

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Anemia Ferropénica**  
**Abordagens terapêuticas convencionais e inovadoras**

**Beatriz Pitas Ribeiro**

Monografia orientada pela Professora Doutora Isabel Cristina Gomes Falcão de Bettencourt Moreira da Silva, Professora Auxiliar.

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2025**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Anemia Ferropénica**  
**Abordagens terapêuticas convencionais e inovadoras**

**Beatriz Pitas Ribeiro**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à  
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Isabel Cristina Gomes Falcão de  
Bettencourt Moreira da Silva, Professora Auxiliar.

**2025**

# Agradecimentos

A conclusão desta monografia representa não apenas o encerramento de um ciclo académico, mas também o culminar de um percurso marcado por desafios, dedicação, esforço e, acima de tudo, pelo apoio das pessoas que sempre estiveram ao meu lado.

Agradeço, em primeiro lugar, à minha família, pelo amor, paciência e força em todos os momentos. Aos meus pais, por serem o meu alicerce, por nunca deixarem que eu desistisse e por acreditarem em mim mesmo nos dias em que me faltava a confiança. Aos meus irmãos, pelo carinho, pelas palavras de encorajamento e pela presença constante. Um agradecimento especial à minha irmã, por me ajudar a não sentir tão longe de casa durante os quatro anos e meio em Lisboa.

Ao meu namorado, pela paciência, compreensão e carinho, mesmo nos períodos em que tive pouco tempo para ele, e por ter tornado mais suportáveis estes últimos anos longe de casa e cheios de desafios. Obrigada por estares sempre ao meu lado, por me incentivares a acreditar em mim e por celebrares cada conquista comigo.

Aos meus amigos, que foram âncora e refúgio em tempos de cansaço, ansiedade e dúvidas. Obrigada pelas palavras de motivação, pelas pausas necessárias, pelas conversas e por me lembrarem, tantas vezes, que eu era capaz.

À minha orientadora, Isabel Silva, agradeço profundamente a orientação rigorosa, a disponibilidade e os valiosos conselhos ao longo de todo o processo. A sua atenção ao detalhe foi fundamental para a concretização deste trabalho.

A todos os docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, que contribuíram, direta ou indiretamente, para a minha formação académica, agradeço todo o conhecimento transmitido e o incentivo ao pensamento crítico, que contribuíram de forma determinante para a minha formação.

Agradeço, também, a toda a equipa da Farmácia Roda, pela forma acolhedora como me receberam e pela confiança que sempre depositaram em mim, ao longo dos seis meses de estágio curricular. A vossa partilha de conhecimento e apoio constante foram essenciais para o meu desenvolvimento profissional. Obrigada por me motivarem a concluir esta monografia com empenho e rapidez, sempre a lembrar-me de que estavam à minha espera.

A todos vocês, que me ajudaram a chegar até aqui, o meu mais sincero obrigada.

## **Declaração**

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

# Resumo

A anemia ferropénica é a forma mais comum de anemia e constitui um dos principais problemas de saúde pública a nível mundial, afetando especialmente crianças, mulheres em idade fértil, grávidas, idosos e pessoas com doenças crónicas. Caracteriza-se pela redução da concentração de hemoglobina e pela presença de eritrócitos microcíticos e hipocrómicos, resultando de uma deficiência de ferro, elemento essencial para a síntese da hemoglobina, comprometendo assim o transporte de oxigénio, com consequências relevantes para o organismo. A sua etiologia é multifatorial, incluindo perdas sanguíneas crónicas, ingestão inadequada de ferro, má absorção intestinal e aumento das necessidades fisiológicas. A anemia ferropénica pode desenvolver-se progressivamente a partir de um estado de ferropénia isolada, o que torna o diagnóstico precoce essencial para prevenir complicações clínicas. O diagnóstico baseia-se na integração de dados clínicos e parâmetros laboratoriais, como a ferritina sérica, a saturação da transferrina e os índices eritrocitários. Em casos mais complexos, sobretudo em contextos inflamatórios, biomarcadores emergentes como a hepcidina, o recetor solúvel da transferrina e o conteúdo de hemoglobina nos reticulócitos oferecem maior precisão diagnóstica.

O tratamento da anemia ferropénica inclui abordagens convencionais, como a suplementação oral e intravenosa de ferro, bem como transfusões sanguíneas em situações graves. Contudo, limitações relacionadas com a eficácia, adesão à terapêutica e efeitos adversos têm incentivado o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras. Estas incluem a modulação da hepcidina e das vias que regulam o metabolismo do ferro, inibidores da prolil-hidroxilase, regulação epigenética, uso de probióticos, lactoferrina e suplementos com ferro microencapsulado. A investigação nestas áreas tem mostrado resultados promissores, sobretudo em doentes com patologias crónicas ou intolerância ao ferro convencional.

Esta monografia apresenta uma revisão abrangente da anemia ferropénica, abordando os aspetos fisiopatológicos, epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. O objetivo é contribuir para uma maior compreensão desta condição e destacar a importância de estratégias diagnósticas e terapêuticas individualizadas, baseadas na evidência científica mais atual, com vista à melhoria da qualidade de vida dos doentes. Adicionalmente, são exploradas estratégias de prevenção e intervenção populacional, com destaque para a fortificação alimentar, a suplementação dirigida e o papel dos farmacêuticos na promoção da saúde.

**Palavras-chave:** Anemia ferropénica, hepcidina, estratégias terapêuticas.

# Abstract

Iron deficiency anemia is the most common type of anemia and represents one of the main public health problems worldwide, especially affecting children, women of reproductive age, pregnant women, the elderly, and individuals with chronic diseases. It is characterized by a reduction in hemoglobin concentration and the presence of microcytic and hypochromic red blood cells. This condition results from a deficiency in iron, an essential element for hemoglobin synthesis, thereby compromising oxygen transport and causing significant physiological consequences. Its etiology is multifactorial, including chronic blood loss, inadequate dietary iron intake, intestinal malabsorption, and increased physiological requirements. Iron deficiency anemia can develop progressively from an isolated state of iron deficiency, making early diagnosis crucial to prevent clinical complications. Diagnosis is based on the integration of clinical data and laboratory parameters, such as serum ferritin, transferrin saturation, and erythrocyte indices. In more complex cases, particularly in inflammatory conditions, emerging biomarkers such as hepcidin, soluble transferrin receptor, and reticulocyte hemoglobin content provide greater diagnostic accuracy.

The treatment of iron deficiency anemia includes conventional approaches such as oral and intravenous iron supplementation, as well as blood transfusions in severe situations. However, limitations related to therapeutic efficacy, treatment adherence, and adverse effects have led to the development of innovative therapeutic approaches. These include hepcidin modulation and the targeting of pathways that regulate iron metabolism, prolyl hydroxylase inhibitors, epigenetic regulation, and the use of probiotics, lactoferrin, and microencapsulated iron supplements. Research in these areas has shown promising results, particularly in patients with chronic diseases or intolerance to conventional iron therapies.

This monograph presents a comprehensive review of iron deficiency anemia, addressing its pathophysiological, epidemiological, diagnostic, and therapeutic aspects. The objective is to contribute to a better understanding of this condition and to highlight the importance of individualized diagnostic and therapeutic strategies, based on the most current scientific evidence, aimed at improving patients' quality of life. Additionally, preventive and population-level intervention strategies are explored, with emphasis on food fortification, targeted supplementation, and the role of pharmacists in health promotion.

**Keywords:** Iron deficiency anemia; hepcidin; therapeutic strategies.

# Abreviaturas

AF – Anemia ferropénica

BMP – Proteína morfogenética óssea (*Bone morphogenetic protein*)

CHr – Conteúdo de hemoglobina nos reticulócitos

DcytB – Citocromo b duodenal redutase

DMT1 – Transportador de metal divalente 1

EPO – Eritropoietina

ESA – Agentes estimuladores da eritropoiese (*Erythropoiesis-stimulating agents*)

Fe<sup>2+</sup> – Ferro ferroso

Fe<sup>3+</sup> – Ferro férrico

FGF-23 – Fator de crescimento de fibroblastos 23 (*Fibroblast growth factor 23*)

fL – Fentolitros

FLVCR – Recetor do subgrupo C do vírus da leucemia felina (*Feline leukemia virus subgroup C receptor*)

Hb – Hemoglobina

HCP1 – Proteína transportadora de heme 1 (*Heme carrier protein 1*)

HGM – Hemoglobina globular média

HIF – Fator induzido por hipóxia (*Hypoxia-inducible factors*)

HIF-PHIs – Inibidores da prolil-hidroxilase do fator induzível por hipóxia (*Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors*)

HJV – Hemojuvelina

Ht – Hematócrito

IL-6 – Interleucina-6 (*Interleukin 6*)

IREs – Elementos de resposta ao ferro (*Iron-responsive elements*)

IRIDA – Anemia ferropénica refratária ao ferro oral (*Iron-refractory iron deficiency anemia*)

IRPs – Proteínas reguladoras de ferro (*Iron regulatory proteins*)

JAK – Quinase janus (*Janus kinase*)

L – Litro

mL – Mililitros

miRNAs – microRNAs

mRNA – RNA mensageiro (*messenger RNA*)

ng - Nanograma

OMS – Organização mundial de saúde

pg - Picograma

RBC – Contagem de glóbulos vermelhos (*Red blood cell count*)

RDW – Dispersão do volume eritocitário (*Red cell distribution width*)

SMAD – *Mothers against decapentaplegic homolog*

STAT – Transdutor e ativador de sinal da transcrição (*Signal transducer and activator of transcription*)

sTfR – Recetor solúvel da transferrina (*Soluble transferrin receptor*)

TfR1 – Recetor de transferrina 1 (*Transferrin receptor 1*)

TIBC – Capacidade total de ligação do ferro (*Total iron binding capacity*)

TSAT – Saturação da transferrina (*Transferrin saturation*)

VGM – Volume globular médio

2,3-BPG – 2,3-bifosfoglicerato

μmol – Micromole

## Índice:

1	Introdução.....	8
1.1	Anemia ferropénica e a sua importância como problema de saúde pública .....	9
1.2	Objetivos da monografia e relevância científica .....	11
1.3	Materiais e métodos .....	11
2	Fisiopatologia da Anemia Ferropénica .....	12
2.1	Hemoglobina .....	12
2.2	Ferro .....	15
2.3	Metabolismo do ferro e a sua regulação.....	17
2.4	Principais etiologias .....	19
2.4.1	Perda de ferro .....	19
2.4.2	Ingestão inadequada .....	20
2.4.3	Absorção comprometida .....	20
2.4.4	Aumento das necessidades fisiológicas.....	21
3	Epidemiologia da Anemia Ferropénica.....	22
3.1	Prevalência global e em Portugal .....	22
3.2	Grupos de risco e fatores de predisposição .....	24
3.2.1	Mulheres em idade fértil .....	24
3.2.2	Grávidas .....	24
3.2.3	Lactentes e crianças pequenas.....	24
3.2.4	Adolescentes.....	25
3.2.5	Idosos .....	25
3.2.6	Indivíduos com doenças crónicas.....	25
3.2.7	Pessoas em contextos de vulnerabilidade.....	25
4	Diagnóstico.....	27
4.1	Manifestações clínicas.....	27
4.2	Diagnóstico laboratorial .....	29
4.2.1	Índices eritrocitários .....	29
4.2.2	Parâmetros bioquímicos .....	30
4.2.3	Marcadores emergentes.....	31
4.3	Diagnóstico diferencial .....	32
5	Terapêutica .....	35
5.1	Terapêutica Convencional.....	35
5.1.1	Ferro oral .....	35
5.1.2	Ferro intravenoso.....	44
5.1.3	Transfusão de sangue .....	48
5.2	Terapêutica Inovadora.....	49
5.2.1	Moduladores da Hepsidina e Vias associadas.....	49
5.2.1.1	Inibição da hepcidina .....	50
5.2.1.2	Inibição das vias reguladoras da expressão da hepcidina .....	51
5.2.1.3	Modulação nutricional da hepcidina .....	52
5.2.2	Inibidores da prolil-hidroxilase .....	52
5.2.3	Regulação Epigenética .....	53
5.2.4	Redes metálico-polifenólicas .....	53
5.2.5	Probióticos, prebióticos e simbióticos.....	54
5.2.6	Lactoferrina .....	54
5.2.7	Suplementos com ferro microencapsulado .....	55
6	Prevenção e estratégias de intervenção .....	56
6.1	Prevenção Primária: Alimentação e Educação para a Saúde .....	56
6.2	Fortificação de Alimentos e Suplementação Profilática .....	56

6.3	Diagnóstico Precoce e Intervenção nos Cuidados de Saúde Primários .....	58
6.4	Papel dos Farmacêuticos na Prevenção e Acompanhamento.....	59
6.5	Abordagem Multissetorial.....	59
6.6	Barreiras e Desafios à Prevenção Efetiva .....	59
7	Conclusões e perspetivas futuras.....	61
	Referências Bibliográficas .....	63

### **Índice de Figuras:**

Figura 1 - Causas de anemia .....	8
Figura 2 - Estrutura quaternária da hemoglobina e estrutura química do grupo heme .....	13
Figura 3 - As duas vias diferentes de absorção do ferro .....	16
Figura 4 - Vias de distribuição do ferro. A hepcidina degrada a ferroportina, impedindo, assim, a exportação de ferro dos enterócitos e macrófagos circulantes .....	17
Figura 5 – Via de absorção dos sais ferrosos .....	36
Figura 6 - Vias de absorção de nanopartículas e quelantes lipofílicos de ferro .....	39
Figura 7 - Vias de absorção dos complexos/quelatos de ferro com aminoácidos.....	41
Figura 8 - Via de absorção do complexo polissacarídeo férrico .....	42
Figura 9 - Via de absorção do polipeptídeo de ferro heme .....	43
Figura 10 - Mecanismo fisiopatológico da hipofosfatemia induzida por ferro intravenoso, com destaque para o papel do FGF-23.....	45
Figura 11 – Intervenções terapêuticas na modulação da hepcidina .....	50

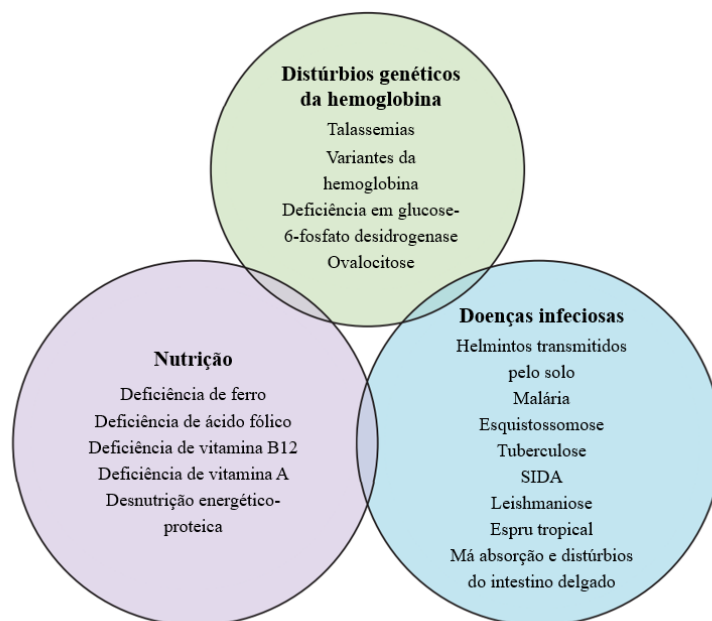
### **Índice de Tabelas:**

Tabela 1 - Valores de referência da concentração de hemoglobina, por grupo populacional..	14
Tabela 2 - Recomendações da OMS para prevenção e controlo da deficiência de ferro e da anemia ferropénica por suplementação oral.....	57
Tabela 3 - Grupos prioritários para rastreio de deficiência de ferro segundo a Associação Europeia de Hematologia (2024) .....	58

# 1 Introdução

A anemia é uma condição clínica em que ocorre uma redução da concentração de hemoglobina (Hb) circulante e funcional por unidade de volume de sangue do indivíduo, relativamente aos valores normais para a sua idade, género e altitude do local onde vive. Pode também verificar-se uma diminuição do número de eritrócitos ou do seu volume relativo, comprometendo a capacidade de transporte do oxigénio para os diversos tecidos do corpo (1,2). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2019, cerca de um quarto da população mundial - cerca de 1,8 mil milhões de pessoas - apresentava anemia, com maior prevalência em países de baixo e médio rendimento (3).

A anemia é uma condição multifatorial, podendo ser causada por distúrbios genéticos da Hb, carências nutricionais e doenças infecciosas (Figura 1) (4).



**Figura 1 - Causas de anemia. Adaptado de (4).**

Existem diversos tipos de anemias que podem ser classificadas com base na morfologia dos eritrócitos ou de acordo com a sua etiologia, baseando-se numa classificação fisiopatológica (5). As anemias podem ainda ser classificadas de acordo com a cinética da eritropoiese (6).

De entre os vários tipos de anemia destaca-se, pela sua maior prevalência, a anemia ferropénica (AF), tema desta monografia, a qual resulta da deficiência de ferro, com consequente produção de eritrócitos microcíticos e hipocrómicos (7). A anemia da doença crónica surge no decurso de processos inflamatórios prolongados, de doenças autoimunes, neoplasias e infeções crónicas,

e instala-se devido à sequestração do ferro nos macrófagos da medula óssea e no sistema reticuloendotelial, não permitindo que este seja usado para a eritropoiese na medula óssea (8,9). Temos, também, a anemia sideroblástica, hereditária ou adquirida, que ocorre devido a um defeito na incorporação do ferro mitocondrial na síntese do heme, com consequente acumulação de ferro nas mitocôndrias dos precursores eritroides, resultando na singular formação de sideroblastos em anel e no aparecimento de eritrócitos microcíticos e hipocrômicos no sangue periférico (10). As anemias macrocíticas são caracterizadas pela presença de eritrócitos com um tamanho superior ao normal. No grupo das anemias macrocíticas podemos distinguir as megaloblásticas e as não-megaloblásticas, sendo que as primeiras podem resultar de deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, já as não-megaloblásticas podem ter uma etiologia mais vasta, como doenças hepáticas, alcoolismo crônico, hipotireoidismo e entre outras (11). No caso das anemias hemolíticas, há destruição prematura dos eritrócitos, resultando numa redução do seu tempo de vida e podem ser hereditárias ou adquiridas. As anemias hemolíticas hereditárias resultam de alterações genéticas que afetam a membrana eritrocitária, as enzimas dos eritrócitos ou a estrutura da Hb, são exemplos a esferocitose e a anemia falciforme. As anemias hemolíticas adquiridas ocorrem devido a fatores extrínsecos que levam à destruição dos eritrócitos, como acontece nas anemias autoimunes em que o sistema imunitário produz anticorpos contra os próprios eritrócitos, conduzindo a uma destruição precoce. Outros fatores extrínsecos como alguns fármacos, infecções ou transfusões sanguíneas podem, também, despoletar a ocorrência de anemia hemolítica adquirida (12).

Entre todas estas formas de anemia, a AF destaca-se como a mais prevalente, sendo responsável por mais de metade dos casos de anemia em todo o mundo. Além disso, é uma das causas evitáveis de morbidade e mortalidade, especialmente em populações mais vulneráveis (13,14). Deste modo, torna-se essencial uma abordagem eficaz para o seu diagnóstico precoce, tratamento e prevenção.

## **1.1 Anemia ferropénica e a sua importância como problema de saúde pública**

A AF ocorre devido à deficiência de ferro, um nutriente essencial para a produção de Hb e consequente transporte de oxigénio. Para além desta função indispensável, o ferro é também um cofator essencial em múltiplos processos celulares, incluindo a síntese de DNA, atividade enzimática e produção de energia mitocondrial (15,16).

A deficiência de ferro pode existir sem a presença de anemia, uma condição conhecida como ferropénia. Esta caracteriza-se pela redução das reservas de ferro no organismo, evidenciada por baixos níveis de ferritina sérica, mas sem uma diminuição significativa da Hb. Caso a deficiência de ferro persista sem reposição adequada, pode evoluir para AF, caracterizada pela diminuição da produção de eritrócitos e do seu tamanho, assim como de níveis reduzidos de Hb. Deste modo, a AF é uma condição mais avançada que está associada a uma redução do hematócrito (Ht) e à presença de eritrócitos microcíticos e hipocrómicos, devido ao comprometimento da eritropoiese. Portanto, toda a AF é precedida por um estado de ferropénia, mas nem toda a ferropénia resulta em anemia. Esta distinção é essencial, pois a correção precoce da ferropénia pode evitar a progressão para AF e as suas complicações clínicas (9,17).

