

Sangramento uterino anormal e deficiência crônica de ferro

Número 12 – Dezembro 2022

A Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

PONTOS-CHAVE

- O sangramento uterino anormal (SUA) na menacme é a principal causa de anemia por deficiência de ferro (ADF) e deficiência de ferro (DF).
- Todas as pacientes com SUA devem ser investigadas e tratadas.
- A anemia é um dos problemas mais comuns da prática clínica, afetando milhões de pessoas no mundo.
- As mulheres não gestantes correspondem a 30% de todos os casos de anemia no mundo, e aproximadamente 60% delas têm DF.
- A reposição do ferro por via oral (VO) é a mais difundida, em especial nos casos de ADF e DF mais leves.
- As formulações endovenosas têm ganhado mais espaço nas prescrições conforme a segurança e a eficácia de seu uso têm ficado mais evidentes.

RECOMENDAÇÕES

- O SUA é uma queixa muito frequente e que afeta negativamente a qualidade de vida desde a menacme. A investigação para ADF e DF é obrigatória nessas pacientes.
- A abordagem da paciente com SUA prioriza a estabilização em casos agudos, lançando mão principalmente de hormônios e antifibrinolíticos para estancar o sangramento.
- Nos casos não agudos, a investigação etiológica vai orientar a terapêutica.
- A seleção do tratamento para DF é conduzida por vários fatores, incluindo a presença de inflamação, o tempo disponível para reposição de ferro e o risco previsto de efeitos colaterais ou de intolerância.
- O tratamento de escolha para a DF é preferencialmente pela VO. O aumento da hepcidina pelos suplementos orais de ferro limita a absorção VO quando grandes quantidades de ferro precisam ser administradas ou na vigência de quadros inflamatórios.
- As preparações de ferro intravenoso (IV) são indicadas para o tratamento da DF quando os medicamentos por VO são ineficazes ou não podem ser utilizados. Assim, elas têm aplicabilidade em uma ampla gama de contextos clínicos, incluindo condições inflamatórias crônicas, situações perioperatórias e distúrbios associados à perda crônica de sangue.
- Os eventos adversos graves que ocorrem com o ferro IV são muito raros e estão bem estudados, o que fornece uma base para educar e preparar a equipe e os pacientes sobre como infusões de ferro podem ser administradas com segurança e eficiência.

CONTEXTO CLÍNICO

Uma das queixas ginecológicas mais comuns em todo o mundo é a ocorrência de sangramento uterino anormal (SUA), termo que se refere a anormalidades na quantidade, duração ou frequência do sangramento proveniente

do útero. Com prevalência de 10% a 30% entre mulheres na idade reprodutiva, pode afetar negativamente a qualidade de vida e está associado a prejuízos financeiros, produtividade reduzida, condição de saúde inadequada e aumento da utilização dos serviços de saúde.^(1,2)

QUAIS AS PRINCIPAIS CAUSAS DE SUA E COMO CLASSIFICÁ-LAS?

O SUA é um sintoma, não um diagnóstico, e descreve o sangramento que foge do padrão menstrual geral da população. Os termos e parâmetros utilizados atualmente estão descritos no quadro 1. O SUA também pode ser caracterizado como agudo (episódio severo o suficiente para necessitar de intervenção imediata), crônico (que ocorre na maior parte dos ciclos nos seis meses anteriores) e sangramento intermenstrual (que ocorre entre ciclos definidos e menstruações previsíveis).^(1,3)

Quadro 1. Definições de sangramento menstrual normal e anormal

Parâmetro	Termo descritivo	Definição
Frequência (intervalo entre o início de cada ciclo)	Amenorreia	Sem sangramento por 90 dias
	Infrequente	>38 dias
	Normal	24 a 38 dias
	Frequente	<24 dias
Regularidade (variação na duração entre o maior e o menor ciclo em 12 meses)	Regular	≤7 a 9 dias
	Irregular	≥10 dias
Duração (duração do sangramento)	Normal	≤8 dias
	Prolongado	>8 dias
Volume (perda sanguínea total)	Leve	Paciente percebe como leve
	Normal	Paciente considera normal
	Aumentado	Paciente considera aumentado
Sangramento intermenstrual (sangramento entre ciclos menstruais regulares)	Ausente (normal)	Sem sangramento
	Randômico	Presente, não previsível
	Cíclico	Presente, previsível (no início, meio ou final do ciclo)
Sangramento não programado em usuárias de esteroides gonadais (estrógeno ± progestágeno)	Normal	Ausente
	Anormal	Presente
	(Não aplicável)	Sem uso de esteroides

