai influenciar o tratamento ou, esperança de vida inferior a 1 ano, discutir com o utente ou familiares da vantagem destas pesquisas. Erosões esofágicas e úlcera péptica não devem ser aceites como causa única¹;



- 4) Pesquisar doença celíaca e doenças inflamatórias do intestino (doença de Crohn, colite ulcerosa). Em caso de anemia ferropénica de aparecimento em doentes com doença celíaca tratada, investigar neoplasia gastro intestinal (GI)¹;
 - 5) Se anemia dependente de transfusão, com a investigação anterior negativa, poderá ser necessário fazer enteroscopia do delgado para detetar angiodisplasia. Pesquisar *Helicobacter Pylori* (HP). A angiografia mesentérica, para demonstrar malformações vasculares, raramente é necessária. A pesquisa de sangue oculto nas fezes, não tem grande interesse. Em situações de pós-gastrectomia total ou parcial para além de má-absorção por perda de ácido ascórbico e ácido clorídrico deverá investigar-se neoplasia GI. Cirurgias gástricas por obesidade também podem levar a deficiência de ferro;
 - 6) Investigação em ginecologia - menorragias ou hemorragias intermenstruais devem ser investigadas;
 - 7) Investigação do trato urinário - 1% das anemias em neoplasia renal por hematúria e depósito de hemossiderina no tumor;
 - 8) Outras investigações: situações mais raras como hemoglobinúria paroxística noturna, anemia hemolítica microangiopática, nomeadamente associada a valvulopatia mitral.
- B. Investigação laboratorial: ferropénia e anemia ferropénica podem ser documentadas com base num número relativamente grande de parâmetros analíticos. A seleção de parâmetros a solicitar deve obedecer a critérios de eficácia assim como a racionalidade de custos¹⁰:
- 1) A investigação base deve incluir: hemograma, reticulócitos e, parâmetros do metabolismo do ferro (Ferritina e ST)¹¹.
 - 2) Hemograma (algoritmo de diagnóstico de anemia):
 - a) Microcitose (VGM<80fl) com hipocromia (HGM<27pg), na ausência de deficiência de Vitamina B12 ou de folatos. Em fases precoces pode não haver microcitose. Por vezes há trombocitose reacional;
 - b) Microcitose e hipocromia também estão presentes nas hemoglobinopatias, anemias sideroblásticas e algumas anemias de doença crónica. Perante certas etnias ou história familiar, deve fazer-se eletroforese das hemoglobinas para diagnóstico de hemoglobinopatia;
 - c) O RDW (N:<15%) mede a dispersão globular que traduz o grau de anisocitose



eritrocitária. O seu aumento ocorre muito precocemente no processo de instalação de défice de ferro. Para além disso pode ter utilidade no diagnóstico diferencial com outras situações que cursam com microcitose e hipocromia nomeadamente os síndromas talassémicos em que está normal, assim como na ADC ou estado inflamatório;

d) Reticulócitos (N: 0,5-1,5%): Os índices reticulocitários fornecem informação extremamente sensível e precoce sobre uma eritropoiese deficitária em ferro. Trata-se da população eritrocitária mais recente e, como tal, mais precocemente modificada tanto em situações de instalação de carência de ferro como de resposta à sua reposição terapêutica. Contagem normal na ferropénia, aumenta como resposta eficaz à terapêutica com ferro E.V.

3) Marcadores séricos:

a) Ferro sérico*:

i. O ferro sérico (N: 50-150µg/dl), mede a quantidade de ferro unido à transferrina. O seu doseamento pode variar de forma significativa ao longo do dia. Por outro lado, a coexistência de processos infecciosos/inflamatórios, mesmo que de carácter menor, interfere com o doseamento. Esta variabilidade biológica condiciona, de forma significativa, a utilidade diagnóstica deste parâmetro.

b) Transferrina / capacidade total de fixação do ferro/ saturação da transferrina*:

i. A transferrina é a molécula transportadora do ferro em circulação. Ao contrário do que acontece com o Ferro sérico, o seu doseamento bioquímico é de reduzida variabilidade biológica;

ii. A Capacidade Total de Fixação do Ferro (CTFF) corresponde ao doseamento de ferro num soro em que a Transferrina foi previamente saturada *invitro*. A Transferrina e a CTFF traduzem assim a mesma realidade com resultado expresso em unidades diferentes;

iii. A Saturação da Transferrina (ST) (N:20-45%) é calculada pela razão entre o ferro sérico e a CTFF ($100 \times \text{ferro sérico}/\text{CTFF}$). É um parâmetro útil na avaliação de défice ou sobrecarga embora deva ser avaliado com precaução dada a variabilidade



biológica do doseamento do ferro sérico:

- (i). A valorização independente dos dois parâmetros que condicionam o cálculo da ST pode ajudar no diagnóstico diferencial entre anemia ferropénica e anemia de inflamação. O Fe sérico está diminuído em ambas as situações. A CTFF (N:200-400ng/dl) está elevada na anemia ferropénica ao contrário do que acontece na anemia de inflamação em que estão normais ou diminuídas;
- (ii). É assim que a ST se encontra diminuída em ambas as situações. Na anemia da inflamação, como consequência da alteração dos dois parâmetros (Ferro eCTFF) e na anemia ferropénica como resultado apenas da diminuição do ferro sérico. Se a ST <20% considera-se sinal de ferropénia.

*Colheita da amostra em jejum.

c) Ferritina sérica:

- i. A ferritina sérica (N:30-340 ng/ml*) é o parâmetro mais útil e de mais fácil disponibilidade para avaliar os depósitos de ferro do organismo, sendo que baixas concentrações são indicadores de depleção. Contudo, valores falsamente normais podem ocorrer em situações infeção/inflamação, insuficiência renal ou artrite reumatóide, assim como de lise hepática nomeadamente hepatite. Em caso de suspeita de ferropénia, pesquisar a PCR. Considera-se défice absoluto se ferritina ≤15-20 ng/ml, com Hb ≤12g/dl e, défice latente se Hb <12g/dl.