Sendo esta condição a forma mais comum de anemia, representa um problema de saúde pública global, afetando pessoas de todas as idades, com particular incidência em crianças, mulheres em idade fértil, grávidas, idosos e pessoas com processos inflamatórios crónicos (13,15,17). Afeta tanto países desenvolvidos como em desenvolvimento, mas é mais prevalente em países em desenvolvimento devido a fatores como nutrição inadequada, infeções parasitárias e falta de acesso a cuidados de saúde (4,14,15,18). Já nos países desenvolvidos, a causa da deficiência de ferro está mais relacionada com condições que levam à perda de ferro, como hemorragias gastrointestinais e menstruação, ou à redução da sua absorção intestinal, como na doença celíaca e na infeção por *Helicobacter pylori*, para além de uma ingestão insuficiente de ferro na dieta (9,14,16).

Para além de afetar o bem-estar individual, a AF também interfere no desenvolvimento económico e social dos países (2,4). Em crianças, está associada a défices no desenvolvimento cognitivo e motor, com menor desempenho escolar, pois afeta o pensamento abstrato, o raciocínio matemático, a resolução de problemas e o desenvolvimento da linguagem, e aumento da suscetibilidade a infeções (14,15,17,18). Em adultos, pode levar a fadiga extrema, dificuldades de concentração, alterações no sistema imunitário, intolerância ao esforço físico e menor produtividade laboral (15,17). Nas gestantes, está associada a maior risco de deslocamento da placenta, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, parto prematuro com baixo peso ao nascer e aumento da mortalidade materna e neonatal (14,17). Nos idosos, aumenta o risco de quedas e, conseqüentemente, o número de fraturas, maior risco de hospitalização, declínio cognitivo, redução da qualidade de vida e diminuição do desempenho físico geral. Além disso, idosos com anemia e múltiplas comorbilidades concomitantemente, como doenças crónicas, apresentam um pior prognóstico com baixa qualidade de vida e um risco acrescido de mortalidade (13,17).

Deste modo, dado a elevada prevalência e os inúmeros impactos negativos da AF na saúde pública são necessárias estratégias eficazes de rastreio, diagnóstico e intervenção terapêutica.

## **1.2 Objetivos da monografia e relevância científica**

Esta monografia tem como principal objetivo apresentar uma revisão detalhada sobre as abordagens terapêuticas convencionais e inovadoras da AF. Para além do objetivo principal, também será feita uma análise abrangente da AF, abordando a sua fisiopatologia, epidemiologia, diagnóstico e prevenção.

A relevância científica deste estudo reside na necessidade de atualizar o conhecimento sobre a gestão da AF, pois apesar de ser uma condição evitável e tratável, continua a ser amplamente subdiagnosticada e subtratada (18). Apesar dos avanços na medicina, a taxa de adesão ao tratamento nem sempre é a desejada e a abordagem terapêutica convencional nem sempre é a mais eficaz, especialmente em doentes com patologias associadas (16,17,19). Assim, este trabalho contribuirá para uma melhor compreensão da doença e das novas perspetivas terapêuticas que podem melhorar a qualidade de vida dos doentes. Para além de compreender as novas terapêuticas, é essencial compreender quais as melhores estratégias terapêuticas e quais os desafios associados à sua implementação.

## **1.3 Materiais e métodos**

Para a realização desta monografia, foi efetuada uma revisão da literatura científica, incluindo artigos publicados em revistas indexadas, diretrizes nacionais e internacionais e relatórios epidemiológicos sobre a AF. As principais fontes consultadas incluem diretrizes da OMS sobre o diagnóstico e tratamento da anemia, estudos epidemiológicos como o estudo EMPIRE, que avaliou a prevalência da anemia em Portugal, e publicações científicas recentes sobre fisiopatologia, diagnóstico e novas abordagens terapêuticas.

A seleção das referências teve como critérios a relevância para o tema, a data de publicação, priorizando estudos dos últimos dez anos, e a acessibilidade das fontes em bases de dados científicas como PubMed, UptoDate e ScienceDirect. A análise crítica e abrangente da informação, permite sintetizar as melhores práticas para a prevenção, diagnóstico e tratamento da AF. Com esta metodologia, pretende-se garantir uma visão atualizada e fundamentada sobre a doença, contribuindo para uma abordagem mais eficaz e baseada na evidência científica.

## **2 Fisiopatologia da Anemia Ferropénica**

Como já foi referido, a AF é uma condição resultante da deficiência de ferro, um elemento essencial para a produção de Hb e, conseqüentemente, para o transporte de oxigénio e dióxido de carbono do organismo (6,20).

A eritropoiese é regulada por múltiplos fatores, incluindo a disponibilidade de ferro, a presença de fatores hematopoiéticos e a ação da eritropoietina (EPO), uma hormona produzida pelos rins e pelo fígado fetal em resposta à hipóxia. Em condições normais, os eritrócitos têm uma vida útil de cerca de 120 dias e são continuamente renovados pela medula óssea (21,22). Quando há deficiência de ferro, ocorre uma eritropoiese hipoproliferativa, isto é, a produção de novos eritrócitos torna-se insuficiente. Deste modo, a eritropoiese é funcional mas reduzida, levando à produção de eritrócitos com alterações morfológicas e funcionais, característicos da AF (17,23,24).

O equilíbrio do ferro no organismo humano é mantido por um processo complexo e altamente regulado, que envolve a absorção intestinal, o transporte plasmático, o armazenamento hepático e a reciclagem do ferro pelos macrófagos. Todos estes processos são fundamentais, uma vez que o organismo não possui mecanismos fisiológicos para a excreção ativa de ferro (25,26).

A deficiência de ferro pode resultar de diversos fatores, como a ingestão inadequada, a absorção comprometida, as perdas sanguíneas excessivas ou as necessidades aumentadas de ferro (16,18).

O desenvolvimento da AF ocorre em três fases progressivas. Inicialmente, há uma redução das reservas de ferro, sem impacto imediato na Hb. Na segunda fase, ocorre uma deficiência funcional de ferro, na qual os níveis de ferritina e ferro sérico estão diminuídos, afetando a eritropoiese. Finalmente, a terceira fase corresponde à AF estabelecida, caracterizada por alterações na morfologia dos eritrócitos, baixa concentração de Hb e aumento da captação de ferro pela transferrina (9,17).

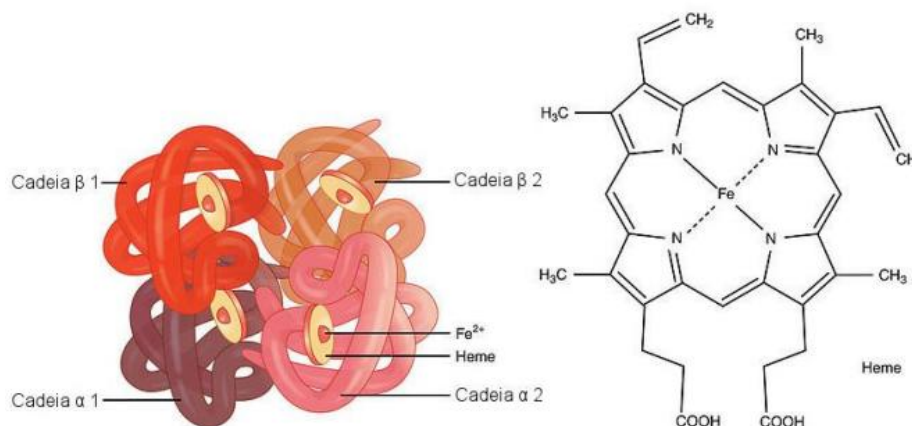
Para compreender os mecanismos subjacentes à fisiopatologia da AF, é essencial explorar a estrutura e função da Hb, a importância do ferro, o seu metabolismo e regulação e as principais causas desta condição.

### **2.1 Hemoglobina**

A Hb é a principal proteína transportadora de oxigénio no organismo, estando presente nos eritrócitos e atuando de forma bidirecional. Ou seja, leva o oxigénio dos pulmões para os tecidos

e facilita o transporte de retorno do dióxido de carbono. No sangue arterial, a Hb tem maior afinidade pelo oxigênio e menor afinidade por dióxido de carbono, enquanto na circulação venosa, estas afinidades estão invertidas, permitindo que o dióxido de carbono seja captado e transportado de volta aos pulmões (27,28).

Esta proteína exibe uma estrutura globular tetramérica, constituída por quatro cadeias polipeptídicas globínicas, organizadas em dois pares idênticos (HbA: duas cadeias alfa e duas beta), e cada uma dessas cadeias está associada a um grupo prostético heme, que contém um átomo de ferro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), permitindo a ligação e o transporte reversível do oxigênio (Figura 2). O ferro deve estar na forma  $\text{Fe}^{2+}$  para permitir a fixação e liberação do oxigênio, enquanto a sua conversão para ferro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) resulta na inativação da Hb. O grupo prostético heme é um complexo orgânico constituído por uma molécula de protoporfirina IX associada a um átomo de ferro. A biossíntese do heme ocorre dentro das mitocôndrias das células eritroides, sendo regulada por um conjunto de enzimas, destacando-se a ALA-sintase, cuja atividade depende da disponibilidade de ferro. Qualquer deficiência na produção do heme compromete a síntese da Hb, resultando na produção de eritrócitos microcíticos e hipocrômicos (27,29,30).



**Figura 2 - Estrutura quaternária da hemoglobina e estrutura química do grupo heme. Adaptado de (22).**

A Hb pode ser encontrada em diferentes formas fisiológicas ao longo da vida, como a HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ), predominante no adulto, e a HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ), predominante na fase fetal e com maior afinidade com oxigênio para garantir a oxigenação adequada do feto (23,28).

A ligação ao oxigênio ocorre de forma cooperativa, ou seja, a primeira molécula de oxigênio que se liga ao grupo heme facilita a ligação das seguintes, aumentando a sua afinidade. Essa propriedade otimiza a captação de oxigênio nos pulmões e a liberação nos tecidos (28).

A síntese da Hb ocorre predominantemente nos eritroblastos da medula óssea, durante a maturação dos eritrócitos, e depende da ação da EPO, da disponibilidade de ferro e da síntese

adequada das cadeias globínicas. Em resposta à anemia ou hipóxia, os níveis de EPO aumentam para compensar a deficiência de oxigenação (17,25,28).

O processo de transporte de oxigênio é regulado por mecanismos fisiológicos que garantem a liberação de oxigênio nos tecidos conforme as necessidades metabólicas. O Efeito Bohr descreve a influência do pH e da concentração de CO<sub>2</sub> na afinidade da Hb pelo oxigênio. Em tecidos periféricos, o aumento do CO<sub>2</sub> e a consequente acidificação sanguínea promovem a dissociação do oxigênio da Hb, facilitando a sua liberação nos tecidos. Nos pulmões, onde a concentração de CO<sub>2</sub> é mais baixa e o pH é mais elevado, ocorre o fenômeno inverso, favorecendo a captação de oxigênio pela Hb. Além disso, em condições de hipóxia, o aumento da concentração de 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG) nos eritrócitos modula a afinidade da Hb pelo oxigênio, reduzindo-a, o que permite um melhor fornecimento de oxigênio aos tecidos (27,28,28,31).

Os valores de referência da Hb variam conforme a idade, sexo e estado fisiológico (31). Na Tabela 1 apresentam-se os valores de referência para a concentração de Hb, de acordo com a OMS.

**Tabela 1 - Valores de referência da concentração de hemoglobina, por grupo populacional. Adaptado de (32).**

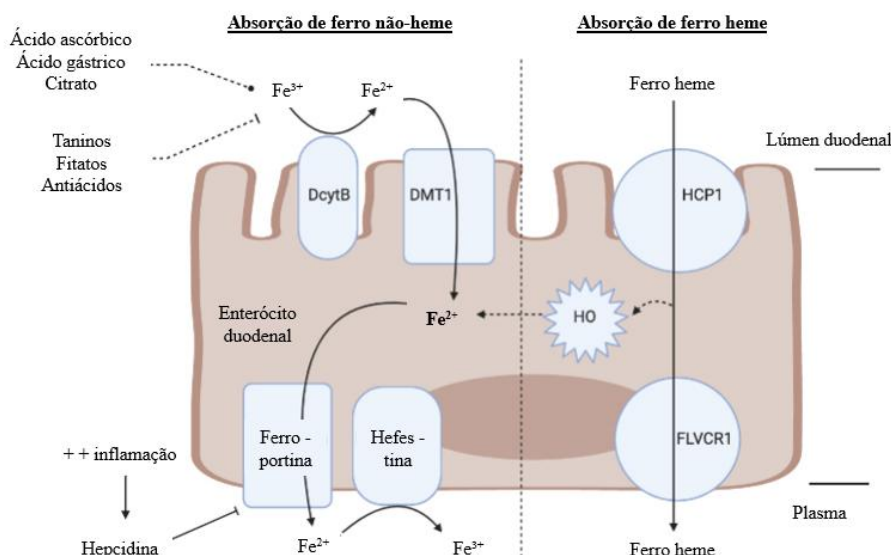
<b>População</b>	<b>Concentração de Hb (g/dl)</b>
Crianças (6-23 meses)	≥ 10,5
Crianças (24-59 meses)	≥ 11,0
Crianças (5-11 anos)	≥ 11,5
Rapazes (12-14 anos)	≥ 12,0
Raparigas (12-14 anos) não grávidas	≥ 12,0
Homens (>15 anos)	≥ 13,0
Mulheres (>15 anos) não grávidas	≥ 12,0
Grávidas (1º trimestre)	≥ 11,0
Grávidas (2º trimestre)	≥ 10,5
Grávidas (3º trimestre)	≥ 11,0

## 2.2 Ferro

O ferro é um elemento essencial para diversas funções biológicas, desempenhando um papel fundamental na síntese de Hb, mioglobina, DNA, na função mitocondrial e na produção e atividade de várias enzimas envolvidas no metabolismo celular. No organismo humano, o ferro encontra-se distribuído de forma precisa e altamente regulada para garantir que esteja disponível para os processos fisiológicos necessários, sem causar toxicidade (15–17).

Em condições fisiológicas normais, um adulto saudável com 70 kg apresenta um conteúdo total de ferro de cerca de 50-55 mg/kg em homens e 40-45 mg/kg em mulheres, o que equivale a 4-5 g nos homens e a 3,5-4 g nas mulheres (15,33). O ferro encontra-se maioritariamente na Hb dos eritrócitos, cerca de 2-2,5 g, aproximadamente 300 a 400 mg estão em proteínas como a mioglobina, 3 a 4 mg encontram-se ligados à transferrina e, finalmente, nas formas de armazenamento como ferritina e hemossiderina, estão 0,8-1 g nos homens e 0,4-0,5 g nas mulheres (9,25).

A principal fonte de ferro para o organismo é a alimentação, a sua ingestão diária é de 15 a 20 mg, mas apenas uma pequena porção é absorvida eficientemente, cerca de 1 a 2 mg. O ferro alimentar pode estar presente em duas formas principais: ferro heme ( $\text{Fe}^{2+}$ ) e ferro não heme ( $\text{Fe}^{3+}$ ). O ferro heme, encontrado em alimentos de origem animal como carne e peixe, tem elevada biodisponibilidade e é absorvido diretamente pelos enterócitos através de transportadores específicos, como a proteína transportadora de heme 1 (HCP1). Em contraste, o ferro não heme, presente em vegetais, cereais e leguminosas, apresenta uma absorção mais limitada. Este tipo de ferro está dependente da conversão enzimática do  $\text{Fe}^{3+}$  para  $\text{Fe}^{2+}$  pela ação da enzima citocromo b duodenal redutase (DcytB), presente no lúmen intestinal. Após a conversão pode, então, ser transportado para o enterócito através do transportador de metal divalente 1 (DMT1), como se pode observar na Figura 3 (15,16,19,20,25).



**Figura 3 - As duas vias diferentes de absorção do ferro. Adaptado de (16).**

DcytB – Citocromo b duodenal redutase; DMT1 – Transportador de Metal Divalente 1; FLVCR1 – Recetor 1 do Subgrupo C do Vírus da Leucemia Felina; HCP1 – Proteína Transportadora de Heme 1; HO – Enzima Heme Oxigenase;  $Fe^{2+}$  – Ferro Ferroso;  $Fe^{3+}$  – Ferro Férrico.

A absorção do ferro não heme é modulada por diversos fatores dietéticos. Compostos como a vitamina C, proteínas de origem animal e o ácido cítrico favorecem a sua captação intestinal. A vitamina C destaca-se por reduzir o  $Fe^{3+}$  a  $Fe^{2+}$ , facilitando a formação de complexos solúveis e aumentando a biodisponibilidade intestinal do ferro. Em contrapartida, certos fármacos como os inibidores da bomba de prótons, substâncias como fitatos presentes em cereais integrais e leguminosas, polifenóis como os taninos, oxalatos em vegetais como o espinafre e alimentos ricos em cálcio competem com o ferro, formando complexos insolúveis ou interferindo no seu transporte (9,15).

O ferro excedente pode ser armazenado em macrófagos do sistema reticuloendotelial no fígado, baço e medula óssea, sob a forma de ferritina, forma solúvel de armazenamento intracelular, que regula a reserva de ferro e evita a sua toxicidade celular (9,25). Em condições de sobrecarga de ferro, a ferritina pode ser convertida em hemossiderina, complexo insolúvel e de menor mobilização, encontrada principalmente em macrófagos, sendo mais abundante em estados de sobrecarga férrica. Durante estados de necessidade aumentada de ferro, como a AF, a ferritina liberta ferro para ser transportado pela transferrina até a medula óssea, para a síntese de Hb (25).

Apesar da sua importância, o organismo humano não possui um mecanismo ativo de excreção de ferro, sendo que as únicas formas naturais de perda ocorrem através da descamação de células intestinais, suor, menstruação e pequenas quantidades eliminadas nas fezes e na urina.

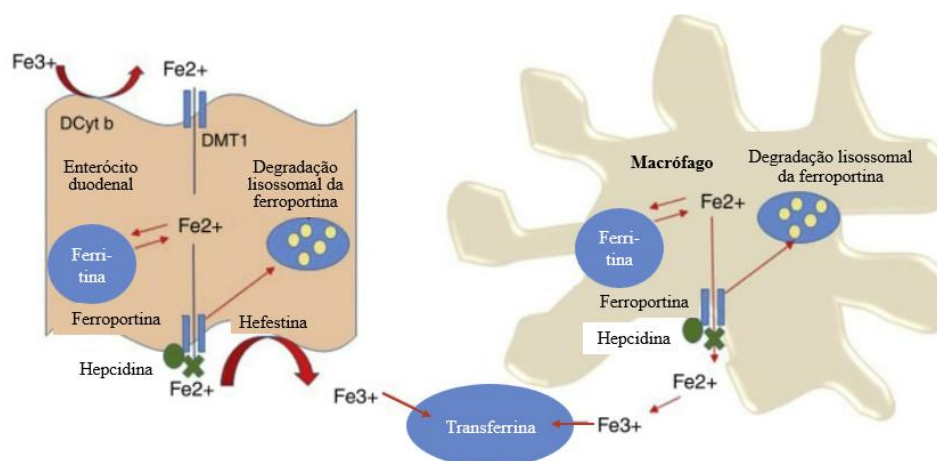
Em indivíduos saudáveis, a perda diária de ferro situa-se entre 1-2 mg, sendo reposta através da alimentação (9,15,25).

Assim, o equilíbrio do ferro no organismo depende de um controlo rigoroso na sua absorção intestinal, no armazenamento, na reciclagem e na distribuição pelos tecidos. Qualquer disfunção nesse equilíbrio pode levar a estados de deficiência ou sobrecarga de ferro, ambos associados a complicações graves para a saúde (20,25).

### 2.3 Metabolismo do ferro e a sua regulação

A absorção intestinal, localizada sobretudo no duodeno e jejuno proximal, constitui o primeiro passo no controlo da homeostasia do ferro. Uma vez absorvido pelos enterócitos, o ferro pode ser armazenado como ferritina, onde permanecerá disponível para futuras necessidades, ou exportado para a circulação por meio da ferroportina, proteína transmembranar responsável pelo transporte do ferro para o plasma. Deste modo, a ferroportina desempenha um papel fundamental na regulação do metabolismo do ferro, pois determina a quantidade de ferro que entra na circulação sistémica e que estará disponível para a eritropoiese (15,19,25).

A hepcidina, uma hormona hepática, é o principal regulador negativo da homeostasia do ferro. Atua ligando-se à ferroportina, induzindo a sua internalização e degradação, reduzindo assim a libertação de ferro para o plasma a partir dos enterócitos e macrófagos. A expressão de hepcidina é estimulada por elevados níveis de ferro corporal e por processos inflamatórios (via IL-6), reduzindo a absorção intestinal e a mobilização do ferro. Por outro lado, é inibida pela hipóxia, anemia e aumento da eritropoiese, permitindo uma maior absorção intestinal e uma mobilização mais eficiente do ferro armazenado (Figura 4) (15,25,34).



**Figura 4 - Vias de distribuição do ferro. A hepcidina degrada a ferroportina, impedindo, assim, a exportação de ferro dos enterócitos e macrófagos circulantes. Adaptado de (15).**

DcytB – Citocromo b duodenal redutase; DMT1 – Transportador de Metal Divalente 1;  $\text{Fe}^{2+}$  – Ferro Ferroso;  $\text{Fe}^{3+}$  – Ferro Férnico.