CAUSAS

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) classifica as causas de SUA não relacionada à gestação sob o acrônimo PALM-COEIN, referen-

te a Pólipos, Adeniose, Leiomioma, Malignidade e hiperplasia, Coagulopatia, Ovulação disfuncional, Endométrio disfuncional, Iatrogenia e causas “Não classificadas em outra parte”. Em linhas gerais, o primeiro grupo (“PALM”) refere-se a causas estruturais (em sua maioria identificáveis por exames de imagem ou histopatologia), e o outro grupo (“COEIN”) refere-se a causas não estruturais. O termo “sangramento uterino disfuncional” (SUD), por sua vez, refere-se às causas relacionadas a hemostasia (“C”), disfunção ovulatória (“O”) e disfunção endometrial primária (“E”), segundo o sistema classificatório atual da FIGO.⁽³⁾

TODAS AS PACIENTES COM SUA DEVEM SER INVESTIGADAS E TRATADAS?

A abordagem da paciente com SUA inclui a avaliação de instabilidade hemodinâmica e anemia, a identificação da fonte de sangramento e a exclusão de gravidez. Inicialmente, já é importante determinar se se trata de sangramento agudo ou não agudo. O diagnóstico etiológico direcionará à terapêutica e ao sucesso do tratamento.^(4,5) Entretanto, em situações de sangramento agudo e intenso, o tratamento pode ser instituído para estancar o sangramento agudo, procedendo-se, depois, à investigação. Embora o útero seja frequentemente a fonte do sangramento anormal, qualquer parte do trato genital feminino (vulva, vagina) pode apresentar sangramento exteriorizado via vaginal, sendo necessário fazer esse diagnóstico diferencial. O exame físico inicial pode revelar lesões vulvares ou cervicais, orientando a terapêutica específica. A anamnese focada no padrão de sangramento, no uso de medicações e na associação de outras características, sinais e sintomas pode orientar a investigação, dirigindo às etiologias mais prováveis (Quadro 2).

COMO REALIZAR O MANEJO E O SEGUIMENTO DOS QUADROS DE SUA?

Sangramento uterino agudo

Quando há perda sanguínea aguda e acentuada, com a paciente anêmica e hipovolêmica, hipotensa, taquicárdica ou com hipotensão ortostática, antes de se determinar a etiologia, empregam-se medidas para estancar o sangramento. O primeiro passo é o restabelecimento do equilíbrio hemodinâmico com o emprego de cristalóides e, eventualmente, o uso de vasopressores e hemocomponentes.

Medidas farmacológicas

O uso de altas doses de estrogênio endovenoso causa rápido crescimento do endométrio, estimula a contração das artérias uterinas e promove a agregação plaquetária e a coagulação. Sugere-se o uso de estrogênio

Quadro 2. Diagnóstico diferencial do SUA em mulheres não grávidas em idade reprodutiva

Padrão do sangramento	Características clínicas associadas	Etiologias a considerar
Menstruações regulares, intensas ou prolongadas	Útero aumentado ao exame físico, com ou sem massas palpáveis	Leiomiomas
	Dismenorreia Útero aumentado e amolecido ao exame físico	Adenomiose
	História familiar de discrasia sanguínea Sintomas de diátese hemorrágica Terapia anticoagulante	Coagulopatias
	Fatores de risco para neoplasia uterina	Carcinoma de endométrio, sarcoma uterino
Menstruações regulares com sangramento intermenstrual		Pólipo endometrial
	Fatores de risco para neoplasia uterina	Carcinoma de endométrio, sarcoma uterino
	História recente de procedimento cervical ou uterino, ou parto/cesariana, especialmente se com infecção	Endometrite crônica
Sangramentos irregulares, mais ou menos frequentes que menstruações normais, com volume e duração variáveis		Disfunção ovulatória
	Hirsutismo, acne, obesidade	Síndrome dos ovários policísticos
	Galactorreia	Hiperprolactinemia
	Perda ou ganho de peso recente Intolerância ao frio ou ao calor História familiar de tireoidopatia	Tireoidopatia
	Fatores de risco para neoplasia uterina	Carcinoma de endométrio, sarcoma uterino

conjugado endovenoso 25 mg a cada quatro a seis horas pelas primeiras 24 horas, seguido de uma combinação de estrogênio e progestágeno pelos dias seguintes.^(1,4,6) Os contraceptivos orais combinados (COCs), mais largamente disponíveis em nosso meio, também podem ser utilizados para tratar SUA agudo. Indica-se um COC com 35 mcg de etinilestradiol (ou outra combinação de pílulas para atingir essa dose) três vezes ao dia, por sete dias. Entretanto, ambos os tratamentos com estrogênios (oral ou endovenoso) devem ser evitados em pacientes com alto risco de tromboembolismo. Uma alternativa é o uso de múltiplas doses de progestágenos, especial-