*Os valores de referência podem alterar-se consoante o laboratório.

d) PCR:

- i. Proteína de fase aguda, a sua elevação permite interpretar os resultados da ferritina. Uma ferritina normal, perante PCR aumentada não é indicadora do estado de reservas do ferro. Elevada em estados inflamatórios ou traumáticos (2 horas após início cirurgia, infeção ou parto, com diminuição a partir de 48 horas) (N: < 0,8mg/L).



C. Outros^{2,11}:

1) Conteúdo de Hbreticulocitária (CHr):

a) Para diagnóstico diferencial com ADC, é preditivo em relação ao défice de ferro. Medição por citometria de fluxo. Dá-nos resposta ao ferro E.V. em 48-96 horas. Pouco afetado pela inflamação. CHr<26 picogramas (pg) é sinal de ferropénia Os índices reticulocitários podem ser utilizados, ainda, para monitorizar a resposta a terapêutica com ferro (N: 26-32pg).

2) A percentagem (%) de eritrócitos hipocrómicos > 10% por citometria de fluxo também é útil por não ser influenciada por processos inflamatórios (N:<2,5%);

3) Protoporfirina Eritrocitária Livre (PEL):

a) A concentração da PEL é um indicador muito sensível de eritropoiese deficitária em ferro. O seu aumento indica um aporte insuficiente de ferro aos precursores eritróides, sendo que valores superiores a 85ug/dl são sugestivos de ferropénia. Em situações de exposição ao chumbo as concentrações da PEL também se encontram aumentadas. Aumenta no 3º trimestre da gravidez;

b) A sensibilidade é elevada e o volume de amostra necessário é pequeno. Adicionalmente o custo por teste é reduzido na medida em que não consome reagentes, embora necessite de aparelho próprio.

4) Recetor Solúvel da Transferrina (RST):

a) O RST (N:1.8-4.6mg/L) é uma molécula transmembranar dos precursores eritroides da medula óssea. Um pequeno fragmento desta molécula, o RST, liberta-se para a circulação e é doseável no soro. Numa situação de défice de ferro verifica-se uma maior expressão destes recetores na membrana dos precursores eritróides com consequentemente aumento de concentração do seu fragmento solúvel. Medição por radioimunoensaio. Uma concentração elevada de RST (>8,5mg/l) traduz uma situação de défice de ferro ou, em alternativa, uma situação de hiperplasia eritróide (hemoglobinopatias, hemólise ou hemorragia recente);

b) Este parâmetro, quando indicador de défice de ferro, tem a vantagem de ser pouco influenciado por processos inflamatório pelo que é particularmente útil no diagnóstico



diferencial de com anemia da inflamação. Tem, no entanto, flutuações com aumento no final da gravidez normalizando 12 semanas após o parto.

5) Coloração da medula óssea:

- a) O ferro na medula óssea pode ser corado por reagente especial (coloração de Pearls). A ausência de coloração reflete a depleção dos depósitos e correlaciona-se bem com o doseamento de ferritina sérica. Contudo, como método invasivo de diagnóstico de ferropénia é utilizado apenas em situações de exceção.

6) Quadro sinóptico:

- a) A realização destes exames analíticos ajudam-nos a identificar a carência de ferro e também a localizá-la (Anexo II, Figura I e Quadro 4).

D. O tratamento tem como objetivo normalizar a hemoglobina e repor as reservas de ferro, não esquecendo investigação e tratamento causal que poderia ficar oculta pela introdução extemporânea de terapêutica marcial:

- 1) Dieta: ferro heme (carne, peixe) é de fácil absorção; ferro não heme (vegetais), tem absorção fraca. Diminuem a absorção: antiácidos, cálcio, leite, fitatos, chá, café; os espinafres contêm oxalatos que diminuem a absorção do ferro; aumentam a absorção: ácido ascórbico, refeições com saladas e citrinos^{2,12}:

- a) Absorção diminui se toma simultânea com alumínio, magnésio, cálcio, zinco, inibidores da bomba protões, antagonista dos recetores de histamina¹²;
- b) No caso de terapêutica oral com sais de ferro, espaçar cerca de duas horas para evitar interação perante certos fármacos como tetraciclina, penicilamina, levodopa, bifosfonatos e quinolonas que podem diminuir absorção¹².

- 2) A opção entre ferro oral ou endovenoso depende da gravidade da ferropénia, da necessidade de recuperação rápida, intolerabilidade ou ineficácia do ferro oral ou em caso de absorção comprometida:

- a) Ferro oral (Anexo II, Quadro 2a e 2b): deve ser a opção de primeira linha, por ser o mais simples, fisiológico, económico e seguro^{9,13}. É uma terapêutica lenta com grande



percentagem (%) de intolerância (nestes casos tomar ao deitar ou diminuir a dose). Ter em atenção a hora da toma e se simultânea com produtos que levam a <> absorção:

- i. Deve optar-se indiferentemente pelas fórmulas orais em função da tolerabilidade do utente;
- ii. Reações secundárias mais comuns: náuseas, vômitos, obstipação, diarreia, edemas, fezes escuras. Para minimizar os efeitos adversos, tomar com as refeições e aumentar gradualmente a dose. Se dispepsia, diminuir a dose;
- iii. A falta de resposta ao ferro oral, respondendo parcialmente ao ferro ev, pode ser devida a uma alteração autossômica recessiva causada por mutação no gene TMRSS6, anemia ferropénica refratária ao ferro (IRIDA), em que níveis anormalmente elevados do hepcidina inibem a absorção de ferro pelo intestino e a sua libertação dos macrófagos¹²;
- iv. Pode também haver uma falta de resposta que se resume no Anexo II, quadro 2b;
- v. Dose: 100-200mg/dia dependendo da gravidade^{12,14};
- vi. Prova terapêutica: aumento da Hb em 1-2g/dl após 2-4 semanas. Aumento dos reticulócitos em 3-5 dias e até 8-10 dias de terapêutica¹². Uma vez normalizada a Hb continuar mais 4-6 meses até ferritina 50ng/ml e ST 30%¹². Repetir hemograma e ferritina no mínimo após uma semana do final da terapêutica⁶.

b) Ferro endovenoso (Anexo II, quadro 3a e 3b):