No plasma, ao ser libertado pela ferroportina, o ferro é oxidado para  $\text{Fe}^{3+}$  pela hefestina no duodeno e pela ceruloplasmina nos restantes tecidos do organismo, permitindo a sua ligação à transferrina que o transporta até aos tecidos metabolicamente ativos, como a medula óssea para a produção de eritrócitos e os músculos para a síntese de mioglobina (15,25).

Cada molécula de transferrina pode transportar até dois átomos de ferro e a quantidade de ferro circulante é regulada, principalmente, pela saturação da transferrina (TSAT). A transferrina diférrica entrega as duas moléculas de ferro às células através de ligação ao recetor de transferrina 1 (TfR1). Estes recetores, que são altamente expressos em tecidos com elevada taxa de proliferação celular e elevada atividade metabólica, podem internalizar quatro átomos de  $\text{Fe}^{3+}$  (25).

Uma parte fundamental do metabolismo do ferro envolve a reciclagem deste composto pelo sistema reticuloendotelial. Mais de 90% do ferro utilizado diariamente para a produção de novos eritrócitos provém da reciclagem de eritrócitos envelhecidos (35). Os macrófagos no baço, fígado e medula óssea fagocitam os eritrócitos envelhecidos, degradando a Hb e libertando o ferro do grupo heme por ação da enzima heme oxigenase (15,25). O ferro libertado pode ser armazenado como ferritina intracelular ou exportado pela ferroportina para ser reutilizado na eritropoiese (35). Esta reciclagem eficiente minimiza a necessidade de absorção de ferro da dieta, garantindo que, mesmo em períodos de ingestão reduzida, o organismo continue a manter um fornecimento adequado de ferro para a síntese de Hb (36).

A homeostasia intracelular do ferro é, também, regulada pelo sistema elemento de resposta ao ferro/proteína reguladora de ferro (IRE/IRP). Esta regulação dá-se a nível pós-transcricional, através das IRPs, que modulam a tradução de RNA mensageiro (mRNA) contendo IREs, como os da ferritina, TfR, DMT1 e ferroportina. Ou seja, em situações de carência de ferro, as IRPs ligam-se às regiões IRE do mRNA de várias proteínas, promovendo a síntese de recetores de transferrina e inibindo a produção de ferritina, para facilitar a captação e reduzir o armazenamento de ferro. Em contrapartida, quando o ferro está em excesso, as IRPs perdem a sua capacidade de ligação aos IREs, o que inibe a captação de ferro e favorece o armazenamento (25,36).

Durante a eritropoiese, processo altamente consumidor de ferro, a regulação torna-se ainda mais crítica. A eritroferona, uma hormona produzida pelos eritroblastos em resposta à EPO, atua

como supressor da hepcidina, promovendo a libertação de ferro das reservas hepáticas e a sua disponibilização para a medula óssea. Desta forma, o metabolismo do ferro adapta-se às necessidades celulares e sistémicas, prevenindo tanto a deficiência quanto a sobrecarga de ferro (25,33).

Na AF, ocorre uma perturbação significativa na homeostasia do ferro, que afeta a absorção, o transporte e o armazenamento deste micronutriente essencial. Em resposta à carência de ferro, o organismo ativa mecanismos compensatórios com o intuito de suprir as suas necessidades. Um dos primeiros mecanismos consiste no aumento da absorção intestinal de ferro, através da diminuição dos níveis de hepcidina, mantendo a ferroportina ativa, e conseqüentemente, facilitando a mobilização do ferro armazenado e a absorção do ferro dietético. Contudo, este mecanismo pode ser insuficiente, sobretudo em situações de perdas crónicas, como hemorragias gastrointestinais ou menstruação abundante, ou em contextos de ingestão dietética inadequada (9,34,36).

Nesta fase, observa-se também uma acentuada diminuição do ferro sérico e da TSAT, refletindo a escassez de ferro biodisponível na circulação. A transferrina, ao não conseguir manter os níveis normais de saturação, torna-se menos eficaz no transporte de ferro para os tecidos, nomeadamente para a medula óssea. Simultaneamente, as reservas de ferro intracelular, armazenadas sob a forma de ferritina, são gradualmente esgotadas, sendo comum encontrar níveis séricos de ferritina muito baixos ou mesmo indetetáveis (25).

A compreensão destes mecanismos fisiopatológicos é essencial para a definição de estratégias terapêuticas eficazes e para a adoção de medidas que permitam evitar a progressão da deficiência de ferro para estadios mais graves de anemia.

## **2.4 Principais etiologias**

A AF é uma condição multifatorial que pode resultar de diferentes causas, agrupadas, em geral, em quatro grandes categorias: perda de ferro, ingestão inadequada, absorção comprometida e aumento das necessidades fisiológicas. Cada uma destas condições pode, isoladamente ou em conjunto, levar à depleção das reservas de ferro e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de anemia (18,37).

### **2.4.1 Perda de ferro**

As perdas sanguíneas crónicas representam a causa mais comum de AF em adultos, especialmente em mulheres em idade fértil, devido às perdas menstruais abundantes,

menorragia, definida como a perda regular de mais de 80 ml de sangue durante um ciclo menstrual. A cada 100 mililitros de sangue perdido, aproximadamente 40-50 mg de ferro são eliminados, podendo rapidamente levar à exaustão das reservas de ferro (9,17). Em homens e mulheres pós-menopáusicas, é essencial excluir perdas digestivas ocultas, como úlcera gastroduodenal, gastrite, cancro do cólon, angiodisplasias intestinais, entre outras que podem provocar perdas pequenas e contínuas ao longo do tempo. Em crianças, especialmente em países em desenvolvimento, as parasitoses intestinais, como ancilostomíase, também são uma causa frequente (17,18,37). Para além disso, doações frequentes de sangue e hemodiálise também podem ser uma causa, sendo menos evidentes e por vezes subestimadas (9).

#### **2.4.2 Ingestão inadequada**

A ingestão inadequada de ferro, muitas vezes relacionada com dietas pobres em ferro biodisponível, constitui uma causa importante da deficiência, sobretudo em populações vulneráveis como lactentes, crianças, grávidas e idosos. Como já foi abordado, o ferro heme, proveniente de fontes animais, apresenta maior biodisponibilidade do que o ferro não heme, presente em vegetais. Deste modo, dietas vegetarianas e veganas podem ser um fator de risco para AF, se não houver um consumo adequado de fontes alternativas de ferro ou a associação de vitamina C, que melhora a absorção do ferro não heme. Esta causa também é observada nos lactentes, quando desmamados precocemente para leite de vaca ou cereais infantis, pois são alimentos pobres em ferro. Apesar do teor de ferro do leite materno ser baixo, ele é altamente biodisponível, por isso é tão importante a amamentação nos primeiros meses de vida (4,14,15). Além disso, a desnutrição em países em desenvolvimento é uma causa importante de ingestão inadequada de ferro (14,20).

#### **2.4.3 Absorção comprometida**

A má absorção intestinal de ferro é uma causa menos comum, especialmente em indivíduos saudáveis e em regiões com dieta rica em ferro, porém pode ocorrer em várias doenças gastrointestinais. Mesmo quando há uma ingestão adequada de ferro, a sua absorção intestinal pode estar comprometida por diversas condições patológicas. A doença celíaca é um exemplo clássico, em que a inflamação crónica da mucosa intestinal leva a atrofia da mucosa intestinal, prejudicando a absorção dos nutrientes. A gastrite atrófica e acloridria, também podem levar a redução da absorção pois a baixa produção de ácido gástrico dificulta a conversão do  $Fe^{3+}$  em  $Fe^{2+}$ . Também a infeção por *Helicobacter pylori* prejudica a absorção, pois pode causar gastrite atrófica, e o mesmo acontece quando se efetua *bypass* gástrico ou remoção parcial do duodeno, realizado em cirurgias bariátricas, em que fica reduzido o local de absorção máxima. Por fim,

são também de referir doenças inflamatórias intestinais, como doença de Crohn e colite ulcerosa, em que o processo inflamatório crônico pode reduzir a absorção de ferro e aumentar a produção de hepcidina, bloqueando a mobilização do ferro armazenado (9,19).

#### **2.4.4 Aumento das necessidades fisiológicas**

Por fim, existem períodos da vida em que a necessidade de ferro aumenta significativamente, ultrapassando a ingestão dietética normal. Durante esses períodos, a ingestão e absorção de ferro devem ser otimizadas para evitar o desenvolvimento de AF. O aumento das necessidades de ferro é observado em situações fisiológicas específicas como a gravidez, crescimento acelerado na infância e adolescência, e em atletas com atividade física intensa. Nestes contextos, o aumento da eritropoiese e das exigências metabólicas pode superar a oferta dietética e as reservas de ferro disponíveis. A gravidez, em particular, representa uma fase crítica, pois as necessidades aumentam cerca de 40-50%, para suportar a expansão do volume sanguíneo materno, o crescimento fetal e o desenvolvimento da placenta (9,14,15,38). Nos atletas de alto rendimento, para além do aumento das exigências metabólicas, o exercício físico intenso pode induzir a produção de citocinas inflamatórias ou a hemólise traumática, aumentando a necessidade de ferro (9).

Além destas causas, é importante destacar a anemia da inflamação crónica, onde a regulação da hepcidina está alterada. Em estados inflamatórios crónicos, como infeções, doenças autoimunes ou neoplasias, a produção hepática de hepcidina aumenta, limitando a exportação de ferro dos enterócitos e macrófagos para o plasma, o que reduz a disponibilidade do ferro para a eritropoiese, mesmo quando os níveis totais de ferro corporal se mantêm normais ou elevados. Este mecanismo contribui, significativamente, para a instalação e persistência da anemia (9,39).

Assim, o reconhecimento da etiologia da AF é fundamental para o diagnóstico diferencial e a implementação de estratégias terapêuticas adequadas, uma vez que o tratamento isolado com suplementação de ferro pode ser ineficaz, ou até prejudicial, quando há uma patologia subjacente (37).

### **3 Epidemiologia da Anemia Ferropénica**

A AF constitui a forma mais prevalente de anemia a nível mundial, representando um importante problema de saúde pública. Estima-se que cerca de metade dos casos de anemia sejam atribuíveis à deficiência de ferro, afetando pessoas de todas as faixas etárias e contextos socioeconómicos. Apesar de ser uma condição evitável e tratável, a sua prevalência permanece elevada, particularmente em contextos de maior vulnerabilidade, onde o acesso a cuidados de saúde é limitado, a nutrição é inadequada e a carga de doenças infecciosas e inflamatórias é significativa (14–16,37).

A distribuição desigual da AF a nível global está relacionada com múltiplos fatores, incluindo condições sanitárias deficitárias, deficiências nutricionais, saúde materno-infantil precária, infeções parasitárias, menorragias, perdas gastrointestinais crónicas e doenças inflamatórias. As desigualdades no acesso ao diagnóstico, rastreio e suplementação também contribuem para perpetuar este cenário (1,20).

Compreender a epidemiologia da AF, incluindo a sua prevalência e os principais grupos de risco, é fundamental para delinear estratégias de rastreio eficazes, promover o diagnóstico precoce e otimizar as intervenções terapêuticas (19,37).

#### **3.1 Prevalência global e em Portugal**

Conforme abordado na introdução, estimativas globais da OMS apontam que, em 2019, aproximadamente 1,8 mil milhões de pessoas viviam com algum grau de anemia, o que representa cerca de 25% da população mundial, sendo desproporcionalmente mais prevalente em países com menores recursos (3,14). A OMS estima, também, que globalmente 40% das crianças menores de 5 anos, 30% mulheres em idade reprodutiva e 37% das mulheres grávidas sejam afetadas (3,20).

A prevalência da anemia não é homogénea, apresentando variações significativas entre regiões geográficas e grupos socioeconómicos. Em países de baixo e médio rendimento, pode atingir valores superiores a 20%, como na África subsariana e Sul da Ásia, sobretudo em populações vulneráveis como crianças, mulheres grávidas e em idade fértil (1,3,14). Nestes contextos, as causas predominantes são a desnutrição, infeções parasitárias, como ancilostomíase e malária, e falta de acesso a cuidados de saúde primários. Além disso, o défice de ferro durante a gravidez e na infância é exacerbado pela ausência de políticas de saúde com foco em medidas preventivas, como programas de suplementação e fortificação alimentar (9,17,20).

Em contraste, na Europa, a prevalência da anemia é inferior à média global, mas continua a ser significativa, sendo ainda um problema de saúde relevante. Em Portugal, um dos principais contributos para o conhecimento epidemiológico da anemia foi proporcionado pelo Estudo EMPIRE, que avaliou a prevalência da anemia na população adulta portuguesa. Este estudo revelou que 20,6% da população adulta apresentava algum grau de anemia, sendo a deficiência de ferro a principal causa identificada. É de realçar que, neste estudo, 84% dos casos de anemia não estavam previamente diagnosticados, o que sugere uma subestimação do problema. Entre os grupos populacionais mais vulneráveis, destacavam-se as mulheres, com uma prevalência de 20,8%, e as grávidas, entre as quais 54,2% apresentavam anemia. Os idosos também apresentavam um risco significativo, com 21% dos indivíduos com mais de 65 anos a apresentarem anemia, muitas vezes associada a doenças crónicas e deficiências nutricionais. Estes dados evidenciam a importância do rastreio e da intervenção precoce, de forma a prevenir complicações associadas à doença (1,14).

Importa ainda referir que, em Portugal, tal como em outros países desenvolvidos, as causas de AF diferem das dos países em desenvolvimento. Assim, nos países desenvolvidos predominam causas como hemorragias gastrointestinais, infeções por *Helicobacter pylori*, menstruações abundantes e deficiências de absorção decorrentes de doenças inflamatórias intestinais, doença celíaca ou intervenções cirúrgicas do trato gastrointestinal. A ingestão insuficiente de ferro através da alimentação, embora menos comum, também pode ocorrer em contextos de dietas restritivas ou desequilibradas (1,14).

Apesar de Portugal dispor de recursos técnicos e humanos para o diagnóstico e tratamento eficaz da anemia, verifica-se ainda uma lacuna significativa na deteção precoce da doença, sobretudo em populações mais envelhecidas ou socialmente vulneráveis. O subdiagnóstico e a baixa adesão à terapêutica oral são dois dos principais obstáculos à resolução eficaz da AF, contribuindo para a sua persistência como problema de saúde pública nacional (13,14,17).

A OMS estabeleceu como uma das metas dos *Global Nutrition Targets 2025* a redução da anemia em 50% nas mulheres em idade fértil, destacando esta condição como um marcador crítico de desenvolvimento humano. No entanto, os progressos globais têm sido lentos e insuficientes, mantendo-se a anemia como uma das principais causas evitáveis de morbilidade e mortalidade, em particular nas populações mais vulneráveis (2).

Desta forma, conhecer a prevalência da AF e os seus padrões de distribuição populacional, é fundamental para orientar políticas de saúde pública, otimizar estratégias de rastreio e melhorar os cuidados prestados às populações em maior risco (1,13).

## **3.2 Grupos de risco e fatores de predisposição**

A AF, embora possa afetar qualquer indivíduo, apresenta uma distribuição desproporcional em determinados grupos populacionais que, pelas suas características fisiológicas, clínicas ou socioeconómicas, estão mais suscetíveis à deficiência de ferro.

### **3.2.1 Mulheres em idade fértil**

Entre os principais grupos de risco destacam-se as mulheres em idade fértil, particularmente devido às perdas menstruais mensais, especialmente em casos de menorragia. Além disso, a maior exigência de ferro em fases como a puberdade, aliada a hábitos alimentares por vezes pouco equilibrados, contribui para uma ingestão insuficiente deste micronutriente. A frequência de dietas restritivas, vegetarianismo ou a ausência de suplementação profilática em mulheres com perdas significativas aumenta, ainda mais, o risco de esgotamento das reservas de ferro (9,17,38).

### **3.2.2 Grávidas**

Durante a gravidez, as exigências de ferro aumentam exponencialmente, devido à necessidade de expansão do volume sanguíneo materno, formação da placenta e desenvolvimento fetal. Estas necessidades são particularmente acentuadas no segundo e terceiro trimestres, em que são necessários 370 mg de ferro para o feto e a placenta e 450 mg para aumentar a massa eritrocitária. Deste modo, a recomendação diária de ferro na dieta aumenta para 27 mg, em comparação com 8 mg na população adulta não grávida. A deficiência de ferro nesta fase associa-se a um maior risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer, atraso no crescimento intrauterino, hemorragia pós-parto, pré-eclâmpsia, e até aumento da mortalidade materna e neonatal. Apesar das diretrizes nacionais e internacionais recomendarem o rastreio regular da anemia na gravidez, muitos casos permanecem subdiagnosticados, sobretudo nas fases iniciais da gestação (15–17,38,40).

### **3.2.3 Lactentes e crianças pequenas**

Os lactentes e crianças pequenas constituem outro grupo particularmente vulnerável. O crescimento acelerado, as necessidades nutricionais elevadas e, por vezes, uma transição inadequada do leite materno para a alimentação complementar podem comprometer a ingestão de ferro suficiente. O desmame precoce, a introdução de leite de vaca em exclusivo e a ausência de fortificação alimentar aumentam o risco de ferropénia e anemia. Esta condição pode ter impacto significativo no desenvolvimento motor, na capacidade cognitiva e no rendimento

escolar futuro, além de aumentar a suscetibilidade a infecções e atrasos no crescimento (3,15,17,18,38).

### **3.2.4 Adolescentes**

Também na adolescência, há um risco aumentado devido ao crescimento acelerado e às necessidades nutricionais elevadas. Além disso, em adolescentes, especialmente do sexo feminino, o início da menstruação, aliado a padrões alimentares irregulares ou a práticas alimentares inadequadas, como dietas restritivas ou distúrbios do comportamento alimentar, eleva a probabilidade de desenvolvimento de AF (7,15,17,41).

### **3.2.5 Idosos**

Os idosos representam uma faixa populacional particularmente afetada pela anemia, sendo que, frequentemente, coexistem múltiplos fatores etiológicos. Entre estes, destacam-se as perdas gastrointestinais ocultas, o uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides, a presença de doenças inflamatórias crônicas, défices nutricionais e a absorção intestinal comprometida. A anemia nos idosos está fortemente associada a declínio funcional e cognitivo, aumento do risco de quedas e fraturas, maior número de hospitalizações, perda de autonomia e aumento da mortalidade. Além disso, a presença simultânea de anemia e doenças crônicas nesta população agrava o prognóstico clínico e compromete a qualidade de vida (13,17).

### **3.2.6 Indivíduos com doenças crônicas**

Indivíduos com doenças inflamatórias crônicas, como insuficiência renal crônica, neoplasias, doenças autoimunes ou infecções crônicas, constituem também um grupo com elevada predisposição para a AF, frequentemente de tipo funcional. Nestes casos, a inflamação sistêmica crônica leva ao aumento da produção de hepcidina pelo fígado, que, ao inibir a ferroportina, bloqueia a mobilização do ferro das reservas e reduz a absorção intestinal. Este fenômeno leva à chamada “anemia da inflamação”, onde existe ferro corporal total suficiente, mas o ferro não está biodisponível para a eritropoiese. Esta forma de deficiência funcional de ferro pode coexistir com ferropénia absoluta, especialmente em casos com perdas hemáticas ou dietas insuficientes (1,15–17).

### **3.2.7 Pessoas em contextos de vulnerabilidade**

Por fim, deve-se destacar a população em contexto socioeconómico desfavorável, especialmente em regiões rurais ou com dificuldades de acesso a cuidados de saúde. Nestas comunidades, a AF é muitas vezes negligenciada, com baixos índices de rastreio e ausência de

suplementação. Estes contextos mantêm fatores agravantes como infecções parasitárias, má nutrição, gravidez não acompanhada e baixa literacia em saúde (4,9,20,38).

Assim, a prevalência da AF, embora global, manifesta-se de forma mais acentuada em grupos específicos da população. O conhecimento aprofundado destes perfis de risco permite que os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos, desempenhem um papel ativo na consciencialização, prevenção, rastreio precoce e orientação terapêutica personalizada, contribuindo para a redução do impacto da anemia na saúde pública (42).

## 4 Diagnóstico

A correta identificação da AF baseia-se na integração de dados clínicos e laboratoriais, com o objetivo de confirmar a deficiência de ferro e identificar a sua etiologia, sendo essencial para garantir uma abordagem terapêutica eficaz (7,20). Embora a apresentação clínica possa, por vezes, ser subtil ou inespecífica, a avaliação cuidadosa dos sinais e sintomas, aliada a exames complementares apropriados, permite não só confirmar o diagnóstico, como também distinguir esta condição de outras formas de anemia. O diagnóstico precoce e adequado é particularmente importante nos grupos de risco, pois as manifestações podem ser atípicas ou mascaradas por comorbilidades (9,31,42).