mente nos casos em que há contraindicação aos estrogênios. Pode-se utilizar acetato de medroxiprogesterona 20 mg três vezes ao dia, noretisterona 5 mg três vezes ao dia ou outro progestágeno de alta dose, durante sete dias, seguidos de uma dose ao dia por três semanas.^(1,4) Outra opção sugerida na literatura é o uso de um agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) associado a um inibidor da aromatase ou antagonista do GnRH.⁽⁴⁾ Todas essas opções hormonais, após uma dose de ataque mais elevada e uma dose de manutenção menor por uma semana ou período de um ciclo menstrual, em geral, podem ser mantidas enquanto se procede à investigação etiológica. Além das alternativas hormonais, pode-se utilizar o ácido tranexâmico para manejar o sangramento agudo. Utilizam-se 10 mg/kg de peso endovenoso a cada oito horas (mais eficaz) ou 20 a 25 mg/kg por VO a cada oito horas. O uso do antifibrinolítico pode reduzir em até 50% o sangramento. Deve-se ter cautela também em pacientes com alto risco de tromboembolismo.⁽¹⁾

Medidas não farmacológicas

Em algumas emergências nas quais a instabilidade hemodinâmica persiste apesar do tratamento medicamentoso instituído, é preciso lançar mão de procedimentos mecânicos ou cirúrgicos. Uma alternativa é tentar tamponar o útero inserindo nele um cateter de Foley e enchendo o balonete com 10 a 30 mL de soro ou água destilada. Por vezes, é necessário realizar uma curetagem uterina para estancar o sangramento. Caso o sangramento severo persista, deve-se considerar a embolização de artérias uterinas ou mesmo histerectomia, dependendo do desejo reprodutivo e da gravidade do sangramento agudo.

Sangramento uterino não agudo

Para essas pacientes, o objetivo é prosseguir a investigação diagnóstica e instituir o manejo dirigido à causa. O exame complementar que mais dados fornece para a condução dos casos de SUA é a ultrassonografia da região pélvica, com sensibilidade de 96% e especificidade de 14% para anormalidades uterinas. A histerossonografia com infusão salina pode revelar melhor patologias intracavitárias (como pólipos e miomas). A avaliação histopatológica (biópsia de endométrio) é sempre indicada nas pacientes pós-menopáusicas, nas com 45 anos de idade ou mais e naquelas com risco elevado de carcinoma endometrial, conforme fatores de risco. Nas pacientes com suspeita de coagulopatia, devem-se avaliar a contagem de plaquetas, fibrinogênio plasmático, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativado. Por vezes, é preciso seguir a investigação com pesquisa de fator de von Willebrand e testes de agregação plaquetária, bem como com pesquisa de hemofilias – especialmente em pacientes com relato de

equimoses ou de sangramento fácil e naquelas com história familiar sugestiva. As pacientes em uso de anticoagulantes (cumarínicos, heparinas, anticoagulantes orais diretos) devem ter seu esquema terapêutico otimizado. Quando há suspeita de causa infecciosa, realizam-se testes para gonococo, clamídia e tricomoníase. E quando há suspeita de causas hormonais, é fundamental avaliar prolactina, provas de tireoide, gonadotrofinas e androgênios, bem como outras formas de diagnosticar anovulação crônica ou síndrome dos ovários policísticos. Em linhas gerais, o manejo é diferente para etiologias estruturais e não estruturais.

Causas estruturais

As causas agrupadas na primeira parte (“PALM”) do acrônimo PALM-COEIN são tratadas, em sua maioria, por meio do tratamento dirigido à patologia estrutural.

Causas não estruturais

As causas agrupadas na segunda parte (“COEIN”) do acrônimo PALM-COEIN, as chamadas “não estruturais”, e algumas causas estruturais de SUA têm o foco do tratamento no controle satisfatório do sangramento, independentemente da etiologia.

Sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG)

O levonorgestrel liberado continuamente (20 mcg/dia) pelo SIU-LNG é a medida mais efetiva para prevenir o sangramento menstrual intenso, levando à redução de 71% a 95% na perda sanguínea ao promover atrofia endometrial.