- i. Indicações para o ferro E.V.: intolerabilidade ao ferro oral (náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, mal estar); má absorção; necessidade de reposição rápida; perdas crónicas em que a reposição é inferior às perdas; fraca adesão ao ferro oral, deficiência funcional de ferro em utentes sob terapêutica com eritropoietina (IRC, anemia secundária a quimioterapia); nas colheitas de transfusão autóloga; na doença inflamatória do intestino^{6,9,15} (Quadro 3b);
- ii. O ferro livre produz radicais livres altamente tóxicos para os órgãos pelo que só deve ser administrado, via parentérica, após avaliação das reservas (ferritina). Doentes com hemocromatose hereditária, hemodialisados, doença hepática, hemoglobinopatias ou porfiria cutânea tarda podem ter sobrecarga de ferro⁹;



- iii. Contraindicações: nas infeções bacterianas ativas pelo facto do ferro, como pró-oxidante, ser nutriente para muitas bactérias, podendo exacerbar situações de infeções bacterianas ativas; hipersensibilidade; 1º trimestre da gravidez^{4,9,16};
- iv. Presentemente os diferentes complexos de ferro E.V. são igualmente eficazes sendo as diferenças no tamanho do core e química do carbohidrato que determinam a sua fármaco-biologia¹⁶. Estes complexos são fagocitados pelo sistema reticuloendotelial (SRE) sendo o carbohidrato degradado, o ferro armazenado como ferritina e transportado pela transferrina¹⁶;
 - (i). A libertação lenta, evita a toxicidade pelo *stress* oxidativo embora estudos mostrem aumento transitório de marcadores de *stress* oxidativo pós administração E.V. sem significado clínico^{16,17};
- v. A escolha das diferentes fórmulas para administração endovenosa existentes no mercado (óxido férrico sacarosado, carboximaltose férrica, ferro dextrano e ferro III isomaltosido 1000) deve ser feita caso a caso:
 - (i). Para além do custo, a situação do doente deve ser levada em conta, seja em internamento, dificuldade de deslocação ou local de residência.
- vi. Antes de iniciar a terapêutica deve ser efetuado: hemograma com reticulócitos, ST, ferritina, vitamina B12, folatos e proteína C reativa;
- vii. Qualquer fármaco pode provocar reações adversas principalmente em utentes com fundo alérgico, pelo que devem ser administrados em local com profissionais de saúde treinados e material disponível para reversão rápida de uma reação. Se história de alergia, efetuar medicação prévia com metilprednisolona. Não dar concomitante com ferro *per os* que não seria absorvido. Posteriormente, se for iniciar ferro *per os*, aguardar uma semana:
 - (i). Os utentes devem ser monitorizados quanto aos sinais de hipersensibilidade durante, pelo menos, 30 minutos após cada administração.
- viii. Reações adversas mais comuns: hipotensão, urticária, artralhas, mialgias, febre, cefaleias, sabor metálico¹⁶;



- (i). Se infiltração: cuidado com infusão de soro fisiológico, no máximo 1cc, para evitar difusão do ferro. Massagem com gel ou pomada de mucopolissacáridos durante cerca de três dias.
- ix. Óxido férrico sacarosado: A dose de 7mg/Kg com máximo de 500mg em cada administração deve ser administrada durante 3:30h uma vez por semana¹⁹; No entanto, preferencialmente, a utilização de dose até 300mg leva a menos reações (hipotensão, náuseas e lombalgias); Geralmente 100-200mg 2-3 vezes por semana. Diluição de cada 100mg/100cc NaCl 0,9%. Reavaliação terapêutica ao fim de 1-2 semanas. Reações adversas: 0,5-1,5%;
- x. Carboximaltose férrica: dose total calculada pela tabela de RCM. Dose por administração de 20mg/kg até um máximo de 1000mg em 15 minutos. Diluição em Na Cl 0,9%: <200mg em 50cc, 200-500mg em 100cc, 500-1000mg em 250cc. Caso dose máxima estimada seja >1000mg, administrar o restante um semana após a 1ª dose. Estudos mostram que utentes com PCR elevadas têm resposta mais lenta. Reavaliação terapêutica, cerca de 2-3 semanas após tratamento. Reação adversa mais comum é a náusea, ocorrendo em 3,3%. Estão descritos casos de hipofosfatémia transitória e sem sintomas cerca de duas semanas pós administração¹²;
- xi. Dextrano BPM: pode ser dado em dose única até 20mg/Kg, administração lenta em 4-6 horas diluído em 500cc. Reações adversas em 5%, podendo ser tardias de 24-48 horas até várias semanas;
- xii. Ferro III isomaltosido 1000: pode ser administrado em dose única até 20mg/Kg. Se dose insuficiente, nova administração após uma semana. Diluição em 100-500cc de NaCl 0,9%: Doses: 0-10mg/Kg em 30 minutos, 11-20mg/Kg em 60 minutos. Reavaliação terapêutica após 3 semanas. Contraindicado em doentes com fundo atópico e gravidez. Reações adversas > 1%.
- c) A administração intramuscular deve ser evitada¹⁶. É dolorosa, provoca coloração definitiva da pele e estão descritos casos de sarcoma no local de injeção.¹⁸ Ficaria reservada para situações com contra-indicação de uso *per os*, em utentes sem acessos e com deficiências graves de ferro;



d) Transfusão: deve ser reservada para utentes com instabilidade cardiovascular ou sintomatologia devido ao grau de anemia⁵. Transfundir para melhorar a sintomatologia sem necessariamente atingir valores normais de Hb. A terapêutica marcial após a transfusão repõe as reservas.