Este capítulo aborda as principais manifestações clínicas, os parâmetros laboratoriais e marcadores emergentes utilizados no diagnóstico, o diagnóstico diferencial e a importância de uma abordagem adaptada a populações específicas.

### 4.1 Manifestações clínicas

A AF apresenta-se, na maioria dos casos, de forma insidiosa e progressiva. Os sintomas resultam principalmente da redução da capacidade de transporte de oxigénio pelos eritrócitos e, em fases mais avançadas, da própria carência de ferro nos tecidos, podendo ter impactos sistémicos para além dos hematológicos. A intensidade e diversidade das manifestações clínicas dependem da gravidade da anemia, da velocidade com que se instala e da presença de comorbilidades associadas (4,17).

Nas fases iniciais, a sintomatologia pode ser subtil, inespecífica ou até ausente, dificultando o diagnóstico precoce. No entanto, à medida que os níveis de Hb diminuem, surgem sinais e sintomas clássicos de hipoxia tecidual, tais como fadiga e fraqueza persistente, palidez, dispneia com esforços, cefaleias e dificuldade de concentração. A taquicardia e a palpitação também podem surgir como respostas compensatórias do sistema cardiovascular à redução da oxigenação periférica (9,16,17,20).

A palidez é um sinal clássico, geralmente evidente ao nível das conjuntivas palpebrais, mucosa oral, face e extremidades. No entanto, pode não estar presente em todos os casos, principalmente em pessoas com pele naturalmente mais escura ou quando a anemia se instala de forma crónica e compensada (4,18,43).

Além dos sinais típicos de anemia, a deficiência de ferro pode causar manifestações clínicas específicas decorrentes da depleção das reservas férricas nos tecidos. Entre estas manifestações

destacam-se a glossite atrófica com perda das papilas da língua, queilite angular, unhas frágeis ou coiloníquia, alopecia, pele seca e alterações no humor e na cognição (9,17).

A síndrome das pernas inquietas é um distúrbio neurológico caracterizado por desconforto e necessidade incontrolável de movimentar os membros inferiores, sobretudo em repouso. Esta tem sido fortemente associada à deficiência de ferro, mesmo na ausência de anemia, apesar de não se saber ao certo como se correlacionam (9).

Outro sinal clínico peculiar é a pica, comportamento alimentar caracterizado por desejo compulsivo de ingerir substâncias não nutritivas, como gelo (pagofagia), terra (geofagia) ou amido (amilofagia), podendo ocorrer em casos sem anemia. Este sintoma, embora raro, é relativamente sugestivo da deficiência de ferro e pode ser o primeiro indício clínico em alguns casos, especialmente em mulheres grávidas ou adolescentes (9,17,42).

De forma curiosa, em alguns casos também pode ocorrer beetúria, coloração avermelhada da urina após ingestão de beterraba, resultado da presença de pigmentos do grupo das betalaínas, especialmente a betanina. A betanina, que confere a cor característica da beterraba, é normalmente degradada ao longo do trato gastrointestinal, em especial na presença de iões férricos, que promovem a sua descoloração. Em casos de deficiência de ferro, essa descoloração é ineficaz, permitindo a absorção intestinal do pigmento e sua posterior excreção pela urina. Embora inofensiva e apesar de não ser específica, pode levantar suspeitas clínicas em contexto adequado (9,19).

Nas crianças e adolescentes, a ferropénia é particularmente preocupante, pois está associada a défices no desenvolvimento cognitivo e psicomotor. A anemia, nesta faixa etária, pode manifestar-se por letargia, diminuição da capacidade de atenção, alterações do apetite, atraso no crescimento e irritabilidade (20). Nos idosos, a sintomatologia pode ser mais vaga e confundida com o envelhecimento fisiológico ou comorbidades associadas (42).

Embora a apresentação clínica possa variar consoante a faixa etária e as condições de base, os detalhes sobre o impacto funcional da anemia em grupos vulneráveis, como crianças, grávidas e idosos, foram previamente explorados no Capítulo 3.2.

Em anemias lentamente progressivas, como na perda crónica de ferro por menorragias ou hemorragias digestivas ocultas, os doentes podem adaptar-se parcialmente, mantendo-se assintomáticos até níveis bastante baixos de Hb. Por esta razão, o diagnóstico da AF não deve depender exclusivamente das manifestações clínicas, sendo a confirmação laboratorial imprescindível (4,9).

## **4.2 Diagnóstico laboratorial**

A confirmação da AF requer a integração de vários parâmetros laboratoriais que avaliam tanto a morfologia como o conteúdo dos eritrócitos, bem como as reservas e a disponibilidade de ferro no organismo (9). Os parâmetros do hemograma e os marcadores do metabolismo do ferro são essenciais para o diagnóstico e monitorização da doença. No entanto, em alguns casos específicos, como apresentações atípicas, má resposta ao tratamento oral ou coexistência de comorbidades inflamatórias, pode ser necessário recorrer a exames complementares, como o estudo da medula óssea, eletroforese de Hb, testes de absorção de ferro, endoscopias ou análises moleculares (9,20,31).

### **4.2.1 Índices eritrocitários**

O hemograma completo constitui o primeiro passo na avaliação laboratorial. Este fornece os índices eritrocitários, fundamentais para caracterizar morfologicamente a anemia (31).

Na AF, observa-se, geralmente, uma redução dos níveis de Hb e Ht. Os valores de referência para a concentração de Hb, conforme definidos pela OMS, são variáveis conforme a idade, sexo e estado fisiológico (ver Tabela 1, capítulo 2.1) (31,32).

Na AF observa-se uma anemia microcítica e hipocrômica, com VGM inferior a 80 fL (31,44). A HGM também se encontra diminuída, refletindo o menor conteúdo de Hb por eritrócito (9,17,18). A RDW está frequentemente aumentada nas fases iniciais da doença, refletindo anisocitose, ou seja, uma maior variabilidade no tamanho dos eritrócitos em circulação (17,18). Este aumento precoce da RDW pode preceder a microcitose e hipocromia visíveis no hemograma, tornando-o um dos primeiros indícios laboratoriais da deficiência de ferro. Em contraste, a contagem de glóbulos vermelhos (RBC) pode manter-se normal ou ligeiramente reduzida, especialmente em anemias crónicas de instalação lenta (31).

Para além dos índices eritrocitários, a observação microscópica de uma amostra de sangue corada, o denominado esfregaço de sangue periférico, permite visualizar diretamente as alterações morfológicas dos eritrócitos. Este exame é particularmente útil para reforçar o diagnóstico de AF e também no diagnóstico diferencial. Observam-se frequentemente eritrócitos de pequenas dimensões, com coloração pálida e com marcada heterogeneidade de tamanho (9,17).

Para além dos parâmetros morfológicos, a quantificação dos reticulócitos pode ser um dado complementar importante. Este constitui um parâmetro útil na avaliação do grau de atividade

eritropoiética nos últimos 3 a 4 dias, especialmente na fase de monitorização terapêutica (9,31). Na AF não tratada, a contagem de reticulócitos tende a estar normal ou diminuída, refletindo a limitação da eritropoiese por deficiência de ferro (9,20). No entanto, após o início da suplementação eficaz, é expectável observar um aumento da reticulocitose cerca de 7 a 10 dias após o tratamento, indicando uma resposta hematopoiética adequada e confirmando o diagnóstico. A ausência de resposta deve motivar a reavaliação diagnóstica ou a investigação de causas concomitantes, como má absorção, hemorragia persistente, baixa adesão terapêutica ou outras anemias subjacentes (9,19,38).

#### **4.2.2 Parâmetros bioquímicos**

A AF exige a avaliação bioquímica do metabolismo do ferro, que permite determinar o estado das reservas, a quantidade de ferro circulante, a eficiência do transporte e utilização do ferro pelo organismo (20,31).

Entre os parâmetros bioquímicos clássicos, destaca-se a ferritina sérica, amplamente reconhecida como o marcador mais fiável das reservas de ferro. Desde 2016, um valor de ferritina sérica inferior a 30 ng/mL tem sido utilizado como critério diagnóstico de deficiência de ferro, demonstrando uma sensibilidade de 92% e especificidade de 98% na identificação da ferropénia em indivíduos sem inflamação. No entanto, diretrizes mais recentes, como as da *American Gastroenterological Association* (2024), propõem um limite superior mais conservador, considerando valores inferiores a 45 ng/ml como indicativos de deficiência de ferro (9,38).

Níveis baixos de ferritina são altamente indicativos de deficiência de ferro, uma vez que raramente se observam noutras condições clínicas. Assim, a sua redução fornece um forte suporte diagnóstico, mesmo na ausência de outras alterações laboratoriais (9,38). No entanto, como a ferritina também atua como proteína de fase aguda, pode apresentar níveis normais ou elevados em presença de inflamação, infeções, doenças hepáticas, insuficiência cardíaca ou neoplasias (17,38). Nestes contextos, valores inferiores a 100 ng/mL podem ainda ser compatíveis com ferropénia, e a sua interpretação deve ser feita com cautela e em articulação com outros marcadores e com o quadro clínico do doente (9,16,39).

O ferro sérico, embora frequentemente reduzido na ferropénia, tipicamente inferior a 9 µmol/L, tem utilidade diagnóstica limitada devido à sua diminuição noutras situações e à sua elevada variabilidade intraindividual e sensibilidade a múltiplos fatores, incluindo jejum e ritmo

circadiano. Por este motivo, é raramente interpretado isoladamente e é sobretudo utilizado para o cálculo da TSAT (9,17,37).

A capacidade total de ligação do ferro (TIBC), que reflete a disponibilidade da transferrina para transportar ferro, tende a aumentar na deficiência de ferro, sendo superior a 70  $\mu\text{mol/L}$ , pois o fígado produz mais transferrina na tentativa de captar ferro circulante (37). Deste modo, a transferrina encontra-se geralmente aumentada em fases iniciais da ferropénia, mas por ser uma proteína de fase aguda negativa pode estar reduzida em casos de inflamação ou desnutrição (9,16).

A TSAT, que expressa a percentagem de transferrina ocupada por ferro, é um dos marcadores mais úteis. Encontra-se tipicamente abaixo de 20% na AF, refletindo uma disponibilidade funcional comprometida, mesmo que as reservas estejam parcialmente preservadas (9,16).

Para além dos marcadores clássicos, pode também ser considerada a determinação da protoporfirina eritrocitária, particularmente em contextos de rastreio populacional ou em regiões com recursos laboratoriais limitados. Esta aumenta quando há falência na incorporação de ferro no grupo heme, levando à acumulação de protoporfirina IX nos precursores eritroides, que acaba por se ligar ao zinco, formando a protoporfirina de zinco (45,46). No entanto, o seu valor diagnóstico é limitado, pois pode estar aumentado noutras situações, como anemia inflamatória, hemodiálise, anemias sideroblásticas e intoxicação por chumbo, apresentando assim baixa especificidade. Atualmente, não é considerado um exame de rotina, sendo mais relevante em estratégias de saúde pública (9,46).

Apesar dos avanços nos marcadores laboratoriais e embora não seja um marcador bioquímico, importa referir que a coloração de Perls na medula óssea continua a ser considerada o método de referência (*gold-standard*) para a avaliação direta das reservas de ferro. Este exame permite a visualização de hemossiderina nos macrófagos medulares. Na AF clássica, observa-se a ausência completa de depósitos de ferro, o que confirma o diagnóstico. Apesar do seu valor diagnóstico, o seu carácter invasivo limita a sua aplicação a contextos clínicos específicos ou casos de diagnóstico laboratorial inconclusivo (9,25).

#### **4.2.3 Marcadores emergentes**

Em contextos clínicos mais complexos, especialmente quando há inflamação, doenças crónicas ou resultados laboratoriais inconclusivos, a utilização de biomarcadores emergentes pode ser determinante para um diagnóstico mais preciso.

Entre os mais relevantes destaca-se a hepcidina, como já referido, hormona hepática que regula negativamente a absorção intestinal de ferro e a sua libertação dos macrófagos, sendo por isso um marcador central do metabolismo férrico (25). Em estados de ferropénia, os níveis de hepcidina encontram-se normalmente diminuídos, <6 ng/ml, promovendo maior absorção e mobilização do ferro, mas também pode estar normal, entre 6 a 46 ng/ml. Por outro lado, em estados inflamatórios, a hepcidina está inapropriadamente elevada, o que leva à retenção de ferro nas reservas e à redução da sua biodisponibilidade, caracterizando a anemia da inflamação. Deste modo, a quantificação da hepcidina plasmática é útil na distinção da anemia, apesar da sua aplicação clínica ainda não estar amplamente disponível na prática clínica (17,25,38,42).

Outro parâmetro útil e promissor é o recetor solúvel da transferrina (sTfR), que reflete a expressão dos recetores de transferrina nas células em resposta à necessidade de ferro, sendo proporcional à eritropoiese. Ou seja, os seus níveis aumentam quando há necessidade aumentada de ferro celular, sendo, ao contrário da ferritina, pouco influenciado por processos inflamatórios. A combinação entre sTfR elevado e ferritina baixa é altamente sugestiva de ferropénia. Já o índice sTfR/log ferritina, parâmetro preditivo para os stocks de ferro na medula óssea, tem demonstrado elevada sensibilidade e especificidade para distinguir entre deficiência absoluta de ferro, em que o índice tende a ser >2, e deficiência funcional por bloqueio inflamatório, em que o índice tende a ser <1 (9,17,39,47).

Outro marcador relevante é o conteúdo de Hb nos reticulócitos (CHr), que avalia o conteúdo de Hb nos reticulócitos recém-produzidos, refletindo a disponibilidade de ferro para a eritropoiese nos últimos 3-4 dias (17). Valores reduzidos de CHr indicam deficiência funcional de ferro antes mesmo de alterações nos eritrócitos. Este índice tem utilidade crescente, pois é útil não só no diagnóstico precoce, mas também na monitorização da resposta terapêutica com agentes estimuladores da eritropoiese (ESA) (7,42).

### **4.3 Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico da AF não se limita à confirmação de uma deficiência de ferro, exigindo também a exclusão de outras causas de anemia microcítica e hipocrômica, bem como de situações clínicas que possam mimetizar ou coexistir com a ferropénia. O diagnóstico diferencial adequado é essencial para evitar erros terapêuticos, particularmente a prescrição ineficaz de ferro em doentes cuja anemia tem etiologia distinta, apesar de apresentarem quadros hematológicos sobreponíveis (9,20,48).

A anemia de doença crónica ou anemia da inflamação é a principal condição a ser diferenciada da AF, sobretudo em doentes com doenças inflamatórias, infecciosas ou neoplásicas. Ambas podem apresentar-se com Hb baixa, mas os mecanismos subjacentes são distintos. Na anemia da inflamação, o ferro encontra-se sequestrado nos macrófagos e hepatócitos, devido ao aumento da hepcidina induzida por citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), o que inibe a sua mobilização e absorção intestinal (4,39,48). Apesar do ferro corporal total estar presente, a sua disponibilidade funcional está comprometida, levando a uma deficiência funcional de ferro. Laboratorialmente, esta forma de anemia apresenta ferritina normal ou elevada por ser uma proteína de fase aguda, TSAT reduzida, mas o TIBC está normal ou diminuído, ao contrário do que se observa na ferropénia (9,48). Deste modo, a medição da hepcidina pode ser útil, já que a hepcidina tende a estar elevada na anemia da inflamação e suprimida na AF. Tal como o sTfR, que tende a manter-se normal ou pouco elevado, ao contrário do que se observa na AF, onde está nitidamente aumentado (48).

Outra patologia importante no diagnóstico diferencial é a beta talassémia *minor*, geralmente assintomática. Esta forma leve de hemoglobinopatia hereditária resulta de uma produção reduzida de uma das cadeias globínicas da Hb, originando uma anemia microcítica e hipocrómica. No esfregaço de sangue, observa-se microcitose marcada, mas com baixa anisocitose, dado que os eritrócitos apresentam tamanhos relativamente uniformes, refletindo uma RDW normal (9,17). Distingue-se também da AF por uma RBC habitualmente elevada e por uma HGM desproporcionalmente baixa. Os níveis de ferritina e ferro sérico são, em regra, normais ou elevados (17). Como ferramenta adicional, pode ser utilizado o índice de *Mentzer*, que resulta da divisão entre o VGM e a RBC. Valores inferiores a 11 são sugestivos de beta talassémia *minor*, enquanto valores superiores a 15 apontam mais provavelmente para AF (18). O diagnóstico definitivo pode ser obtido através de uma quantificação exata das hemoglobinas, por eletroforese capilar ou HPLC. No caso de se tratar de beta talassemia *minor*, o valor de HbA<sub>2</sub> estará aumentado para valores sempre superiores a 3,5%, enquanto no caso de AF o valor de HbA<sub>2</sub> será normal, não sendo necessários estudos genéticos caso se verifique o referido aumento da HbA<sub>2</sub> (7).

A anemia sideroblástica, tanto a hereditária como a adquirida, representa outro grupo importante pois, embora menos frequente, também pode apresentar microcitose e hipocromia (15). Contudo, distingue-se pela presença de sideroblastos em anel na medula óssea, observados após coloração de Perls, e por valores de ferro sérico, ferritina e TSAT normais ou aumentados, refletindo uma disfunção na utilização do ferro e não uma carência (9,49). Este diagnóstico

deve ser considerado principalmente em doentes com história familiar de anemia sideroblástica, intoxicação por chumbo, uso de fármacos como isoniazida ou cloranfenicol ou, ainda, em casos associados a doenças hematológicas clonais, como síndromes mielodisplásicas (49,50).

A intoxicação por chumbo também pode ser acompanhada por anemia microcítica, sendo mais comum em crianças. Neste caso, há interferência com diversas enzimas da síntese do heme, como a ferroquelatase. Os sinais laboratoriais incluem anemia com basófilos pontilhados no esfregaço de sangue e níveis séricos elevados de chumbo. A história ocupacional ou ambiental é crucial para suspeita diagnóstica (48,51).

Outro diagnóstico diferencial importante é o relativo à AF refratária ao ferro oral (IRIDA), uma condição hereditária autossômica recessiva. Resulta de mutações no gene *TMPRSS6*, que codifica a matriptase-2, enzima responsável por suprimir a hepcidina (9,48). Nestas mutações, a hepcidina permanece inapropriadamente elevada, bloqueando a absorção e mobilização do ferro, o que leva à resistência à terapêutica oral com ferro. Deve suspeitar-se deste diagnóstico em casos de ausência de resposta à suplementação oral e após exclusão de causas comuns como má absorção ou baixa adesão terapêutica. A confirmação do diagnóstico pode ser obtida por estudo genético, sendo que a relação hepcidina/TSAT tem mostrado valor discriminativo adicional para este diagnóstico. Nestes casos, a administração de ferro intravenoso é geralmente necessária para corrigir a anemia, dado o bloqueio persistente da via de absorção entérica (17,25,48).

Em suma, é importante considerar o contexto clínico e epidemiológico na interpretação laboratorial. Deste modo, a correta distinção entre a AF e os seus diagnósticos diferenciais requer não só a análise laboratorial detalhada, mas também uma avaliação clínica cuidadosa, integração de antecedentes pessoais e familiares e, em alguns casos, exames complementares direcionados. Esta abordagem é essencial para evitar tratamentos desnecessários ou ineficazes e para garantir uma terapêutica adequada à causa real da anemia (9,20,31).

É de salientar que a deteção precoce da AF pode servir de sinal de alerta para condições subjacentes mais graves, como hemorragias ocultas do trato gastrointestinal, neoplasias ou doenças inflamatórias crónicas, cujo diagnóstico atempado pode ter impacto direto no prognóstico do doente (9,19).

## 5 Terapêutica

O tratamento da AF tem como principal objetivo restaurar os níveis de Hb, repor os depósitos de ferro e normalizar a eritropoiese, melhorando simultaneamente os sintomas e a qualidade de vida do doente (15,16). A escolha da abordagem terapêutica depende de vários fatores, como a gravidade da anemia, a etiologia subjacente, a existência de comorbilidades, a capacidade de absorção intestinal, o contexto clínico, bem como a necessidade de uma resposta terapêutica rápida, a tolerância do doente ao tratamento, o custo, a acessibilidade ao tratamento e as preferências do doente (17,19,42).

Em todos os casos, a intervenção deve começar, sempre que possível, por modificações no padrão alimentar, com aumento do consumo de alimentos ricos em ferro, particularmente ferro heme, melhoria da biodisponibilidade através da combinação com fontes de vitamina C e redução de inibidores da absorção, como os fitatos, taninos e cálcio. Quando a alteração da dieta não é suficiente deve iniciar-se a terapêutica (15,20,42).

A terapêutica divide-se em abordagens convencionais, com destaque para a administração de ferro oral ou intravenoso, e em estratégias inovadoras, ainda em estudo ou recentemente introduzidas na prática clínica.

Importa destacar que, independentemente da via utilizada, a identificação e a correção da causa subjacente da deficiência de ferro são essenciais para prevenir recorrências e assegurar o sucesso terapêutico a longo prazo (18).