E. Deficiência funcional de ferro:

- 1) Ocorre quando as reservas de ferro existem mas este não é libertado para a eritropoiese, como na anemia de doença crónica por doença inflamatória ou neoplásica e insuficiência renal crónica. A hepcidina, proteína reguladora do metabolismo do ferro que está aumentada nas doenças inflamatórias por ação da IL6, bloqueia a ferroportina, proteína exportadora do ferro a nível do enterócito e macrófagos, levando a sequestro do ferro no SRE. O ferro, embora presente, não é disponibilizado para a eritropoiese, levando à deficiência funcional do ferro^{5,20,21}:
 - a) Na terapêutica com fatores de crescimento eritropoiéticos o uso do Ferro E.V. pode permitir menor dose de EPO ao otimizar a resposta e conseqüentemente diminuir os custos^{5,21}. É o caso da insuficiência renal crónica e utentes oncológicos com anemia provocada pela quimioterapia^{1,3}. Não há consenso, nestes utentes, a partir de que valores de ferritina, está contraindicado o uso do ferro. Ponderar suspender o ferro se valores de ferritina de 800ng/ml⁵;
- 2) A anemia no utente neoplásico é multifatorial podendo ser induzida pela quimioterapia, por perdas sanguíneas, invasão medular ou anemia de doença crónica⁵;
- 3) Na anemia de doença crónica deve tratar-se a causa sempre que possível;
- 4) É uma anemia normo/hipocrómica, normo/microcítica com ferritina normal ou elevada, siderémia e CTFB baixas, saturação de transferrina baixa ou normal (Anexo II, quadro 4);
- 5) A percentagem (%) de eritrócitos hipocrómicos >2,5%, a concentração de hemoglobina reticulocitária <29pg, e o recetor de transferrina solúvel >8,5mg/L, são bons indicadores de deficiência funcional de ferro concomitante com ferropénia, por serem pouco influenciados por processo inflamatório, embora não disponíveis em todos os laboratórios²¹.



F. Tratamento da deficiência de ferro na grávida:

- 1) Na gravidez, as necessidades de ferro aumentam devido ao crescimento, desenvolvimento fetoplacentar uterino e tecidual materno e, à expansão da volémia materna²² (Ver Anexo I, Gráfico 1);
- 2) A ferropénia leva a aumento na frequência de abortos, atraso crescimento fetal, partos prematuros, podendo levar a lesões irreversíveis do SNC e alterações no desenvolvimento psicomotor no recém-nascido, recém-nascidos de baixo peso, infeções maternas e menor tolerância a perdas durante o parto, razões pelas quais deve ser avaliada e tratada tão precoce quanto possível^{2,9};
- 3) Suplementos de ferro por rotina serão avaliados, caso a caso, baseados em parâmetros clínico-laboratoriais;
- 4) Considera-se anemia na grávida se: Hb<11g/dl no 1º e 3º trimestres; Hb<10,5g /dl nos 2º trimestre; Hb<10g/dl no período pós parto^{2,9};
- 5) Avaliar o hemograma, ferritina e PCR na 1ª consulta e às 28 semanas;
- 6) Hemograma: perante microcitose e hipocromia pensar na ferropénia, mas não esquecer os portadores de hemoglobinopatias. Assim deve ser considerada a realização de eletroforese das hemoglobinas. Em formas ligeiras de deficiência de ferro o VGM pode estar nos limites do normal²;
- 7) Na primeira consulta, perante anemia normo ou microcítica, em doente portadora de hemoglobinopatia, se ferritina <70ng/ml, iniciar terapêutica marcial²;
- 8) Eliminar outras causas de anemia como deficiência de vit. B12, de folatos, hemoglobinopatias, doença inflamatória ou hemorragia GI;
- 9) Ferritina sérica é o primeiro e mais importante sinal quando os depósitos diminuem e, não se altera com ingestão recente de ferro. Há ligeiros aumentos até 32 semanas devido à hemodiluição. Pode estar normal ou aumentada perante inflamação/infeção e no pós-parto. A PCR pode ajudar na interpretação de resultados duvidosos;



- 10) Avaliar a ferritina em utentes não anémicas com risco de ferropénia: anemia prévia, múltipara, gravidezes consecutivas, gravidez em adolescentes, vegetarianas, história de hemorragia recente e testemunhas de Jeová²;
- 11) Indicação para terapêutica sempre que valores de ferritina sejam <70ng/ml;
- 12) É importante a educação alimentar²;
- 13) Terapêutica marcial^{6,9}:
 - a) Perante anemia ferropénica: 100-200mg /dia de ferro oral; repetir Hb e ferritina após 8 semanas. Se Hb<10g/dl apesar de ferro p. os., ou intolerabilidade, considerar ferro parentérico no 2º ou 3º trimestre e pós parto. Se anemia grave (Hb<7g/dl, + 34 semanas de gestação ou sem resposta ao ferro oral após duas semanas), investigar outras causas, considerar transfusão;
 - b) Prova terapêutica:
 - i. Aumento da Hb1-2g/dl após 2 semanas;
 - ii. Aumento dos reticulócitos em 3-5 dias e até 8-10 dias de terapêutica;
 - iii. Uma vez normalizada a Hb, continuar mais 4-6 meses até ferritina \geq 50ng/ml e ST \geq 30%;
 - c) Pós-parto: se hemorragia >500cc, anemia mal tratada ou sintomas, dosear Hb dentro de 48h; se Hb<10g/dl, hemodinamicamente estável e assintomática, indicação para ferro oral. Caso contrário, dar ferro endovenoso na dose total determinada pela fórmula de Ganzoni². Após normalização da Hb, continuar se necessário, pelo menos até 6 semanas pós-parto, para reposição das reservas. Em caso de intolerância, falta de adesão ou de resposta ao ferro oral, instabilidade ou sintomática, considerar ferro endovenoso na dose total determinada pela fórmula de Ganzoni². Dose calculada na base do peso pré gravidez e Hb pretendida. A mulher deve estar informada de eventuais efeitos acessórios;
 - d) PCR pode facilitar a abordagem perante processo inflamatório ou infeccioso. Também está aumentada no pós-parto;



- e) Como contraindicações para o ferro E.V.: 1º trimestre, infeção aguda ou crónica ativa, doença hepática crónica²³. Utentes com fundo atópico têm maior risco de reações anafiláticas.
- f) Lactação: ferro-dextrano: risco desconhecido; óxido férrico sacarosado e carboximaltose: passagem para o leite sem significado;
- g) Transfusão: embora a evitar pelos riscos inerentes principalmente a aloimunização, está indicada em situações de hemorragia grave com sintomatologia, compromisso cardíaco ou risco hemorrágico. Considerar prescrição de ferro em alternativa.

G. Deficiência de ferro na insuficiência cardíaca:

- 1) A ferropénia com ou sem anemia no utente com insuficiência cardíaca é multifatorial (perdas sanguíneas, anemia de doença crónica, insuficiência renal, terapêutica com inibidores da enzima conversora da angiotensina)^{24,25};
- 2) A ferropénia leva a fadiga, intolerância ao exercício e diminuição da qualidade de vida;
- 3) A terapêutica marcial melhora a sintomatologia. O ferro oral é mal absorvido sendo a via endovenosa a mais eficaz^{7,25,26}.

H. Deficiência de ferro na insuficiência renal crónica (IRC):

- 1) Na IRC a deficiência funcional ou absoluta de ferro deve ser corrigida antes do início de terapêutica com EPO⁸. A ferropénia na IRC leva a falta de resposta à EPO. Com a sua correção há melhor resposta ao fator de crescimento²⁷. Os suplementos de ferro são necessários para repor as reservas e prevenir a ferropénia em utentes sob EPO, devendo avaliar-se ST e ferritina de 3-3 meses;
- 2) Mesmo em utentes com reservas normais, a administração de ferro E.V. melhora a eritropoiese permitindo a diminuição de dose de EPO com aumento da Hb evitando ou diminuindo a transfusão de sangue^{8,28};
- 3) Os suplementos de ferro estão indicados para manter a ferritina > 200ng/ml ou >100ng/ml em utentes hemodialisados e não dialisados respetivamente. Valores elevados de ferritina devem ser confirmados com PCR ou outros meios disponíveis;
- 4) O ferro E.V. não deve ser administrado por rotina se ferritina >500ng/ml. A decisão sobre o tipo de ferro a utilizar (endovenoso vs oral), depende da gravidade da anemia, utente não dialisado



ou em hemodialise, grau de deficiência, tolerância e adesão para além dos custos e acessos venosos⁸;

- 5) A terapêutica com ferro oral é lenta devido ao aumento das necessidades e estado inflamatório crónico pelo que só tem indicação em deficiências ligeiras. Vários estudos mostram vantagem do ferro E.V. levando a maior aumento de Hb, menor dose de EPO ou ambas.

I. Deficiência de ferro no idoso:

- 1) Geralmente multifatorial com impacto na qualidade de vida e declínio funcional. Investigar a anemia se esperança de vida superior a um ano²⁹. Doses inferiores podem ser utilizadas se houver intolerância embora as reservas sejam repostas mais lentamente³⁰.

J. Deficiência de Ferro em pré/pós-operatório:

- 1) Todo o utente com cirurgia programada deve ter uma avaliação de hemoglobina e, se necessário, avaliação do metabolismo do ferro (ferro sérico, ST, ferritina), 3-4 semanas antes da cirurgia para que, caso seja verificada, possa ser corrigida atempadamente uma deficiência funcional ou absoluta de ferro, evitando ou diminuindo a transfusão de sangue homólogo³¹;
- 2) Sempre que possível, se atempadamente, deve recorrer-se ao ferro oral. Em casos de má absorção, intolerância ou, se necessário resposta rápida está justificado a prescrição de ferro E.V.^{3,32};
- 3) Em ferropénia sem anemia, se Hb>10g/dl iniciar ferro oral 3-4 semanas antes; se Hb< 10g/dl, administrar ferro E.V. segundo RCM do produto³²;
- 4) O ferro parentérico está indicado:
 - a) Em situações de anemia por doença crónica ou no utente anémico no pós-operatório imediato em que não há absorção do ferro devido a estado inflamatório para diminuir as necessidades transfusionais³;
 - b) Também durante as colheitas para transfusão autóloga: ou
 - c) A receber terapêutica com fator de crescimento eritropoiético³³.



Avaliação

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários, nos cuidados hospitalares e nas unidades de internamento de cuidados continuados integrados e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde, das direções clínicas dos hospitais e dos diretores das unidades de internamento de cuidados continuados integrados.
- D. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- 1) Diagnóstico de ferropénia:
 - a) Numerador: os utentes com microcitose e hipocromia, que realizaram estudo do metabolismo do ferro (doseamento de ferro sérico, saturação de transferrina e ferritina);
 - b) Denominador: os utentes com microcitose e hipocromia.
 - 2) Avaliação terapêutica:
 - a) Numerador: Número total de utentes que tem um controlo laboratorial após finalização da terapêutica marcial;
 - b) Denominador: Total de utentes com ferropénia diagnosticada e tratada.
 - e) Diagnóstico de ferropénia na grávida:
 - a) Numerador: Número total de grávidas com doseamento de ferritina;
 - b) Denominador: número total de grávidas.

Comité Científico

- A. A presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus



Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.

- B. A elaboração da proposta da presente Norma foi efetuada por Maria Rita Fleming Leite Monteiro (coordenação científica), Dialina Palmira Silva Brilhante, José Alberto Barcelos Morais Barbot e Jorge Fernandes.
- C. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- D. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma foi efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

Coordenação executiva

A coordenação executiva da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida.

Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas de Orientação Clínica emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Henrique Luz Rodrigues.

Siglas/Acrónimos

| Sigla/Acrónimo | Designação |
|----------------|--|
| ADC | Anemia Doença Crónica |
| AF | Anemia Ferropénica |
| AR | Artrite Reumatóide |
| Atc | Anticorpo |
| AVD | Atividades Vida Diária |
| BPM | Baixo Peso Molecular |
| CHr | Concentração Hemoglobina Reticulocitária |
| CMHG | Concentração Média de Hemoglobina Globular |
| CTFF | Capacidade Total Fixação Ferro |
| E.V. | Endovenoso |
| FCE | Fator Crescimento Eritropoiético |
| Fe | Ferro |
| Hb | Hemoglobina |
| HGM | Hemoglobina Globular Média |
| HP | Helicobacter Pylori |



| | |
|---------|--|
| Htc | Hematócrito |
| IRC | Insuficiência Renal Crónica |
| IRIDA | <i>Iron-refractory iron deficiency anaemia</i> |
| LED | Lupus Eritmatoso Disseminado |
| PCR | Proteína C Reativa |
| PCT | Porfíria Cutânea Tarda |
| PEL | Protoporfirina Eritrocitária Livre |
| RCM | Resumo das Características do Medicamento |
| RDW | <i>Red Cell Distribution</i> (Dispersão volumes) |
| RST | Recetor Solúvel Transferrina |
| SRE | Sistema Retículo Endotelial |
| ST | Saturação Transferrina |
| TMPRSS6 | Transmembraneprotease, serine 6 |
| VGM | Volume Globular Médio |