### 5.1 Terapêutica Convencional

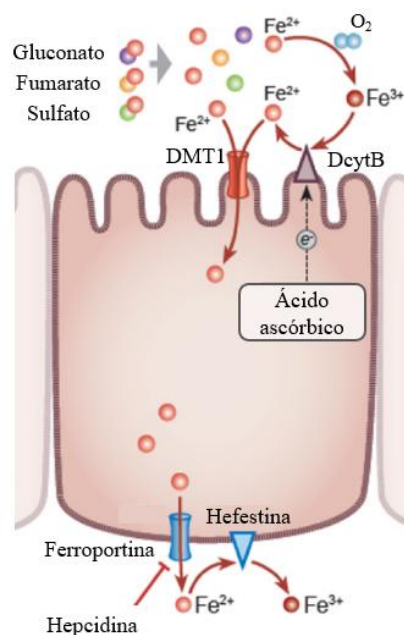
#### 5.1.1 Ferro oral

A suplementação com ferro oral é geralmente a primeira linha de tratamento em casos de anemia leve a moderada, em particular situações em que a absorção intestinal não está comprometida e não existem perdas sanguíneas contínuas. É também a terapêutica mais utilizada por ser segura, acessível, de fácil administração e quando bem tolerada e administrada corretamente é eficaz na reposição das reservas de ferro e na correção da anemia (16,17,19).

O ferro é habitualmente administrado sob a forma de sais ferrosos ( $\text{Fe}^{2+}$ ) pois apresenta maior solubilidade e, conseqüentemente, maior biodisponibilidade em comparação com o  $\text{Fe}^{3+}$ . Como exemplos, temos o sulfato ferroso, o gluconato ferroso ou o fumarato ferroso, estes compostos diferem no teor de ferro elementar, na biodisponibilidade e na tolerabilidade (42).

O sulfato ferroso é o mais amplamente utilizado e estudado, sendo considerado o padrão de referência, e encontra-se disponível em diferentes formulações e dosagens. Um comprimido de 325 mg de sulfato ferroso fornece aproximadamente 65 mg de ferro elementar, o que representa cerca de 20%. O fumarato ferroso contém aproximadamente 33% de ferro elementar, logo um comprimido de 325 mg oferece cerca de 106 g de ferro elementar. Já um comprimido de 325 mg de gluconato ferroso disponibiliza cerca de 38 mg de ferro elementar, o que corresponde a cerca de 12% (19,42). Além destas formulações, existem outras que são utilizadas, como o sulfato de ferroglicina, ascorbato ferroso, tartarato ferroso ou iodeto ferroso (52).

A absorção do ferro oral é aumentada quando administrado em jejum, embora a tolerância gastrointestinal seja, geralmente, melhor quando tomado com alimentos. A coadministração com ácido ascórbico, mais conhecido por vitamina C, pode melhorar a absorção ao reduzir o  $Fe^{3+}$  a  $Fe^{2+}$  e promover a formação de complexos solúveis (Figura 5). Além disso, a absorção do ferro também varia com a quantidade de ferro armazenada no corpo, isto é, em indivíduos com maior deficiência de ferro a absorção intestinal do ferro aumenta (42,53).



**Figura 5 – Via de absorção dos sais ferrosos. Adaptado de (53).**

DcytB – Citocromo b duodenal redutase; DMT1 – Transportador de Metal Divalente 1;  $Fe^{2+}$  – Ferro Ferroso;  $Fe^{3+}$  – Ferro Férnico;  $O_2$  – Oxigénio.

A dose habitual de ferro elementar para adultos situa-se entre 100 a 200 mg por dia e 3 a 6 mg/kg por dia para crianças, administrada em uma ou duas tomas. Estima-se, contudo, que a quantidade máxima de ferro elementar que pode ser absorvida eficientemente por dia, a partir

de uma preparação oral, é de cerca de 10 a 20 mg, sendo o restante excretado ou acumulado no lúmen intestinal, contribuindo para efeitos secundários locais (16,17,40,52).

Estudos mais recentes demonstram que a administração em dias alternados, ou em doses únicas diárias, pode ser igualmente eficaz e melhor tolerada. Esta abordagem baseia-se na descoberta de que a administração repetida de ferro oral ativa mecanismos homeostáticos, induzindo a produção de hepcidina, o que reduz a absorção intestinal do ferro nas 24 a 48 horas seguintes. Assim, a administração intermitente permite otimizar a absorção sem comprometer a eficácia clínica e com menor risco de efeitos adversos gastrointestinais (17,42,47,52,53).

Apesar da sua eficácia hematológica, o ferro oral apresenta frequentemente efeitos adversos, sendo que, de acordo com a *International Pharmaceutical Federation* (2024), até 50% dos indivíduos experienciam-no, sendo esta a principal causa de abandono do tratamento (19,42). Estes incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, dispepsia, obstipação ou diarreia, sabor metálico e pigmentação dentária nas formulações líquidas (16,42,52).

Estas manifestações estão associadas à irritação da mucosa gastrointestinal e à formação de radicais livres pelo ferro não absorvido, o que promove o stress oxidativo. Além disso, o excesso de ferro não absorvido pode alterar a diversidade e composição da microbiota intestinal, promovendo o crescimento de bactérias patogénicas e contribuindo para um ambiente inflamatório. Este desequilíbrio pode agravar os sintomas gastrointestinais e ter implicações mais amplas na saúde intestinal (47,52).

Para melhorar a adesão terapêutica, têm sido desenvolvidas, mais recentemente, formulações orais, baseadas em mecanismos de absorção alternativos, que visam reduzir a irritação da mucosa gastrointestinal e, assim, melhorar a tolerabilidade, sem comprometer a eficácia da absorção (53,54).

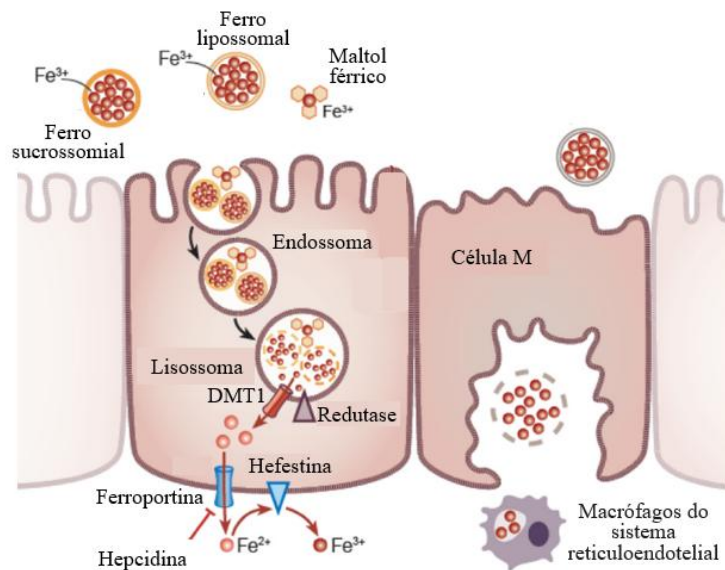
Entre estas formulações, destaca-se o ferro lipossomal, também denominado ferro microencapsulado ou nanoparticulado, onde o pirofosfato férrico é encapsulado numa bicamada fosfolipídica. Esta tecnologia protege o ferro da oxidação e do contacto direto com a mucosa intestinal, reduzindo significativamente os efeitos adversos gastrointestinais e promovendo uma maior biodisponibilidade. A absorção pode ocorrer por endocitose ou macropinocitose, seguida de degradação lisossomal e libertação do ferro, ou ainda por células M do tecido linfóide intestinal, como as placas de Peyer (Figura 6). Após a absorção nestas células, as nanopartículas são distribuídas pela corrente sanguínea, sendo posteriormente captadas por macrófagos hepáticos e esplénicos, que degradam a estrutura lipossomal e libertam o ferro. Esta via,

independente da acidez gástrica e da via DMT1, permite contornar a regulação pela hepcidina, o que é vantajoso em estados inflamatórios. Estudos clínicos demonstraram melhoria dos parâmetros hematológicos com boa tolerância, embora sejam ainda necessários ensaios de larga escala para confirmar a sua eficácia em comparação com as formulações tradicionais (52,53).

O ferro sucrossomial, uma inovação baseada no encapsulamento de pirofosfato férrico numa matriz de sacarose esterificada com ácidos gordos e lecitina, formando uma bicamada fosfolipídica. Esta bicamada é ainda revestida por fosfato tricálcico e amido, formando o “sucrossoma”, que lhe confere resistência ao ácido gástrico. Além disso, a sua estrutura lipídica reduz significativamente os efeitos adversos e contribui para uma ótima tolerabilidade, o que o torna uma excelente opção para doentes com baixa tolerância aos sais ferrosos tradicionais (52,55,56). O ferro sucrossomial é absorvido por mecanismos alternativos, semelhantes à absorção do ferro lipossomal, nomeadamente através de endocitose e das células M do tecido linfóide intestinal, como se pode observar na Figura 6. Deste modo, o ferro sucrossomial também, é eficaz em situações inflamatórias, onde a via tradicional de absorção se encontra comprometida. Adicionalmente, recorre parcialmente à via paracelular, o que o distingue de outras formulações nanoparticuladas. Estudos mostram que o ferro sucrossomial apresenta eficácia clínica comparável à administração intravenosa em contextos de doenças crónicas, com efeitos adversos mínimos. No entanto, apesar de ser eficaz a aumentar os níveis de Hb, não foi tão eficaz na reposição das reservas de ferro (16,40,52,56).

O maltol férrico é um complexo formado entre o  $Fe^{3+}$  e três moléculas de maltol, açúcar natural com propriedades quelantes. Este complexo apresenta elevada estabilidade, conferindo proteção ao ferro no ambiente ácido do estômago e minimizando o stress oxidativo intestinal. O seu carácter neutro e lipofílico favorece a absorção intestinal, resultando numa biodisponibilidade aumentada em comparação com os sais ferrosos tradicionais (54,55). A absorção pode ocorrer por duas vias complementares. A mais descrita envolve a dissociação do complexo no lúmen intestinal, com redução de  $Fe^{3+}$  a  $Fe^{2+}$ , seguida de absorção via DMT1 (52,55). Em alternativa, outros estudos demonstram que o complexo pode ser absorvido intacto por endocitose, entrando nos enterócitos sem dissociação prévia. Neste caso, o complexo é processado em endossomas e lisossomas, libertando o ferro intracelularmente, que é depois exportado pela ferroportina, sob controlo da hepcidina (Figura 6) (53,54). Resultados de ensaios clínicos demonstraram que o ferro maltol é eficaz em aumentar a Hb, a ferritina e a TSAT, com um perfil de segurança favorável em comparação com sais ferrosos. Tem sido utilizado com

sucesso em doentes com doença inflamatória intestinal e doença renal crónica apresentando bom perfil de segurança e tolerabilidade, mas o custo limita a sua utilização ampla (16,52–54).



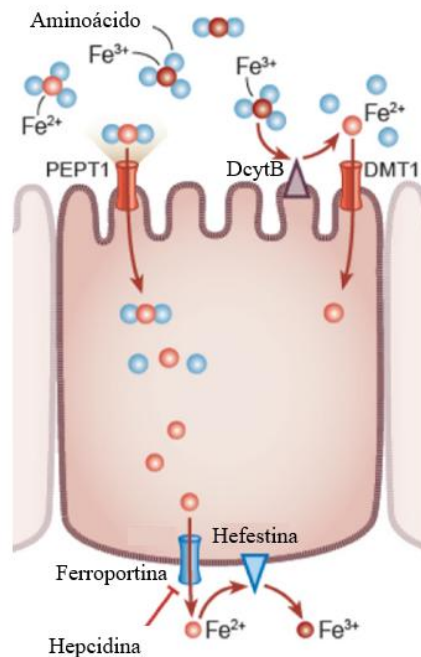
**Figura 6 - Vias de absorção de nanopartículas e quelantes lipofílicos de ferro. Adaptado de (53).**

DMT1 – Transportador de Metal Divalente 1;  $\text{Fe}^{2+}$  – Ferro Ferroso;  $\text{Fe}^{3+}$  – Ferro Férrico.

O citrato férrico é uma formulação oral em que o  $\text{Fe}^{3+}$  está complexado com ácido cítrico tricarboxílico e moléculas de água, formando um composto solúvel e estável. Esta formulação foi inicialmente desenvolvida como quelante do fósforo em doentes com doença renal crónica em diálise, sendo administrada através do dialisado. Todavia, demonstrou também eficácia na correção da AF, especialmente em doentes com hiperfosfatemia. Mais tarde, devido à crescente preocupação com o risco de infeção, foi desenvolvida uma formulação de citrato férrico intravenoso (17,52,55,57). Em meio ácido, forma complexos oligoméricos que sequestram fosfato dietético e protegem a mucosa intestinal, já em meio mais alcalino, no duodeno, origina complexos mononucleares solúveis, favorecendo a absorção do ferro. Esta versatilidade em diferentes pH confere-lhe boa absorção, mesmo em casos de acloridria ou uso de inibidores da bomba de prótons (57). A resposta hematológica é geralmente eficaz, com aumento gradual da Hb, da TSAT e da ferritina. Os efeitos adversos gastrointestinais, como diarreia e obstipação, costumam ser mínimos sendo, portanto, uma formulação bem tolerada, possivelmente devido à formação dos complexos oligoméricos (42,52,55,57). Apesar de promissor, o citrato férrico continua a depender da regulação pela hepcidina, o que pode limitar a sua eficácia em contextos inflamatórios (52,57).

O succinilato de proteína de ferro é uma formulação oral composta por 5% de  $\text{Fe}^{3+}$  ligado à caseína succinilada, que atua como matriz proteica estabilizadora (56,58). Esta estrutura foi desenvolvida para manter o ferro ligado em meio ácido, protegendo a mucosa gástrica, e libertá-lo gradualmente em pH neutro ou alcalino no duodeno e jejuno proximal. Deste modo, reduz a irritação gástrica e melhora a disponibilidade do ferro, impedindo a formação de precipitados férricos insolúveis. O ácido succínico presente na formulação potencia a absorção intestinal e os estudos demonstram que a absorção do ferro é mais lenta, mas sustentada, atingindo níveis plasmáticos equivalentes aos do sulfato ferroso. A principal vantagem é a sua excelente tolerabilidade gastrointestinal, com uma taxa de efeitos adversos baixa. A absorção do ferro ocorre maioritariamente por via DMT1, estando sujeita à regulação pela hepcidina. No entanto, modelos animais demonstraram que o tratamento com succinilato de proteína de ferro não induz aumento significativo dos níveis de hepcidina, existindo indícios de vias complementares ou modulação diferente. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar os mecanismos envolvidos na sua absorção (52,53,58).

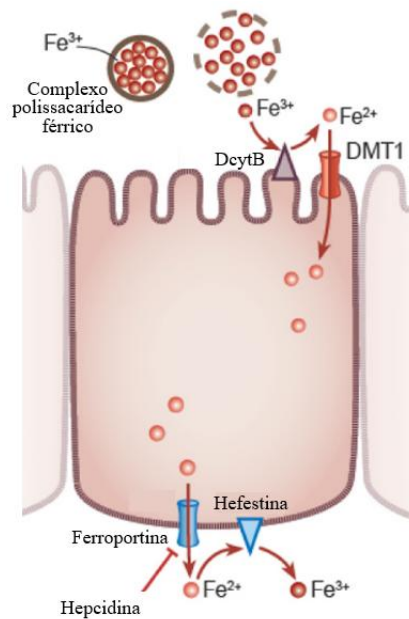
O bisglicinato ferroso é uma forma quelada de ferro em que o  $\text{Fe}^{2+}$  está ligado a dois resíduos de glicina, um composto estável e bem tolerado. Embora se pensasse que o complexo fosse absorvido intacto por transportadores de aminoácidos, estudos recentes demonstraram que a absorção do ferro a partir do bisglicinato depende, em grande parte, da expressão de DMT1, sugerindo que o ferro e a glicina se dissociam no lúmen intestinal antes da absorção, como demonstra a Figura 7. Por outro lado, estudos em modelos animais mostraram que combinações de aminoácidos como glutamato, glutamina, aspartato e glicina aumentam a expressão de DMT1 e potenciam a absorção intestinal de ferro, o que poderá explicar, em parte, a boa performance desta formulação, embora esse efeito tenha sido observado com ferro não heme isolado, e não diretamente relacionado com o bisglicinato. No entanto, dados experimentais também sugerem que parte do complexo pode ser absorvido intacto por transportadores de dipeptídeos, como o PEPT1, sendo posteriormente hidrolisado nos enterócitos (Figura 7). Esta possibilidade indicia que o bisglicinato pode beneficiar de vias de absorção alternativas ao DMT1, o que pode contribuir para a sua elevada biodisponibilidade, mesmo em estados inflamatórios (53). Ensaios clínicos demonstraram que o ferro bisglicinato apresenta uma biodisponibilidade superior à do sulfato ferroso e menor incidência de efeitos adversos gastrointestinais, sendo eficaz em contextos de prevenção, como na fortificação alimentar, suplementação em grávidas e noutras populações vulneráveis (47).



**Figura 7 - Vias de absorção dos complexos/quelatos de ferro com aminoácidos.**  
**Adaptado de (53).**

DcytB – Citocromo b duodenal redutase; DMT1 – Transportador de Metal Divalente 1;  $\text{Fe}^{2+}$  – Ferro Ferroso;  $\text{Fe}^{3+}$  – Ferro Férrico; PEPT1 – Transportador de péptidos 1.

O complexo polissacarídeo férrico é uma formulação oral composta por um núcleo de  $\text{Fe}^{3+}$  estabilizado por um transportador polisacarídico hidrossolúvel, podendo ser isolado de plantas ou sintetizado quimicamente (53). A sua conceção visou permitir a administração de altas doses de ferro elementar com menor reatividade local, em particular com menor risco de stress oxidativo e irritação gastrointestinal. Após ingestão, o complexo é digerido no trato gastrointestinal, libertando  $\text{Fe}^{3+}$  e oligossacarídeos com capacidade redutora, que favorecem a conversão de  $\text{Fe}^{3+}$  em  $\text{Fe}^{2+}$  e a sua absorção via DMT1, predominantemente no duodeno (Figura 8). Contudo, parte do ferro pode ser libertada em regiões mais distais, onde a absorção é menos eficiente, o que poderá justificar a sua biodisponibilidade inferior face aos sais ferrosos. Apesar de ser promovido como melhor tolerado, ensaios clínicos comparativos mostraram que o complexo polissacarídeo férrico é menos eficaz do que sais ferrosos na correção da anemia e, nalguns estudos, associou-se a maior incidência de diarreia. Assim, o complexo polissacarídeo férrico pode constituir uma alternativa útil em casos de intolerância ao ferro convencional, embora não tenha demonstrado superioridade em eficácia ou segurança de forma consistente (52,53).



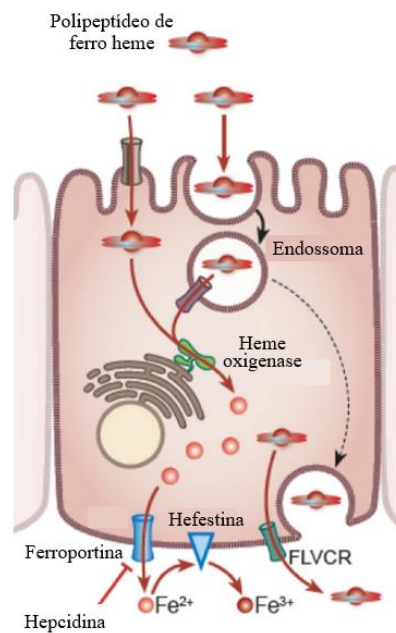
**Figura 8 - Via de absorção do complexo polissacarídeo férrico. Adaptado de (53).**

DcytB – Citocromo b duodenal redutase; DMT1 – Transportador de Metal Divalente 1;  $\text{Fe}^{2+}$  – Ferro Ferroso;  $\text{Fe}^{3+}$  – Ferro Férrico.

O ferro carbonílico é uma forma oral de ferro elementar altamente puro, composto por partículas microscópicas obtidas por vaporização de pentacarbonilo de ferro, sendo comum como aditivo alimentar (52,59). A sua absorção intestinal depende da oxidação gradual no ambiente ácido gástrico, libertando ferro ionizado ( $\text{Fe}^{2+}$ ), que é absorvido principalmente via DMT1. Esta cinética lenta e progressiva contribui para uma absorção mais controlada, com menor risco de toxicidade aguda e boa tolerabilidade gastrointestinal (59). Estudos demonstraram que o ferro carbonílico é capaz de corrigir a AF e prevenir a deficiência em mulheres na pré-menopausa e dadoras de sangue, com biodisponibilidade comparável ao sulfato ferroso, embora distribuída ao longo de um período mais prolongado. No entanto, os efeitos adversos gastrointestinais típicos como diarreia, cólicas e sabor metálico são frequentes, embora geralmente ligeiros. Apesar do seu bom perfil de segurança, os dados clínicos sobre eficácia são ainda limitados, e não demonstrou superioridade significativa face às formulações convencionais. Assim, o ferro carbonílico é mais indicado em regimes de prevenção ou manutenção e menos apropriado em contextos de anemia grave ou necessidade de reposição rápida (52,59).