Referências Bibliográficas

1. Andrew. Goddard et al. *Guidelines for the management of iron deficiency anaemia*. Gut 2011; 60: 1309-1316.
2. S. Pavord, B. Myers, S. Allard, et al. *UK guidelines on the management of deficiency in pregnancy 2011*. Disponível em http://www.bcshguidelines.com/documents/UK_Guidelines_iron_deficiency_in_pregnancy.pdf
3. S. R. Leal-Noval, M. Muñoz, M. Asuero et al. *Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento de Sevilla*. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 2013; 60 (5): 263-2
4. NCCN guidelines version 2.2014. *Cancer-and chemotherapy-Induced Anaemia*. Disponível em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp
5. David H. Henry. *Parenteral Iron Therapy in Cancer-Associated Anemia*. Hematology 2010; 351-356
6. Christian Breymann et al. *Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy and postpartum*. Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine 2012; 135-142.
7. Stefan D. Ankel et al. *Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency*. N Engl J Med 2009; 361: 2436-48.
8. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease*. Volume 2 (4), August (2) 2012.
9. G. Perewusnyk et al. *Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex*. British Journal of Nutrition (2002); 88, 3-10.
10. Barbara J. Bryan, Yu Ying Yau, Sarah M. Arceo et al. *Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome*. Transfusion 2013; 53:1637-1644.



11. Angel F. Remacha. *Laboratory diagnosis of iron deficiency. Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2012; Vol 12: 95-102.
12. Rodolfo D. Cançado et al. *Iron replacement options: oral and intravenous formulations. Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2012; Vol 12: 103-114.
13. Gray J, editor. *Therapeutic Choices* 5th edition. Toronto: Canadian Pharmacists Association, 2007; p. 1114-1130
14. Mansvelt EPG. *Iron deficiency (ID) and iron deficiency anemia (IDA)*. *PNT*.2009; 13(1): 29-30.
15. Fernando Gomollón et al. *Intravenous iron in digestive diseases. Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2012; Vol 12: 122-129.
16. Michael Auerbach and Harold Ballard. *Clinical Use of Intravenous Iron: Administration, Efficacy, and Safety*. *Hematology* 2010; 338-347.
17. Weiss G. *Iron and immunity: a double-edged sword*. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(Suppl. 1): 70-8.
18. Silverstein SB. *Intravenous Iron Therapy: A summary of treatment options and review of guidelines*. *J Pharm Pract*.2008; 21: 431-443.
19. Chandler G Harchowal J MacDougall IC. *Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose*. *Am J Kidney Dis*. 2001,38.988-991.
20. Guenter Weiss, M.D., and Lawrence T. Goodnough, M.D. *Anemia of Chronic Disease*. *N Engl J Med* 2005; 352:1011-23
21. M. Hedenus. *The role of iron supplementation during epoietin treatment for cancer-related anemia*. *Med Oncol* 2009; 26(1):105-15.
22. Milman N. *Orallron Prophylaxis in Pregnancy: not too little and not to much*. *Journal of Pregnancy*.Vol 2012,Article N° 514345
23. Milman N. *Prepartum anaemia: prevention and treatment*. *AnnHematol* 2008; 87(12):949-59.
24. Drakus SG, Anastasiou-Nana MI, Malliaras KG, Nanas JN. *Anemia in Chronic Heart Failure*. *Congest Heart Fail* 2009, 15:87-92.
25. Pereira R.Nunez-Gill. *Anaemia in heart failure: intravenous iron therapy*. *E-journal of the ESC Council of Cardiology Practice*. Volume 10 n°16, 19 jan 2012.
26. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. *Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and non-anemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency* FEERIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:103-12.
27. Chang CH, Chang CC, Chiang SS. *Reduction in erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation in iron replete hemodialysis patients*. *Cli Nephrol* 2002;57: 136-141.
28. Besarab A, Amin N, Ahsan M et al. *Optimization of epoietin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients*. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 530-538.