Por fim, o polipeptídeo de ferro heme é obtido através de hidrólise enzimática da Hb bovina ou suína, originando pequenos complexos altamente solúveis de ferro na forma heme. Esta forma mimetiza o ferro heme da dieta e é absorvida no intestino por uma via distinta do ferro não heme, não dependendo da redução do ferro ou da regulação pela hepcidina. Após endocitose,

ocorre degradação intracelular pela heme oxigenase que liberta o ferro para exportação pela ferroportina. Existe, ainda, a hipótese de parte do polipeptídeo de ferro heme ser excretado intacto do enterócito, via recetor do subgrupo C do vírus da leucemia felina (FLVCR), independentemente da acidez gástrica, da hepcidina e de inibidores dietéticos, como está ilustrado na Figura 9, sendo depois metabolizado no fígado (52,53,60). Embora o polipeptídeo de ferro heme apresente vantagens teóricas em termos de absorção e tolerância, os dados clínicos disponíveis ainda são limitados. Um estudo recente, publicado na *Haematologica* (2024), concluiu que o polipeptídeo de ferro heme não demonstrou superioridade em segurança ou eficácia em relação a outras formas orais ou intravenosas de ferro. Além disso, o custo significativamente mais elevado e a falta de estudos controlados de longa duração limitam a sua aplicação clínica generalizada. Assim, o seu uso deve ser reservado para situações específicas, como intolerância ao ferro convencional, doentes renais crónicos ou falência terapêutica prévia (52,53).



**Figura 9 - Via de absorção do polipeptídeo de ferro heme. Adaptado de (53).**

Fe<sup>2+</sup> – Ferro Ferroso; Fe<sup>3+</sup> – Ferro Férrico; FLVCR – Recetor do Subgrupo C do Vírus da Leucemia Felina.

Apesar destas inovações, é importante destacar que, até à data, nenhum dos novos compostos demonstrou, de forma inequívoca, uma superioridade em eficácia hematológica face aos sais ferrosos convencionais, sendo a sua principal vantagem a melhor tolerabilidade em subgrupos específicos de doentes (52).

A duração do tratamento depende da severidade da anemia e da reposição das reservas de ferro. Em adultos, são habitualmente necessários 3 a 6 meses de terapêutica contínua, e em crianças

entre 2 a 3 meses, mesmo após a normalização da Hb, de modo a assegurar a reposição dos depósitos, de preferência até um nível de ferritina  $>100 \mu\text{g/L}$ , e prevenir recaídas (15,17,42). A resposta ao tratamento deve ser monitorizada com nova avaliação da concentração de Hb, da ferritina sérica e TSAT, consoante o grau de anemia (19,42,52). A reticulocitose, sinal precoce de resposta à terapêutica, pode ser observada a partir das 72 horas, mas tende a ser mais evidente após 7 a 10 dias (19,47). Com a implementação da terapêutica, espera-se um aumento da Hb de aproximadamente 1 a 2 g/dL ao fim de 4 semanas, o que constitui um bom indicador de resposta ao tratamento (15,42,52).

A ausência de resposta, isto é um aumento da Hb  $<1 \text{ g/L}$  após 2 a 4 semanas de ferro oral, sugere má adesão, má absorção, perda contínua de sangue ou a presença de um diagnóstico alternativo (17,19,38).

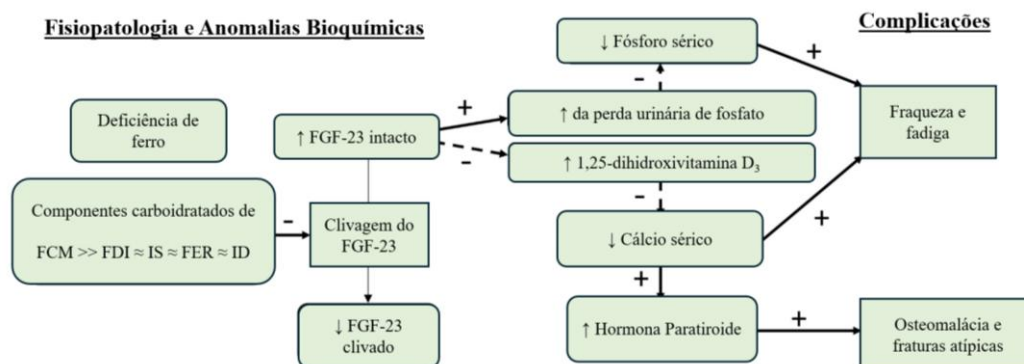
### **5.1.2 Ferro intravenoso**

A terapêutica com ferro intravenoso é uma alternativa importante nos casos em que a administração oral se revela ineficaz, mal tolerada ou clinicamente inadequada (16,17,47). Esta via permite uma reposição mais rápida dos níveis de Hb e das reservas de ferro, sendo particularmente útil em situações em que se pretende uma resposta hematológica célere, como em casos de anemia grave com sintomatologia relevante e instabilidade hemodinâmica, no segundo ou terceiro trimestre da gravidez ou em contexto pré-operatório. A via intravenosa está também indicada em contextos de má absorção intestinal e na presença de doenças inflamatórias crónicas, em que a elevação crónica da hepcidina impede a absorção adequada do ferro oral (16,19,42,52,61).

A principal vantagem da terapêutica intravenosa reside na sua eficácia e rapidez na resposta clínica e hematológica, superando as limitações da absorção intestinal, frequentemente comprometida em doentes com AF. Além disso, o ferro intravenoso não induz picos significativos de hepcidina, favorecendo uma mobilização mais eficaz do ferro para a eritropoiese (42,47). Contudo, existem preocupações crescentes quanto aos efeitos adversos associados ao ferro intravenoso, nomeadamente reações de hipersensibilidade, risco de anafilaxia, hipofosfatemia, aumento da suscetibilidade a infeções, ocorrência de eventos cardiovasculares e risco de sobrecarga de ferro em contextos inflamatórios ou de metabolismo alterado (16,52,55).

Um efeito adverso cada vez mais reconhecido da terapêutica intravenosa com ferro é a hipofosfatemia induzida por fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23). Esta condição

resulta da inibição da degradação do FGF-23, provocada pelos grupos de hidratos de carbono presentes na formulação. Tal inibição resulta numa acumulação da forma intacta e ativa do FGF-23, que induz uma maior excreção urinária de fosfato (fosfatúria). A consequente depleção de fósforo sérico pode manifestar-se por fraqueza, fadiga e alterações do metabolismo ósseo, sendo de difícil correção por suplementação convencional (17,61). Além disso, a elevação contínua do FGF-23 reduz a produção de 1,25-dihidroxitamina D, levando a hipocalcemia e estimulação compensatória da secreção de paratormona, contribuindo para hiperparatiroidismo secundário. Este conjunto de alterações constitui a “síndrome 6H”, caracterizada por FGF-23 elevado, hipofosfatemia, hiperfosfatúria, hipovitaminose D, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundário (Figura 10). A carboximaltose férrica é a formulação mais frequentemente associada a este quadro, seguida pela derisomaltose férrica, sendo raramente observado com sacarose férrica e extremamente raro com ferromoxitol ou ferro dextrano. Apesar da variabilidade nas estimativas de incidência, complicações crónicas como osteomalácia e fraturas atípicas são mais frequentemente relatadas com a carboximaltose, o que reforça a importância da seleção criteriosa da formulação em grupos de risco (42,55,61).



**Figura 10 - Mecanismo fisiopatológico da hipofosfatemia induzida por ferro intravenoso, com destaque para o papel do FGF-23. Adaptado de (55).**

FCM — Carboximaltose Férrica; FDI – Derisomaltose Férrica; FER – Ferumoxitol; FGF-23 – Fator de Crescimento de Fibroblastos 23; ID – Ferro Dextrano; IS – Sacarose Férrica.

Um outro efeito adverso, menos frequente, mas clinicamente significativo, é o extravasamento do ferro intravenoso para os tecidos subcutâneos durante a administração, também conhecido por siderose cutânea ou coloração por hemossiderina. Pode resultar numa hiperpigmentação cutânea, acastanhada-acinzentada, duradoura na zona da injeção, frequentemente descrita como semelhante a uma tatuagem. Costuma ser antecedido por dor local e sensação de irritação e, apesar de não implicar dano funcional, pode ter impacto negativo na autoestima e no bem-estar psicológico do doente, devido às alterações visíveis na pele (16,42).

Embora a maioria das formulações modernas tenha demonstrado bom perfil de segurança, com baixa incidência de efeitos adversos graves, é essencial que os profissionais de saúde estejam cientes deste risco, saibam reconhecer e agir em caso de choque anafilático e informem adequadamente os pacientes antes do início da administração. Para além disso, estes riscos justificam vigilância médica rigorosa, especialmente nas primeiras administrações. Caso haja alguma reação ligeira à infusão pára-se a infusão temporariamente, após o que esta deve ser retomada, mas com uma velocidade de infusão mais lenta (19,48,52,54).

A escolha da formulação de ferro intravenoso deve atender à dose total necessária, determinada pelo défice de ferro, bem como à conveniência do esquema de administração, ao historial clínico do doente, ao perfil de segurança da formulação, aos custos envolvidos e às preferências tanto do médico como do doente (16,42). Tradicionalmente, a estimativa da dose de ferro a administrar é feita com recurso à fórmula de Ganzoni (Equação 1) onde a Hb alvo é de 15 g/dL em adultos ( $\geq 35$  kg) e 13 g/dL em crianças ( $< 35$  kg), e as reservas de ferro estimadas em 500 mg ou 15 mg/kg respetivamente. Contudo, esta fórmula tem vindo a ser progressivamente substituída por esquemas simplificados baseados em tabelas pré-definidas (17,61).

$$\text{Equação 1 - Ferro total (mg)} = \text{Peso corporal (kg)} \times (\text{Hb alvo} - \text{Hb atual}) \times 2,4 + \text{reservas de ferro}$$

As formulações modernas de ferro intravenoso caracterizam-se por possuírem um núcleo de oxi-hidróxido férrico rodeado por um complexo de hidratos de carbono, o que permite a libertação controlada do ferro para a transferrina, com menor toxicidade e um perfil de segurança significativamente superior às formulações mais antigas. Entre as opções disponíveis destacam-se a carboximaltose férrica, a derisomaltose férrica, o gluconato férrico, o ferromoxitol e o sacarato de ferro (42,61).

Após a administração, o ferro é predominantemente absorvido pelos macrófagos hepáticos e esplénicos, onde se armazena de forma segura e vai sendo libertado progressivamente para a transferrina, mimetizando o comportamento fisiológico da ferritina. Esta libertação gradual contribui para uma entrega sustentada de ferro à medula óssea e a outros tecidos (40).

A carboximaltose férrica é uma das formulações modernas, sendo amplamente utilizada. É composta por  $\text{Fe}^{3+}$  complexado com carboximaltose, um polímero de glicose, o que lhe confere elevada estabilidade e permite administração de doses elevadas, sem necessidade de teste de dose (16,19,40,61). De acordo com as recomendações da *International Pharmaceutical Federation* (2024), em indivíduos com peso  $\geq 50$  kg, deve ser administrada 1 ou 2 doses de 750 mg, com um intervalo mínimo de 7 dias; já em indivíduos com peso  $< 50$  kg, a dose

recomendada é de 15 mg/kg, também dividida em 1 ou 2 administrações com o mesmo intervalo, com infusões de 15 minutos de duração (42). No entanto, também se pode recorrer a uma única administração de 1000 mg de ferro elementar, durante 15 minutos (19).

Outra formulação recente é a derisomaltose férrica, anteriormente conhecida como isomaltosídeo férrico, composta por ferro ligado a isomaltosídeos de cadeia longa que lhe conferem alta estabilidade. Esta característica permite uma administração flexível e personalizada da dose, ajustada ao défice total de ferro (17,61). De acordo com as recomendações da *International Pharmaceutical Federation* (2024), em indivíduos com peso  $\geq 50$  kg, pode ser administrada uma dose única de 1000 mg durante de 15 a 30 minutos ou até 3 doses de 500 mg em 7 dias, com reduzido risco de libertação imediata de ferro iónico livre; em indivíduos com peso  $< 50$  kg, a dose recomendada é de 20 mg/kg em infusão única (42). Deste modo, o seu risco de toxicidade e reações anafiláticas está reduzido, tornando-a uma opção segura mesmo em doentes com comorbilidades. É relevante notar que a sua segurança é comparável à da carboximaltose, mas com menor incidência de hipofosfatemia (55).

O gluconato férrico é uma formulação, mais antiga, de  $Fe^{3+}$  complexado com gluconato. Apresenta estabilidade intermédia, o que limita a dose máxima administrável por sessão, requer uma administração fracionada em várias doses de 125 a 250 mg, geralmente por infusão de 30 a 60 minutos. É utilizado principalmente em ambientes hospitalares e programas de hemodiálise. Não é obrigatório teste de dose, mas é recomendado caso o doente tenha histórico de alergias a medicamentos. Tem bom perfil de segurança, mas a libertação mais rápida de ferro livre aumenta o risco de reações adversas leves, como náuseas, hipotensão e rubor (19,42,61).

O ferro dextrano de baixo peso molecular é uma formulação composta por  $Fe^{3+}$  complexado com dextrano de cadeia curta. Apresenta maior estabilidade do que o antigo ferro dextrano de alto peso molecular, com menor risco de reações anafiláticas graves (16). De acordo com as recomendações da *International Pharmaceutical Federation* (2024), pode ser administrado em infusão única de 1000 mg durante 2 a 6h ou em doses repartidas de 100 mg (42). Contudo, requer teste de dose obrigatória devido ao histórico de hipersensibilidade do grupo dos dextransos, pelo que se recomenda vigilância clínica durante a administração (19,61).

O ferromoxitol é uma nanopartícula superparamagnética de óxido de ferro revestida por um polímero de carboidrato, o poliglucose sorbitol carboximetil éter. Inicialmente desenvolvido como agente de contraste em ressonância magnética, é também eficaz na terapêutica da anemia por deficiência de ferro, especialmente em doentes com doença renal crónica, incluindo os que não fazem hemodiálise. Permite infusão rápida de 510 mg duas vezes por semana ou perfusão

lenta, cerca de 15 minutos, de 1020 mg de ferromoxitol, de forma segura e sem necessidade de dose de teste. Apresenta perfil de segurança e tolerabilidade favorável, com risco mínimo de reações anafiláticas. Devido à sua estrutura única, interfere temporariamente em exames de ressonância magnética, o que deve ser considerado em vigilância oncológica (55,61,62).

O sacarato de ferro foi uma das primeiras formulações de ferro intravenoso modernas, amplamente utilizada. É composta por um núcleo de  $\text{Fe}^{3+}$  rodeado por sacarose, com elevada solubilidade e menor risco de toxicidade imediata. Com estrutura menos estável, necessita de administração em doses fracionadas, geralmente 100 a 300 mg por sessão, 2 a 3 vezes por semana até completar a dose total, sendo frequentemente bem tolerada. A sua utilização é limitada pela necessidade de múltiplas sessões e pela menor eficácia em corrigir rapidamente uma anemia grave. Em contrapartida, o seu perfil de segurança é bom, com taxa de reações adversas muito baixa e sem necessidade de teste de dose, mas deve ser administrada lentamente para evitar reações adversas (16,42,63).

Independentemente da via escolhida, é essencial garantir o seguimento laboratorial da terapêutica, incluindo a monitorização da Hb, da ferritina, da TSAT e, sempre que possível, dos reticulócitos, de forma a confirmar a eficácia do tratamento, evitar complicações como a sobrecarga férrica e ajustar adequadamente o regime terapêutico. Nos casos em que é necessário mais do que uma administração, estes testes devem ser realizados antes de cada infusão (17,42).

### **5.1.3 Transfusão de sangue**

As transfusões de concentrado de eritrócitos representam uma intervenção eficaz para a correção rápida da AF em situações específicas. No entanto, o seu uso deve ser criterioso e reservado para contextos de anemia grave com instabilidade hemodinâmica ou risco de descompensação iminente, como dispneia, angina ou síncope (16,19,42).

Assim, deve-se considerar a transfusão em casos de anemia severa sintomática, particularmente quando os níveis de Hb se encontram abaixo de 7 g/dL e há sinais de hipóxia tecidual, ou ainda em perdas hemorrágicas agudas que comprometam a estabilidade hemodinâmica (42). Em doentes com patologia cardiovascular, valores de Hb inferiores a 9 g/dL podem precipitar eventos isquémicos, justificando também a intervenção transfusional. Também, em situações emergentes, onde não existe tempo útil para uma correção eficaz através da administração de ferro intravenoso, a transfusão pode ser a única opção viável para a estabilização clínica (19,64).

De modo geral, a transfusão não constitui a primeira linha de tratamento da deficiência de ferro, uma vez que não corrige a causa subjacente da anemia nem repõe as reservas de ferro do

organismo. Além disso, está associada a riscos relevantes como reações transfusionais, transmissão de doenças infecciosas e imunossupressão alogénica, especialmente quando realizada de forma repetida. Assim, embora a transfusão possa melhorar transitoriamente os níveis de Hb e aliviar os sintomas de hipoxia, não soluciona a deficiência de ferro subjacente. É, portanto, fundamental assegurar que, mesmo após a estabilização inicial, os doentes recebam suplementação com ferro, por via oral ou intravenosa, para repor adequadamente as reservas de ferro e evitar recidivas da anemia. Adicionalmente, deve-se investigar a etiologia da anemia (17,42).

Atualmente, à luz dos princípios da Gestão do Sangue do Paciente, recomenda-se uma estratégia transfusional restritiva, na qual a transfusão é realizada apenas quando absolutamente necessária e administrada da forma mais conservadora possível, com reavaliação do estado clínico após cada unidade de sangue administrada. Esta abordagem visa reduzir complicações, minimizar a exposição a transfusões desnecessárias e otimizar os resultados clínicos. Importa salientar que a OMS já alertou para a necessidade urgente de implementação deste princípio (17).

## **5.2 Terapêutica Inovadora**

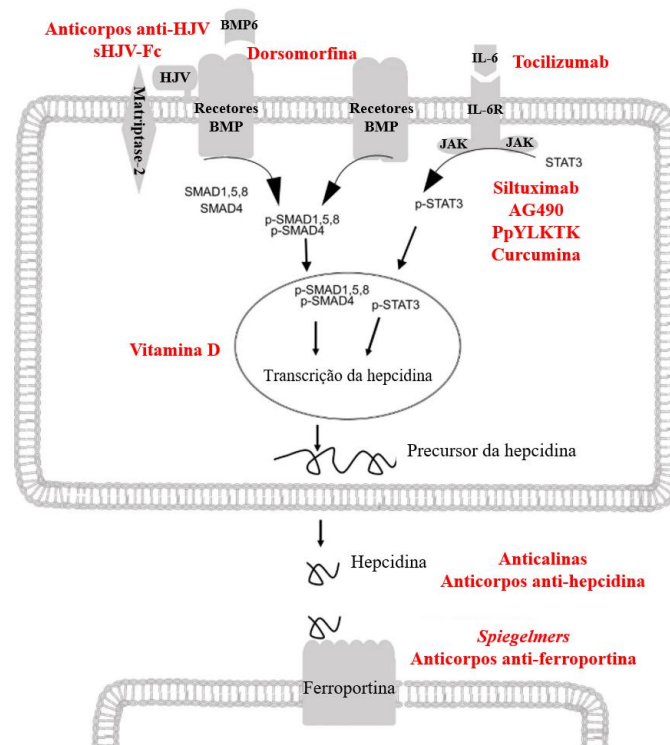
Nos últimos anos, a abordagem terapêutica da AF tem evoluído significativamente com o desenvolvimento de estratégias inovadoras. Esta transformação foi impulsionada por avanços substanciais na compreensão da fisiopatologia do metabolismo do ferro, especialmente no que se refere ao papel central da hepcidina como regulador da homeostase fêrrica e da eritropoiese (26).

### **5.2.1 Moduladores da Hepcidina e Vias associadas**

Conforme mencionado anteriormente, a hepcidina é um regulador central do metabolismo do ferro, cuja função na absorção intestinal e mobilização dos depósitos foi previamente detalhada. Em condições fisiológicas, a sua expressão é regulada de forma dinâmica pelas reservas fêrricas, pela atividade eritropoiética, pelos níveis de oxigénio e por sinais inflamatórios (65). O papel central da hepcidina na fisiopatologia da anemia tem motivado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras focadas na sua modulação. Estas intervenções dividem-se, fundamentalmente, em quatro grandes categorias: inibição direta da hepcidina; bloqueio das vias de sinalização que promovem a sua expressão; restauração da função da ferroportina; e modulação indireta por intervenção nutricional (66,67).