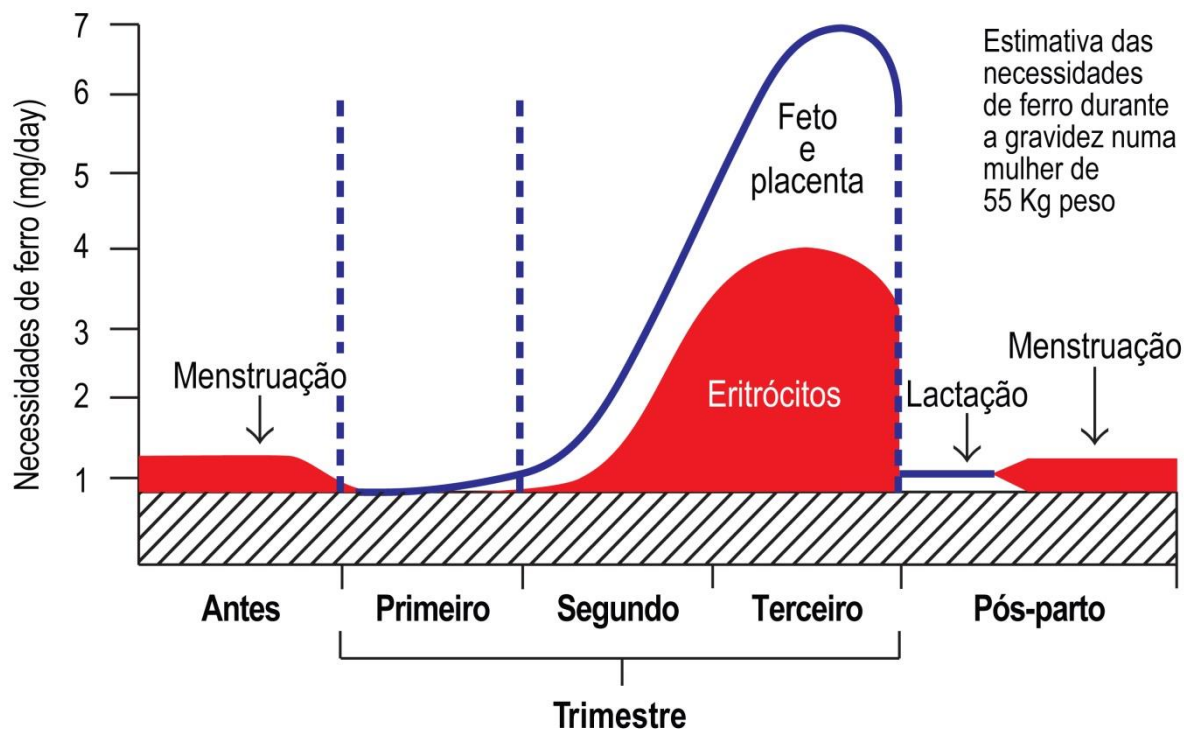
29. Buldacci L. *Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation.* J Am Geriatr Soc. 2003; 51 (Suppl). S2-S9
30. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M et al. *Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians.* Am J Med 2005; 118; 1142-1147.
31. T. Goodnough et al. *Clinical Care Pathway for Evaluation of Anemia Prior to Elective Surgery.* Anaesth. Analg. 2005; 101:1858-1861.
32. Elvira Bisbe. *Role of iron replacement in the management of preoperative anemia.* Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine 2012; Vol 12:150-156.
33. L. T. Goodnough et al. *Detection evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines.* British Journal of Anaesthesia 2011; 106 (1): 13-22.
34. BCGuidelines.ca. Iron Deficiency – *Investigation and Management*, June 2010.33 Disponível em www.bcguidelines.ca/guidelines_iron_deficiency.html
35. INFARMED. Adaptação de fórmulas de ferro do Infomed. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>.
36. Saint-Rayn S Pasricha et al. *Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update.* MJA vol (193), 9 November 2010
37. Peter R. Dallman, Ray Yip, Frank A. Osky. *Iron deficiency and related nutritional anemias.* In: Nathan and Osky-Hematology of infancy and childhood-4th Ed. 1993.



ANEXOS

Anexo I – Gráfico

Gráfico 1 - Necessidades de Ferro na gravidez e lactação



Adaptado de Milman N. *Orallron Prophylaxis in Pregnancy: not too little and not to much*. Journal of Pregnancy. Vol 2012, Article N° 514345²² <http://www.hindawi.com/journals/jp/2012/514345/>

Anexo II - Quadros e Figura

Quadro 1. Causas de deficiência de ferro e de anemia ferropénica

| Aumento necessidades | Diminuição do aporte |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Crescimento • Menstruação • Gravidez/lactação/multiparidade | <ul style="list-style-type: none"> • Dieta vegetariana • Dieta inapropriada • Alcoolismo • Idosos |
| Aumento perdas | Diminuição absorção |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ginecológicas • Hemorragia gastrointestinal (GI) • Pós- cirurgia sangrativa • Hematúria • Parasitas intestinais • Hemólise intravascular: hemoglobinúria paroxística noturna • Dádiva regular de sangue • Exercício físico violento | <ul style="list-style-type: none"> • Dieta (taninos, fitatos, cálcio do leite, chá, café, bebidas gaseificadas) • Patologia GI: gastrite crónica, linfoma gástrico, doença celíaca, doença de Crohn, <i>Helicobacter Pylori</i>. • Medicação anti-acidez gástrica • Gastrectomia/<i>by-pass</i> intestinal • Inibidores bomba protões |

Fonte: adaptação BCGuidelines.ca. Iron Deficiency – *Investigation and Management*, June 2010.³⁴
Disponível em www.bcguidelines.ca/guidelines_iron_deficiency.html

Quadro 2a- Fórmulas Ferro oral

| Substância ativa | Fórmula Farmacêutica | Dosagem | Posologia |
|--|-----------------------------------|----------------|------------------|
| Gluconato Ferroso | Comprimidos efervescentes | 695 mg | Ver RCM |
| Gluconato Ferroso | Solução oral | 300mg/10ml | Ver RCM |
| Sulfato Ferroso | Comprimidos libertação prolongada | 329.7mg | Ver RCM |
| Sulfato Ferroso | Comprimidos libertação prolongada | 256.3mg | Ver RCM |
| Complexo hidróxido férrico polimaltose | Comprimido mastigável | 357mg | Ver RCM |
| Complexo hidróxido férrico polimaltose | Solução oral | 178.6mg/ml | Ver RCM |
| Complexo hidróxido férrico polimaltose | Solução oral | 357mg/5ml | Ver RCM |

Fonte: Adaptação de fórmulas de ferro do Infomed³⁵. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infarmed/pesquisa.php>



Quadro 2b- Principais razões para resposta insuficiente ao ferro oral

Toma inadequada de ferro:

Doente não faz terapêutica
Terapêutica insuficiente

Absorção inadequada:

Consumo concomitante de inibidores de absorção do ferro (chá, cálcio, antiácidos, taninos, etc).
Síndrome inflamatório com deficiência funcional de ferro
Doença mucosa intestinal
Secreção ácida diminuída (ex: bomba inibidores protões)
By-pass gastro intestinal

Perdas hemáticas ocultas

Causas insuficiência medular:

Infeção, inflamação, neoplasia, falência renal
Deficiência de vitamina B12e/ou folatos concomitantes
Doença medular primária ou supressão medular

Diagnóstico incorreto ou anemia com múltiplas causas:

Anemia doença crónica ou da insuficiência renal
Hemoglobinopatias
Outras causas (hemólise, síndromes mielodisplásicos, anemias congénitas, doenças endócrinas)

Fonte: Adaptação Saint-Rayn S Pasricha et al. *Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical up-date*. MJA Vol (193), 9 November 2010³⁶

Quadro 3a- Fórmulas Ferro E.V.