### 5.2.1.1 Inibição da hepcidina

A abordagem mais direta visa neutralizar ou reduzir a produção de hepcidina circulante. Entre as estratégias mais promissoras encontram-se as anticainas, como o PRS-080, que se ligam à hepcidina e inibem a sua função ou os anticorpos monoclonais humanizados anti-hepcidina, como o anticorpo 12B9m (Figura 11). Adicionalmente, terapias com oligonucleótidos de interferência – siRNA - direcionados ao gene *HAMP* permitem reduzir a expressão hepática da hepcidina ao nível transcrricional (66–68).



**Figura 11 – Intervenções terapêuticas na modulação da hepcidina. Adaptado de (67).**

BMP – Proteína Morfogenética Óssea; HJV – Hemojuvelina; IL-6 – Interleucina 6; IL-6R – Recetor de Interleucina 6; JAK – Quinase Janus; SMAD – *Mothers Against Decapentaplegic Homolog*; STAT – Transdutor e Ativador de Sinal da Transcrição; p-SMAD – SMAD fosforilado; p-STAT – STAT fosforilado.

Para além de bloquear a produção ou presença da hepcidina, algumas abordagens visam diretamente impedir a sua ação sobre a ferroportina. É o caso do LY2928057, um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à ferroportina, protegendo-a da internalização e consequente degradação mediada pela hepcidina (Figura 11). Estudos pré-clínicos, demonstraram eficácia em manter a ferroportina funcional, facilitando a exportação de ferro dos enterócitos e macrófagos para a circulação, com consequentes melhorias nos parâmetros hematológicos. Esta abordagem é particularmente relevante em situações onde os níveis de hepcidina permanecem elevados de forma crónica, como na anemia de doenças crónicas. Outra

opção são os aptâmeros *spiegelmers*, como o NOX-H94, também designado de lexaptepid, que impede a degradação da ferroportina mediada pela hepcidina (Figura 11) (67,69,70).

### 5.2.1.2 Inibição das vias reguladoras da expressão da hepcidina

Em estados inflamatórios crônicos, a produção de hepcidina encontra-se desregulada e persistentemente elevada, comprometendo a absorção intestinal de ferro e a liberação das reservas, principalmente através da ativação da via JAK2/STAT3 mediada, especialmente, pela IL-6 (65,67,71). A terapêutica com anticorpos contra os recetores de IL-6 ou anti-IL-6, como o anticorpo tocilizumab ou o siltuximab, respetivamente, têm demonstrado reduzir os níveis de hepcidina em doentes com doenças inflamatórias reumatológicas. Além destes, o AG490 e PpYLKTK, inibidores sintéticos da via JAK2/STAT3, também têm demonstrado eficácia em suprimir o gene da hepcidina (Figura 11) (67,68).

Paralelamente, a via BMP/SMAD é ativada pela proteína morfogenética óssea 6 (BMP6) em conjunto com o seu co-recetor hemojuvelina (HJV), aumentando a transcrição do gene da hepcidina (65–67). A sua modulação com anticorpos monoclonais humanizados anti-HJV, como o ABT-207 e o h5F9-AM8, ou inibidores da BMP, como a dorsomorfina ou o TP-0184, encontram-se em investigação, com resultados promissores na supressão da transcrição do gene *HAMP* (Figura 11). Outra abordagem experimental com bons resultados consiste no uso de sHJV–Fc, uma forma solúvel recombinante de HJV fundida à porção Fc da imunoglobulina humana, que atua como inibidor da sinalização da BMP, impedindo a ativação desta via e reduzindo, assim, a expressão de hepcidina (Figura 11) (67,68).

Outro regulador chave é a matriptase-2, codificada pelo gene *TMPRSS6*, que regula negativamente a via BMP/SMAD através da clivagem da HJV, reduzindo a estimulação da transcrição do gene *HAMP*. As mutações no gene *TMPRSS6*, como se verifica na IRIDA, levam à produção excessiva de hepcidina devido à falta de matriptase-2. Assim, estratégias que mimetizem ou estimulem a atividade da matriptase-2 representam uma via promissora para reduzir os níveis de hepcidina e restaurar a homeostase do ferro (25,66).

Adicionalmente, as heparinas, além de efeito anticoagulante, têm demonstrado um efeito supressor na expressão da hepcidina. Estudos mostram que estas interferem com a via BMP/SMAD ao sequestrarem o BMP6, reprimindo a ativação da via SMAD e, conseqüentemente, inibindo a transcrição do gene *HAMP*. Ensaio em modelos animais e estudos em humanos evidenciaram melhorias nos níveis de hepcidina e nos níveis séricos de ferro após a administração de heparinas (65,67,69). No entanto, como o efeito anticoagulante

das heparinas pode ser indesejado, foram desenvolvidas variantes modificadas, conhecidas como heparinas *glycol-split*. Estas versões sem atividade anticoagulante, como as RO-82 e RO-68, mostraram capacidade de reduzir a expressão da hepcidina em estudos celulares e animais, reforçando o seu potencial enquanto opção terapêutica inovadora na anemia da inflamação (67,68).

### **5.2.1.3 Modulação nutricional da hepcidina**

Além das abordagens farmacológicas, tem-se reconhecido também a influência da nutrição na regulação da hepcidina. Alguns compostos bioativos presentes nos alimentos, como certos polifenóis, atuam sobre a via JAK/STAT; a vitamina D inibe diretamente a transcrição do gene da hepcidina (Figura 11); os ácidos gordos ômega-3 exercem efeitos anti-inflamatórios, reduzindo os níveis de IL-6; e a curcumina modula negativamente a atividade da STAT3 (67,71).

### **5.2.2 Inibidores da prolil-hidroxilase**

Os inibidores da prolil-hidroxilase do fator induzível por hipóxia (HIF-PHIs) representam uma classe terapêutica inovadora na gestão da anemia associada à doença renal crônica (26,72). Estes agentes atuam ao inibir as enzimas prolil-hidroxilases que promovem a degradação dos fatores induzidos por hipóxia (HIF). Ao bloquear essa degradação, os HIF-PHIs estabilizam os HIF, permitindo a estimulação da transcrição dos genes relacionados com a resposta à hipóxia, incluindo o gene da EPO, da transferrina, do DMT1, do DcytB, da ferroportina e do recetor da transferrina (65,66,73). Esta ativação promove, simultaneamente, aumento da produção endógena de EPO dentro da faixa fisiológica, ao contrário do que acontece com os ESA, melhora na absorção intestinal de ferro e mobilização de reservas férricas, criando um ambiente mais favorável para a eritropoiese, mesmo na presença de inflamação crônica. Além disso, potenciam mecanismos adicionais, como a supressão da hepcidina via indução da eritroferrona e síntese de ferroportina (72–74).

A eficácia dos HIF-PHIs, como o roxadustat, daprodustat e vadadustat, tem sido demonstrada em vários ensaios clínicos. Estes estudos revelaram melhorias sustentadas nos níveis de Hb, tanto em doentes não dialíticos como em doentes em hemodiálise, com eficácia semelhante ou superior aos ESA (72,73). Contudo, apesar do seu potencial, a utilização dos HIF-PHIs requer avaliação da segurança a longo prazo e vigilância quanto ao risco cardiovascular e tumoral, dado a sua ação em diversas vias biológicas (72,75). A sua disponibilidade e incorporação na prática clínica está a evoluir, representando uma alternativa promissora e fisiologicamente

coerente na terapêutica da anemia da doença renal crônica e, potencialmente, de outras anemias de inflamação (74,76).

### **5.2.3 Regulação Epigenética**

A regulação epigenética tem vindo a ganhar destaque como abordagem terapêutica na anemia, particularmente em contextos refratários ou associados a doenças crônicas, ao permitir intervir na expressão de genes fundamentais para a eritropoiese e para o metabolismo do ferro sem modificação da sequência de DNA (77).

Os microRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA não codificante que controlam a expressão genética ao nível pós-transcricional, ligando-se aos mRNAs e regulando a sua tradução (77). Diversos miRNAs foram implicados na homeostase do ferro, como o miR-122, que regula a hepcidina, apesar de serem necessários mais estudos para clarificar o seu papel, ou o miR-210, envolvido na resposta à hipóxia, que afeta negativamente a transferrina. Outros, como o miR-200b e o miR-130a, atuam, respetivamente, sobre a ferritina e sobre recetores da via BMP/SMAD, afetando os mecanismos que controlam a expressão da hepcidina. Em contextos de deficiência de ferro ou hipóxia, estas moléculas adaptam a expressão genética para maximizar a absorção e a mobilização do ferro disponível (71,77).

Além do seu papel direto na eritropoiese, a disponibilidade intracelular de ferro influencia a própria atividade da maquinaria de processamento dos miRNAs. A *Poly(rC)-binding protein 2*, PCBP2, essencial para o amadurecimento de miRNAs através da sua interação com a enzima Dicer, fica com a sua função comprometida em situações de sobrecarga férrica. Este bloqueio pode ser revertido com o uso de quelantes de ferro, que restabelecem a atividade desta via, sugerindo uma ligação direta entre a homeostase férrica e a regulação pós-transcricional da expressão genética. Esta descoberta abre caminho para o desenvolvimento de terapias que, ao regular o ferro intracelular, possam também modular a expressão de miRNAs relevantes na eritropoiese (78).

### **5.2.4 Redes metálico-polifenólicas**

Um avanço promissor nesta área é o desenvolvimento de formulações inovadoras baseadas em redes metálico-polifenólicas. Estas redes formam complexos estáveis entre íons de ferro e compostos antioxidantes contendo polifenóis, como o ácido tânico ou a epigallocatequina galato, promovendo uma libertação mais gradual e protegida do ferro no trato gastrointestinal. Esse efeito é possibilitado pelo seu revestimento com um polímero entérico, que evita a degradação em meio ácido e assegura a sua chegada intacta ao intestino. Estudos *in vivo*

demonstraram que este tipo de formulação apresenta excelente biocompatibilidade, com bons resultados hematológicos e menor toxicidade gastrointestinal, devido às propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do ácido tânico, comparativamente aos sais ferrosos convencionais. Embora ainda não esteja aprovada para uso clínico, esta tecnologia oferece uma alternativa promissora para melhores resultados terapêuticos e maior adesão ao tratamento (79).

### **5.2.5 Probióticos, prebióticos e simbióticos**

Outra abordagem emergente no apoio à terapêutica da anemia consiste na utilização de suplementos à base de probióticos, prebióticos ou simbióticos. Os probióticos, nomeadamente algumas estirpes de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, podem criar um ambiente mais favorável à absorção de ferro ao produzirem ácidos orgânicos que ajudam a converter o  $\text{Fe}^{3+}$ , pouco absorvível, em  $\text{Fe}^{2+}$ , mais facilmente assimilável pelas células intestinais. Além disso, influenciam a expressão de transportadores de ferro, como o DMT1, e modulam positivamente a microbiota intestinal, contribuindo para um efeito anti-inflamatório geral, o que pode ser particularmente vantajoso em indivíduos com inflamação crónica. Complementarmente, os prebióticos, como os frutooligosacarídeos, servem de “alimento” promovendo o crescimento de bactérias benéficas e, conseqüentemente, melhoram o ambiente intestinal para uma absorção mais eficiente do ferro. Estudos clínicos demonstraram que estas intervenções, especialmente quando administradas sob a forma de simbióticos, isto é, a combinação de probióticos e prebióticos, podem contribuir para melhorias mais consistentes nos parâmetros hematológicos devido aos seus efeitos sinérgicos (80).

### **5.2.6 Lactoferrina**

A lactoferrina é uma glicoproteína com elevada afinidade para o  $\text{Fe}^{3+}$ , superior à da transferrina, apresentando-se como uma alternativa promissora às formulações tradicionais de ferro inorgânico, especialmente na gravidez. Possibilita uma entrega de ferro de forma mais seletiva às células intestinais, através de recetores específicos, cuja expressão aumenta em estados de deficiência. Além disso, ao sequestrar o ferro livre, previne o stress oxidativo e protege a mucosa gastrointestinal. Estudos em grávidas demonstraram a sua eficácia na correção da anemia por deficiência de ferro e na melhoria dos parâmetros hematológicos, com melhor tolerabilidade gastrointestinal quando comparada aos sais ferrosos. Esta eficácia deve-se não só à sua capacidade de fornecer ferro biodisponível, mas também ao seu efeito regulador na homeostase férica, pois o seu papel imunomodulador e antioxidante permite reduzir as citocinas inflamatórias, contribuindo para a normalização da hepcidina e restauração da atividade da ferroportina. Assim, a lactoferrina revela-se uma alternativa segura e

multifuncional às formulações clássicas, especialmente útil em contextos de inflamação crónica ou intolerância aos sais ferrosos. De destacar, que a sua segurança está bem estabelecida, sendo reconhecida como segura, seja como aditivo alimentar ou como suplemento, por entidades como a *Food and Drug Administration* e a *European Food Safety Authority* (81).

### **5.2.7 Suplementos com ferro microencapsulado**

A tecnologia de microencapsulação tem sido aplicada à suplementação férrica para proteger o ferro da interação com outros nutrientes e minimizar a irritação da mucosa intestinal. Um exemplo promissor é o uso de alginato de sódio como agente de encapsulamento, formando uma matriz protetora que apenas se dissocia no intestino a pH básico, reduzindo assim os efeitos gastrointestinais adversos e melhorando a estabilidade da formulação. Deste modo, foi microencapsulado sacarato férrico com vitamina C e vitaminas do complexo B, cuja administração revelou eficácia na correção da AF, com excelente tolerabilidade. Esta combinação sinérgica favorece não só a absorção do ferro como também apoia a eritropoiese, sendo especialmente útil em populações com elevada prevalência de deficiência de ferro. Apesar do seu potencial, estas terapias requerem mais validação em estudos clínicos de larga escala, mas representam uma via promissora de intervenção com melhoria na adesão terapêutica (82).

Contudo, apesar dos avanços promissores, a maioria destes tratamentos ainda se encontra em fases experimentais ou ensaios clínicos iniciais. A heterogeneidade dos perfis dos doentes, a variabilidade individual na expressão de hepcidina e a ausência de métodos amplamente disponíveis para a sua quantificação, limitam, ainda, a aplicação clínica destes tratamentos (65).

## **6 Prevenção e estratégias de intervenção**

A anemia ferropénica constitui uma condição altamente prevalente e, em grande medida, evitável, cuja abordagem eficaz requer estratégias de prevenção e intervenção precoce. A sua elevada incidência, sobretudo em grupos vulneráveis, reforça a necessidade de políticas integradas de saúde pública e de ações contínuas orientadas para a literacia em saúde, o rastreio e a correção de défices nutricionais (1,18,42).

### **6.1 Prevenção Primária: Alimentação e Educação para a Saúde**

A prevenção primária da anemia ferropénica assenta em práticas alimentares adequadas e em estratégias de promoção da saúde que visem aumentar o conhecimento da população sobre a importância do ferro na dieta (1,20,83).

O incentivo ao consumo de alimentos ricos em ferro heme, como carnes vermelhas, e ferro não heme, como leguminosas, vegetais de folha verde escura e cereais integrais, bem como de fontes de vitamina C que potenciam a absorção do ferro, constitui uma medida essencial. Em contrapartida, deve ser evitado o consumo simultâneo de alimentos que inibem a absorção do ferro, como produtos lácteos em excesso, chá e café (42,83,84).

A educação nutricional desempenha um papel determinante na mudança de comportamentos. Iniciativas promovidas por profissionais de saúde em escolas, centros de saúde e farmácias comunitárias podem ter um impacto significativo na prevenção da deficiência de ferro, sobretudo em populações com menor literacia em saúde (1,42).

### **6.2 Fortificação de Alimentos e Suplementação Profilática**

Em contextos com elevada prevalência de anemia, a fortificação de alimentos básicos com ferro durante o processamento industrial dos alimentos, como farinhas, arroz, leite ou fórmulas infantis, constitui uma medida eficaz e de baixo custo. A sua implementação deve ser acompanhada por sistemas de monitorização contínua e avaliação do impacto na saúde pública (20,42,84).

Mais recentemente, a biofortificação tem surgido como uma abordagem complementar promissora. Esta técnica consiste no aumento do teor de nutrientes em culturas alimentares através do melhoramento genético, biotecnologia moderna ou práticas agronómicas específicas. Alimentos como arroz, milho, feijão e batata-doce biofortificados com ferro têm melhorado o

estado nutricional das populações, oferecendo uma solução sustentável, adaptada às realidades locais e com potencial para redução da anemia a longo prazo (42,84).

Para além da fortificação, a suplementação oral com ferro em grupos de risco é uma estratégia bem estabelecida. Em grávidas, lactentes, crianças e adolescentes do sexo feminino, a suplementação profilática está associada a uma redução significativa da incidência de anemia e das suas complicações (18,42,83). A OMS recomenda esquemas de suplementação ajustados à fase da vida e à prevalência de anemia na região, detalhados na Tabela 2.

**Tabela 2 - Recomendações da OMS para prevenção e controlo da deficiência de ferro e da anemia ferropénica por suplementação oral. Adaptado de (53,84).**

<b>Fase da vida</b>	<b>Prevalência de anemia na região</b>	<b>Dosagem de ferro elementar</b>	<b>Duração da terapêutica</b>	<b>Frequência da toma</b>
<b>Lactentes e crianças</b>	≥20%	10-12 mg (6 meses - 4 anos)	Durante toda a infância dos 6 meses aos 12 anos	90 doses / 6 meses
	20-40%	25 mg (24-59 meses) 45 mg (5-12 anos)	De 3 em 3 meses	Semanal
	≥40%	10-12,5 mg (6-23 meses) 30 mg (24-59 meses) 30-60 mg (≥5 anos)	3 meses consecutivos por ano	Diária
<b>Mulheres em idade fértil e adolescentes</b>	20-40%	60 mg	De 3 em 3 meses	Semanal
	≥40%	30-60 mg	3 meses consecutivos por ano	Diária
<b>Mulheres grávidas</b>	<20%	120 mg	Durante toda a gravidez	Semanal
	20-40%	30-60 mg		Diária
	≥40%	60 mg		Diária
<b>Mulheres no pós-parto</b>	≥20% com anemia gestacional	Seguir diretrizes para mulheres menstruadas ou continuar com dose de gravidez	Imediatamente após o parto, por 6-12 semanas ou até retomar o ciclo menstrual	Conforme a diretriz escolhida

### 6.3 Diagnóstico Precoce e Intervenção nos Cuidados de Saúde Primários

A deteção precoce da ferropénia, mesmo antes do aparecimento de anemia, é fundamental para evitar consequências clínicas mais graves. O rastreio sistemático em grupos de risco, através do hemograma e doseamento de ferritina, permite identificar precocemente défices de ferro e intervir de forma atempada (42,85).

De acordo com a Associação Europeia de Hematologia, o rastreio da deficiência de ferro deve ser direcionado para grupos com maior risco. A Tabela 3 assinala os principais grupos populacionais e as respetivas justificações para rastreio prioritário (85).

**Tabela 3 - Grupos prioritários para rastreio de deficiência de ferro segundo a Associação Europeia de Hematologia (2024). Adaptado de (85).**

<b>População-alvo</b>	<b>Justificação</b>
Crianças e adolescentes	Necessidades acrescidas de ferro, sobretudo durante o crescimento
Vegetarianos	Ingestão reduzida de ferro, especialmente ferro heme
Pessoas em desvantagem socioeconómica	Ingestão alimentar inadequada
Dadores regulares de sangue	Perdas de sangue frequentes
Mulheres em idade fértil	Perdas de sangue, especialmente com menstruação abundante
Grávidas	Transferência de ferro para o feto; risco de efeitos adversos materno-fetais
Idosos, especialmente com doenças crónicas	Má absorção de ferro devido à inflamação crónica
Pessoas com distúrbios hemorrágicos	Perdas de sangue recorrentes
Pessoas medicadas com anti-inflamatórios não-esteroides, anticoagulantes, antiplaquetários ou inibidores da bomba de protões	Perdas gastrointestinais e má absorção de ferro
Pessoas com história de cirurgia gástrica	Redução significativa da absorção de ferro
Pessoas com infeções crónicas ou parasitárias	Má absorção devido à inflamação crónica; perdas de sangue gastrointestinais

Nos cuidados de saúde primários, os profissionais devem estar sensibilizados para sinais e sintomas inespecíficos de ferropénia, bem como para a importância da avaliação laboratorial periódica em populações vulneráveis. A articulação entre médicos, enfermeiros e farmacêuticos é essencial para garantir o seguimento adequado e a continuidade dos cuidados (18,42).