| | Dose Max. | Tempo administração | Diluição | Dose teste | Reavaliação |
|---------------------------------|--------------------|--|--|------------|---------------------|
| Óxido férrico sacarosado (E.V.) | 7mg/Kg ≤ 500mg | 100mg: 15´ 200mg: 30´ 300mg: 1h30´ 400mg: 2h30´ 500mg: 3h30´ | 100mg/100cc | Não | 1 semana |
| Carboximaltose férrica (E.V.) | 20mg/Kg ≤1000mg | ≥200-500mg: 6´ ≥500-1000mg: 15´ | <200mg:50cc 200-500mg:100cc >500mg: 250cc | Não | 2-3 semanas ↑PCR |
| Ferro III Isomaltosido (E.V.) | 20mg/Kg | <10mg/Kg:30´ 11-20 mg/Kg:60´ | 100-500cc | Não | 4 semanas |
| Ferro Dextrano BPM (E.V.,I.M.) | 20mg/Kg | 4-6horas | 500cc | Não | - |

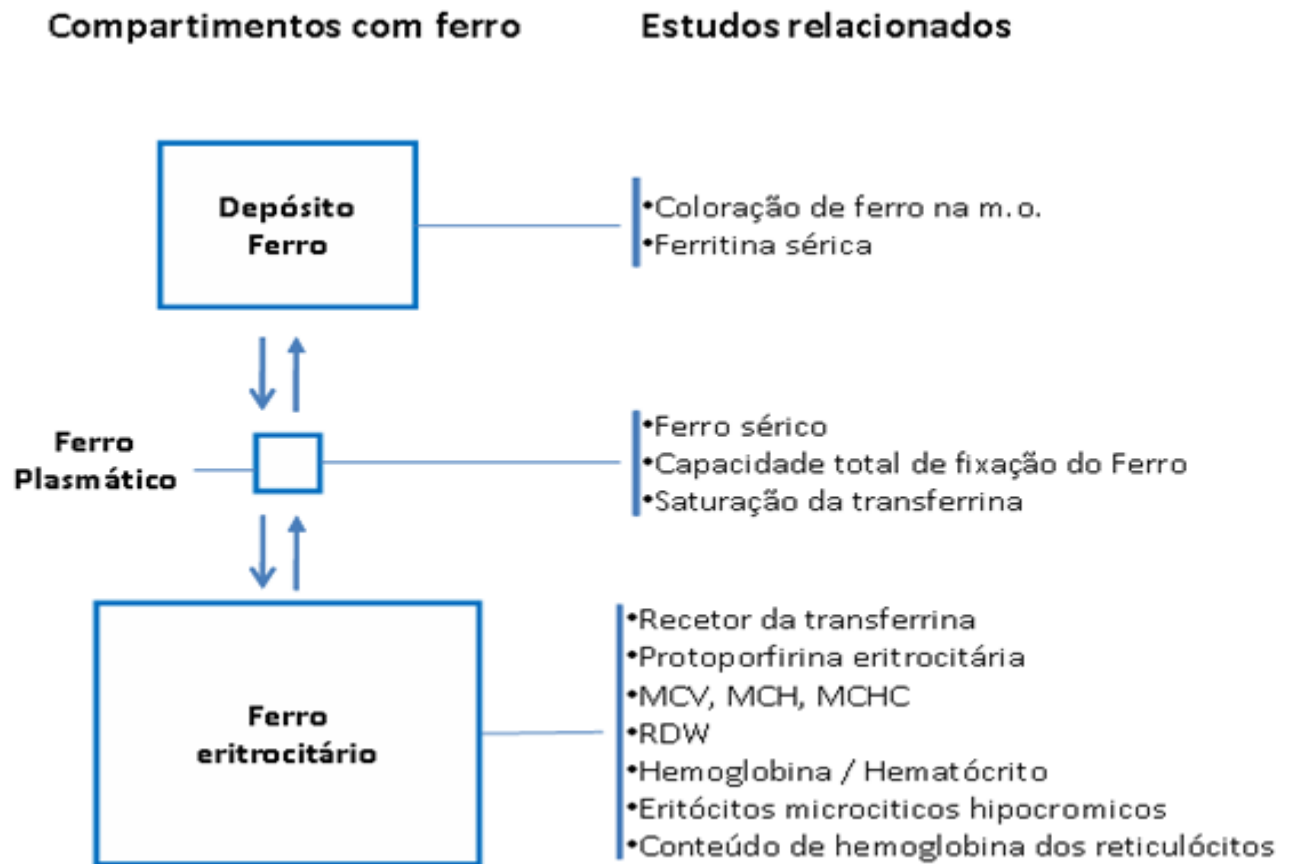
Fonte: Adaptação de fórmulas do Infomed. Disponível <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>

Quadro 3b - Indicações para ferro E.V. em doentes com anemia por deficiência de ferro

| |
|--|
| <p>Ferro E.V. deve ser considerado em doentes com anemia por deficiência de ferro confirmada e com uma ou mais das seguintes condições:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demonstração de intolerância ou falta eficácia ao ferro oral comprovadas • Gravidez após 1º trimestre e pós-parto • Má absorção intestinal • Perdas hemáticas excedendo o aporte oral de ferro • Necessidade de rápida normalização das reservas de ferro com vista à otimização da resposta eritrocitária • Insuficiência renal crónica com ou sem, tratamento com ESA. • Anemia secundária à quimioterapia sob tratamento com ESA |
|--|

Fonte: Adaptação de Saint-Rayn S Pasricha et al. *Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update*. MJA vol (193), 9 November 2010.

Figura I - Compartimentos do ferro



Fonte: Peter R. Dallman, Ray Yip, Frank A. Oskey. *Iron deficiency and related nutritional anemias*. In: Nathan and Oskey-Hematology of infancy and childhood-4th Ed.1993.³⁷

Quadro 4- Diagnóstico diferencial de AF, ADC ou AF+ADC

| | AF | ADC | AF+ADC |
|--------------|-----------|------------|---------------|
| Ferro sérico | ↓ | ↓ | ↓ |
| CTFF | ↑ | ↓ou normal | ↓ |
| ST | ↓ | ↓ | ↓ |
| Ferritina | ↓ | Normal ou↑ | ↑, Normal ou↓ |
| RST | ↑ | Normal | Normal ou ↑ |
| PCR | Normal | ↑ | ↑ |

Fonte: Angel F. Remacha. *Laboratory diagnosis of iron deficiency*. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2012; Vol 12: 95-102¹¹