#### **6.4 Papel dos Farmacêuticos na Prevenção e Acompanhamento**

Os farmacêuticos, enquanto profissionais de saúde acessíveis à comunidade, têm um papel fundamental na prevenção e acompanhamento da anemia ferropénica. Através de ações de educação para a saúde, rastreios, aconselhamento nutricional e promoção da adesão terapêutica, contribuem de forma direta para a melhoria da saúde pública. A farmácia comunitária, pela sua proximidade e frequência de contacto com os utentes, é um local privilegiado para identificar sinais precoces, esclarecer dúvidas sobre a toma de suplementos de ferro, reforçar comportamentos preventivos, como uma alimentação equilibrada e o cumprimento de esquemas profiláticos e, quando necessário, encaminhar os utentes para o médico (42).

#### **6.5 Abordagem Multissetorial**

A eficácia das estratégias preventivas depende, em larga medida, da sua integração num modelo multissetorial (20). A articulação entre os setores da saúde, nutrição, educação, desenvolvimento social e agricultura é essencial para garantir abordagens sustentadas e ajustadas às necessidades (83,84). Modelos integrados, que combinam suplementação, fortificação, desparasitação e educação comunitária, apresentam melhores resultados na redução da prevalência de anemia, especialmente nos países em desenvolvimento (3,83).

#### **6.6 Barreiras e Desafios à Prevenção Efetiva**

Apesar da existência de estratégias eficazes, persistem várias barreiras à sua implementação generalizada, entre as quais se destacam:

- Fatores económicos e sociais, como insegurança alimentar e acesso limitado a cuidados de saúde;
- Baixa literacia em saúde, que compromete a adesão às orientações preventivas e terapêuticas;
- Descontinuidade das políticas públicas, com programas pontuais e mal financiados;
- Efeitos adversos associados à toma de ferro, como distúrbios gastrointestinais, que levam à interrupção da suplementação (83,86).

A superação destes desafios exige uma abordagem intersetorial, com políticas públicas estáveis, formação dos profissionais de saúde e envolvimento ativo das comunidades. (42)

## 7 Conclusões e perspectivas futuras

A AF representa um dos maiores desafios globais em saúde pública, devido à sua elevada prevalência e ao impacto negativo que exerce sobre a qualidade de vida, especialmente em populações vulneráveis como crianças, grávidas, mulheres em idade fértil e idosos. Embora sendo uma condição evitável e tratável, permanece amplamente subdiagnosticada e subtratada, sobretudo em contextos de baixa literacia em saúde, ausência de rastreio adequado ou dificuldades no acesso a cuidados médicos. A compreensão aprofundada da fisiopatologia da AF, dos mecanismos de regulação da hepcidina e dos fatores etiológicos subjacentes à ferropénia, é essencial para uma abordagem clínica eficaz e diferenciada. O diagnóstico laboratorial, quando devidamente orientado, permite não só confirmar a deficiência de ferro, mas também distinguir entre os diferentes tipos de anemia, contribuindo para a escolha da estratégia terapêutica mais apropriada.

Apesar da eficácia da suplementação oral e intravenosa de ferro, a terapêutica convencional continua limitada por problemas de tolerabilidade, baixa adesão e eficácia variável em situações clínicas complexas. Neste contexto, surgem abordagens inovadoras, como a modulação da hepcidina, o uso de inibidores da prolil-hidroxilase, estratégias epigenéticas, probióticos e formulações com ferro microencapsulado, que visam melhorar a resposta terapêutica e adaptá-la à fisiopatologia individual de cada doente. No entanto, importa sublinhar que, sem equidade no acesso a estas inovações, os avanços científicos terão impacto limitado, perpetuando desigualdades já existentes.

Adicionalmente, estratégias preventivas como a fortificação e biofortificação alimentar, a suplementação profilática em grupos de risco e os programas de rastreio em cuidados de saúde primários são fundamentais para reduzir a prevalência da anemia ferropénica. Estas medidas devem ser enquadradas numa abordagem multissetorial, que envolva educação para a saúde, políticas públicas sustentadas e colaboração entre diferentes profissionais e setores da sociedade.

No futuro, será essencial promover o desenvolvimento de fármacos mais específicos e seguros, com melhor perfil farmacocinético e menos efeitos adversos, bem como estratégias de diagnóstico mais sensíveis, acessíveis e adequadas aos cuidados de saúde primários. A integração de biomarcadores emergentes na prática clínica poderá permitir diagnósticos mais precoces, personalizados e eficazes. Além disso, a educação em saúde e a implementação de programas de rastreio populacional, particularmente em grupos de risco, poderão contribuir

significativamente para a redução da prevalência da anemia ferropénica e para a melhoria dos resultados em saúde.

A realização desta monografia permitiu-me consolidar conhecimentos essenciais na área da hematologia e refletir sobre a importância de uma prática farmacêutica informada, crítica e centrada no doente. Enquanto futura farmacêutica, este trabalho permitiu-me reconhecer que o nosso papel vai muito além da dispensa medicamentos, somos profissionais de proximidade, capazes de intervir na prevenção, na literacia em saúde e na redução das desigualdades. A anemia ferropénica não é apenas um défice nutricional, é também um reflexo de desigualdades no acesso aos cuidados de saúde. O futuro exige uma resposta integrada, sustentada em políticas públicas eficazes, inovação acessível e uma atuação profissional cada vez mais consciente e humanizada.

## Referências Bibliográficas

1. Marques F, Fonseca C, Nunes AR, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Contextualizando a elevada prevalência de anemia na população portuguesa: percepção, caracterização e preditores: um sub-estudo do EMPIRE. *Med Interna*. 2016;23(4):26–38.
2. World Health Organization. Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief [Internet]. Geneva: WHO; 2014 [citado 16 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.4>
3. World Health Organization. Accelerating anaemia reduction: a comprehensive framework for action [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citado 18 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074033>
4. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Özaltin E, Shankar AH, Subramanian S. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2011;378(9809):2123–35.
5. Lopes AS. Anemia no idoso: importância do diagnóstico laboratorial [Internet] [dissertação de mestrado]. [Lisboa]: Universidade de Lisboa; 2020 [citado 16 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://repositorio.ulisboa.pt/handle/10451/54076>
6. Hoffbrand V. Fundamentos em hematologia [Internet]. 6.<sup>a</sup> edição. Porto Alegre: Artmed; 2013 [citado 16 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.docsity.com/pt/docs/victor-hoffbrand-fundamentos-em-hematologia-6a-edicao-artmed/4903033/>
7. Camaschella C, Brugnara C. Microcytosis/microcytic anemia. Em: UpToDate [Internet]. 2024 [citado 18 de fevereiro de 2025]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/microcytosis-microcytic-anemia/print?search=Microcytosis%2FMicrocytic%20anemia&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/microcytosis-microcytic-anemia/print?search=Microcytosis%2FMicrocytic%20anemia&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)
8. Camaschella C, Weiss G. Anemia of chronic disease/anemia of inflammation. Em: UpToDate [Internet]. 2023 [citado 18 de fevereiro de 2025]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/anemia-of-chronic-disease-anemia-of-inflammation/print?search=Microcytosis%2FMicrocytic%20anemia&topicRef=4432&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/anemia-of-chronic-disease-anemia-of-inflammation/print?search=Microcytosis%2FMicrocytic%20anemia&topicRef=4432&source=see_link)
9. Auerbach M, DeLoughery TG. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. Em: UpToDate [Internet]. 2025 [citado 18 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-diagnosis-of-iron-deficiency-and-iron-deficiency-anemia-in-adults/print?source=history>
10. Ricci A, Di Betto G, Bergamini E, Buzzetti E, Corradini E, Ventura P. Iron metabolism in the disorders of heme biosynthesis. *Metabolites*. 2022;12(9):819.
11. Barcellini W. Macrocytosis/macrocytic anemia. Em: UpToDate [Internet]. 2024 [citado 18 de fevereiro de 2025]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/macrocytosis-macrocytic-anemia/print?search=macroC3%ADtica%20anemia&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/macrocytosis-macrocytic-anemia/print?search=macroC3%ADtica%20anemia&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)

12. Barcellini W. Diagnosis of hemolytic anemia in adults. Em: UpToDate [Internet]. 2024 [citado 18 de fevereiro de 2025]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hemolytic-anemia-in-adults/print?topicRef=7166&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hemolytic-anemia-in-adults/print?topicRef=7166&source=see_link)
13. 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.
14. 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.
15. Barragán-Ibañez G, Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel CO. Iron deficiency anaemia. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2016;79(2):88–97.
16. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022;9(1):e000759.
17. Iolascon A, Andolfo I, Russo R, Sanchez M, Busti F, Swinkels D, et al. Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. *HemaSphere*. 2024;8(7):e108.
18. Warner MJ, Kamran MT. Iron deficiency anemia. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 22 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448065/>
19. Auerbach M, DeLoughery TG. Treatment of iron deficiency anemia in adults. Em: UpToDate [Internet]. 2025 [citado 22 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults/print?source=history>
20. Achieng N. Components of iron deficiency anemia: understanding pathophysiology, diagnosis, and management. Em: ResearchGate [Internet]. 2024 [citado 19 de março de 2025]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/385027865\\_Components\\_of\\_Iron\\_Deficiency\\_Anemia\\_Understanding\\_Pathophysiology\\_Diagnosis\\_and\\_Management](https://www.researchgate.net/publication/385027865_Components_of_Iron_Deficiency_Anemia_Understanding_Pathophysiology_Diagnosis_and_Management)
21. Sieff CA. Regulation of erythropoiesis. Em: UpToDate [Internet]. 2024 [citado 19 de março de 2025]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/regulation-of-erythropoiesis/print?search=eritropoiese&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/regulation-of-erythropoiesis/print?search=eritropoiese&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)
22. Betts JG, Young KA, Wise JA. *Anatomy and physiology* [Internet]. 2ª edição. Houston: OpenStax; 2021 [citado 19 de março de 2025]. Disponível em: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/1-introduction>
23. Gell DA. Structure and function of haemoglobins. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;70:13–42.
24. Ishii K, Young NS. Anemia of central origin. *Semin Hematol*. 2015;52(4):321–38.

25. Camaschella C. Regulation of iron balance. Em: UpToDate [Internet]. 2024 [citado 21 de março de 2025]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/regulation-of-iron-balance/print?topicRef=7150&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/regulation-of-iron-balance/print?topicRef=7150&source=see_link)
26. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260–72.
27. Marengo-Rowe AJ. Structure-function relations of human hemoglobins. *Proc Bayl Univ Med Cent*. 2006;19(3):239–45.
28. Steinberg MH. Structure and function of normal hemoglobins. Em: UpToDate [Internet]. 2024 [citado 22 de março de 2025]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/structure-and-function-of-normal-hemoglobins/print?search=Structure%20and%20function%20of%20normal%20hemoglobins&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/structure-and-function-of-normal-hemoglobins/print?search=Structure%20and%20function%20of%20normal%20hemoglobins&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)
29. Chiabrando D, Mercurio S, Tolosano E. Heme and erythropoiesis: more than a structural role. *Haematologica*. 2014;99(6):973–83.
30. Nagatomo S, Nagai M, Kitagawa T. Structural origin of cooperativity in human hemoglobin: a view from different roles of  $\alpha$  and  $\beta$  subunits in the  $\alpha_2\beta_2$  tetramer. *Biophys Rev*. 2022;14(2):483–98.
31. Means RT. Diagnostic approach to anemia in adults. Em: UpToDate [Internet]. 2024 [citado 22 de março de 2025]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-anemia-in-adults/print?search=Diagnostic%20approach%20to%20anemia%20in%20adults%20&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-anemia-in-adults/print?search=Diagnostic%20approach%20to%20anemia%20in%20adults%20&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)
32. World Health Organization [Internet]. 2024 [citado 22 de março de 2025]. Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240088542>
33. Pilo F, Cilloni D, Della Porta MG, Forni GL, Piperno A, Santini V, et al. Iron-mediated tissue damage in acquired ineffective erythropoiesis disease: It's more a matter of burden or more of exposure to toxic iron form? *Leuk Res*. 2022;114:106792.
34. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–9.
35. Fleischhacker AS, Sarkar A, Liu L, Ragsdale SW. Regulation of protein function and degradation by heme, heme responsive motifs, and CO. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2022;57(1):16–47.
36. Katsarou A, Pantopoulos K. Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. *Mol Aspects Med*. 2020;75:100866.
37. Bellakhal S, Ouertani S, Antit S, Abdelaali I, Teyeb Z, Dougui MH. Iron deficiency anemia: clinical and etiological features. *Tunis Med*. 2019;97(12):1389–98.
38. Means RT. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*. 2020;12(2):447.

39. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40–50.
40. Cappellini MD, Santini V, Braxs C, Shander A. Iron metabolism and iron deficiency anemia in women. *Fertil Steril*. 2022;118(4):607–14.
41. Powers JM. Iron requirements and iron deficiency in adolescents. Em: UpToDate [Internet]. 2024 [citado 28 de março de 2025]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/iron-requirements-and-iron-deficiency-in-adolescents/print?search=Necessidades%20de%20ferro%20e%20defici%C3%Aancia%20de%20ferro%20em%20adolescentes&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/iron-requirements-and-iron-deficiency-in-adolescents/print?search=Necessidades%20de%20ferro%20e%20defici%C3%Aancia%20de%20ferro%20em%20adolescentes&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)
42. International Pharmaceutical Federation (FIP) [Internet]. 2024 [citado 28 de março de 2025]. Iron deficiency anaemia: managing symptoms and supporting selfcare - a handbook for pharmacists. Disponível em: <https://selfcare.fip.org/publications/803/>
43. Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children. *Indian J Pediatr*. 2015;82(6):558–64.
44. Norma da Direção-Geral da Saúde. Abordagem, diagnóstico e tratamento da ferropénia no adulto [Internet]. 2013 [citado 10 de junho de 2025]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2013/12/31/abordagem-diagnostico-e-tratamento-da-ferropenia-no-adulto/>
45. Teshome EM, Prentice AM, Demir AY, Andang'o PEA, Verhoef H. Diagnostic utility of zinc protoporphyrin to detect iron deficiency in Kenyan preschool children: a community-based survey. *BMC Hematol*. 2017;17(1):11.
46. Hennig G, Homann C, Teksan I, Hasbargen U, Hasmüller S, Holdt LM, et al. Non-invasive detection of iron deficiency by fluorescence measurement of erythrocyte zinc protoporphyrin in the lip. *Nat Commun*. 2016;7(1):10776.
47. Moscheo C, Licciardello M, Samperi P, La Spina M, Di Cataldo A, Russo G. New insights into iron deficiency anemia in children: a practical review. *Metabolites*. 2022;12(4):289.
48. Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol*. 2020;104(3):153–61.
49. Ducamp S, Fleming MD. The molecular genetics of sideroblastic anemia. *Blood*. 2019;133(1):59–69.
50. Abu-Zeinah G, DeSancho MT. Understanding sideroblastic anemia: an overview of genetics, epidemiology, pathophysiology and current therapeutic options. *J Blood Med*. 2020;11:305–18.
51. Sample JA. Childhood lead poisoning: clinical manifestations and diagnosis. Em: UpToDate [Internet]. 2024 [citado 18 de abril de 2025]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/childhood-lead-poisoning-clinical-manifestations-and-diagnosis/print?search=Microcytosis%2FMicrocytic%20anemia&topicRef=4432&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/childhood-lead-poisoning-clinical-manifestations-and-diagnosis/print?search=Microcytosis%2FMicrocytic%20anemia&topicRef=4432&source=see_link)

52. Pantopoulos K. Oral iron supplementation: new formulations, old questions. *Haematologica*. 2024;109(9):2790–801.
53. Ebea PO, Vidyasagar S, Connor JR, Frazer DM, Knutson MD, Collins JF. Oral iron therapy: current concepts and future prospects for improving efficacy and outcomes. *Br J Haematol*. 2024;204(3):759–73.
54. Kontoghiorghes GJ, Kolnagou A, Demetriou T, Neocleous M, Kontoghiorghes CN. New era in the treatment of iron deficiency anaemia using trimaltol iron and other lipophilic iron chelator complexes: historical perspectives of discovery and future applications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5546.
55. Bazeley JW, Wish JB. Recent and emerging therapies for iron deficiency in anemia of CKD: a Review. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(6):868–76.
56. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial iron: a new generation iron for improving oral supplementation. *Pharmaceuticals*. 2018;11(4):97.
57. Pergola PE, Fishbane S, Ganz T. Novel oral iron therapies for iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(4):272–91.
58. Urso K, Martínez-Bujanda J, del Prado JM. Iron protein succinylate in the management of iron deficiency anemia: a comparative study with ferrous sulphate at low and high therapeutic doses. *Nutrients*. 2021;13(3):968.
59. Gordeuk VR, Brittenham GM, McLaren CE, Hughes MA, Keating LJ. Carbonyl iron therapy for iron deficiency anemia. *Blood*. 1986;67(3):745–52.
60. Nagaraju SP, Cohn A, Akbari A, Davis JL, Zimmerman DL. Heme iron polypeptide for the treatment of iron deficiency anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol*. 2013;14:64.
61. Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron supplementation therapy. *Mol Aspects Med*. 2020;75:100862.
62. Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J, Noble SD, Sothinathan R, Bernardo MV, et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(8):1599–605.
63. Cançado RD, de Figueiredo PON, Olivato MCA, Chiattoni CS. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose in treating adults with iron deficiency anemia. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. 2011;33(6):439–43.
64. Cortés Buelvas A. Anemia and transfusion of red blood cells. *Colomb Med (Cali)*. 2013;44(4):236–42.
65. Kesharwani P, Dash D, Koiri RK. Deciphering the role of hepcidin in iron metabolism and anemia management. *J Trace Elem Med Biol*. 2025;87:127591.
66. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease. *Annu Rev Med*. 2023;74:261–77.

67. Vyoral D, Petrak J. Therapeutic potential of hepcidin – the master regulator of iron metabolism. *Pharmacol Res.* 2017;115:242–54.
68. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hepcidin: a promising therapeutic target for iron disorders. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(14):e3150.
69. Ganz T, Nemeth E. The hepcidin-ferroportin system as a therapeutic target in anemias and iron overload disorders. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol.* 2011;2011:538–42.
70. Sheetz M, Barrington P, Callies S, Berg PH, McColm J, Marbury T, et al. Targeting the hepcidin–ferroportin pathway in anaemia of chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(5):935–48.
71. D’Andrea P, Giampieri F, Battino M. Nutritional modulation of hepcidin in the treatment of various anemic states. *Nutrients.* 2023;15(24):5081.
72. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors and iron metabolism. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):3037.
73. Haase VH, Tanaka T, Koury MJ. Hypoxia-inducible factor activators: a novel class of oral drugs for the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2024;2024(1):409–18.
74. Yoshida Y, Takata T, Taniguchi S, Kageyama K, Fujino Y, Hanada H, et al. Efficacy of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors in renal anemia: enhancing erythropoiesis and long-term outcomes in patients with chronic kidney disease. *Biomedicines.* 2024;12(12):2926.
75. McCallum W, Weiner DE. HIF-PHIs for anemia management in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(8):1255–8.
76. Yugavathy N, Abdullah BM, Lim SK, Abdul Gafor AHB, Wong MG, Bavanandan S, et al. Precision medicine in erythropoietin deficiency and treatment resistance: a novel approach to management of anaemia in chronic kidney disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(8):6550–63.
77. Pal JK, Sur S, Mittal SPK, Dey S, Mahale MP, Mukherjee A. Clinical implications of miRNAs in erythropoiesis, anemia, and other hematological disorders. *Mol Biol Rep.* 2024;51(1):1064.
78. Li Y, Lin L, Li Z, Ye X, Xiong K, Aryal B, et al. Iron homeostasis regulates the activity of the microRNA pathway through poly(C)-binding protein 2. *Cell Metab.* 2012;15(6):895–904.
79. Yao Y, Chen Y, Fu J, Ding J, Zhou W, Chen X, et al. A metal-polyphenol network-based iron supplement with improved stability and reduced gastrointestinal toxicity for iron deficiency anemia therapy. *Mater Today Bio.* 2025;31:101598.
80. Hu Q, Liu Y, Fei Y, Zhang J, Yin S, Zou H, et al. Efficacy of probiotic, prebiotic, and synbiotics supplements in individuals with anemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 2024;24:472.

81. Artym J, Zimecki M, Kruzel ML. Lactoferrin for prevention and treatment of anemia and inflammation in pregnant women: a comprehensive review. *Biomedicines*. 2021;9(8):898.
82. Travali E, Travali N, Garo ML, Colombo S, Sicari D, Carnevali I. Efficacy and safety of a food supplement for iron deficiency anaemia: a monocentric prospective study. *Curr Res Food Sci*. 2023;7:100637.
83. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control [Internet]. Geneva: WHO; 2001 [citado 18 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23--archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control>
84. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado 16 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513067>
85. Auerbach M, DeLoughery TG. Diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. Em: UpToDate [Internet]. 2025 [citado 15 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-iron-deficiency-and-iron-deficiency-anemia-in-adults/print>
86. Rakanita Y, Sinuraya RK, Suradji EW, Suwantika AA, Syamsunarno MRAA, Abdulah R. The challenges in eradication of iron deficiency anemia in developing countries. *Sys Rev Pharm*. 2020;11(5):383–401.