Outros progestágenos sistêmicos isolados

Os progestágenos promovem atrofia endometrial e têm ação anti-inflamatória, mas não se conhece completamente como reduzem o sangramento uterino. Podem ser indicados para a maioria das mulheres, especialmente aquelas com contraindicação ao uso de estrógenos. Os progestágenos orais de uso contínuo são efetivos no tratamento do SUA, reduzindo em até 87% o sangramento e promovendo amenorreia em grande percentual de mulheres (10%-15%).⁽⁷⁾ Podem ser utilizadas pílulas contraceptivas somente com progestágenos: noretisterona 0,35 mg, desogestrel 75 mcg, drospirenona 5 mg ou progesterona micronizada (200 a 400 mg/dia), em uso contínuo, ou do dia 5 ao dia 26 do ciclo menstrual. O acetato de medroxiprogesterona injetável de depósito (150 mg intramuscular a cada três meses) pode promover amenorreia em até 24% das mulheres, sendo uma opção para mulheres com sangramento aumentado. Entretanto, não há evidências conclusivas sobre o uso de progestágeno injetável no SUA. Da mesma forma, não há estudos suficientes para indicar o implante de etonorgestrel para manejar SUA, embora promova amenorreia em 20% das usuárias.⁽⁴⁾

Combinações de estrogênio e progesterona

Os COCs são capazes de reduzir em 35% a 69% o sangramento menstrual. São uma opção terapêutica largamente disponível e eficaz para a maioria dos casos de SUA sem alteração estrutural. As formulações monofásicas contendo 30 a 35 mcg de etinilestradiol são as mais estudadas, mas as mais diversas apresentações de COCs são efetivas.^(1,4) Uma formulação quadrifásica contendo dienogeste com valerato de estradiol (de 10 a 30 mcg/dia) mostrou redução do volume menstrual, sendo uma alternativa.⁽⁸⁾ Outras rotas (adesivo transdérmico, anel vaginal) são provavelmente tão efetivas quando as opções orais, podendo ser superiores quando há indicação de evitar o metabolismo de primeira passagem.

Tratamentos não hormonais

O ácido tranexâmico é o antifibrinolítico mais frequentemente prescrito, associado a redução de 26% a 54% na quantidade de sangramento. É utilizado quando a paciente apresenta sangramento, em doses que variam de 1 a 1,5 g, três a quatro vezes ao dia, por cerca de três a cinco dias. Pode ser utilizado por mulheres com intenção de gestar, mas não por mulheres com risco aumentado de tromboembolismo. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem ser usados isoladamente ou como terapia adjuvante de algum tratamento hormonal, reduzindo de 10% a 52% a quantidade de sangramento. As medicações mais estudadas são ácido mefenâmico (500 mg VO, três vezes ao dia) e naproxeno (500 mg VO, duas vezes ao dia), enquanto estiver apresentando sangramento. Podem ser utilizados por quem está tentando engravidar, mas devem ser evitados por pacientes com coagulopatias.

Tratamentos cirúrgicos

A ablação endometrial é uma alternativa menos invasiva que a histerectomia para pacientes com SUA sem lesão estrutural. Por uma série de métodos (*laser*, balão térmico, vaporização, crioablação, radiofrequência bipolar, micro-ondas), procura-se destruir a camada basal do endométrio, impedindo sua regeneração. É uma opção somente para quem não deseja mais gestar. A taxa de amenorreia é de 40% a 50% em um ano, com bons resultados em úteros com histerometria inferior a 10 cm.⁽⁴⁾ A histerectomia é um tratamento de exceção para o SUA de causa estrutural, reservado para pacientes sem desejo reprodutivo e sem sucesso no manejo medicamentoso. Entretanto, é o tratamento definitivo, mais eficaz, e por isso atinge altos índices de satisfação.

Anemia ferropriva e deficiência de ferro: consequência dos quadros de SUA

Na vigência de sangramento uterino agudo abundante, podem ocorrer anemia aguda, hipotensão, choque e até mesmo óbito caso uma rápida intervenção não seja rea-

lizada. O SUA crônico, por sua vez, é causa importante de DF, assim como parasitoses, sangramento gastrointestinal e deficiências nutricionais, podendo levar à anemia.^(2,9,10) A anemia é definida como a condição na qual a concentração de hemoglobina (Hb) no sangue está abaixo do normal e pode ser determinada por vários fatores, com 50% dos casos compreendendo a anemia ferropriva ou por deficiência de ferro (ADF).^(11,12) Os sintomas usuais da ADF incluem fraqueza, cefaleia, irritabilidade, síndrome das pernas inquietas e vários graus de fadiga e intolerância aos exercícios ou pica (apetite pervertido por barro ou terra, papel, amido etc.).^(12,13) Pacientes com ferritina baixa (DF) e sem anemia podem ter os mesmos sintomas. Pode ainda ocorrer pica por gelo, que é considerada bastante específica para DF. Alguns pacientes com DF, com ou sem anemia, podem se queixar de dor na língua, diminuição do fluxo salivar com boca seca e atrofia das papilas linguais.⁽¹³⁾ Outros pacientes podem apresentar alopecia, pele seca, cabelo desvitalizado e coiloníquia.⁽¹⁴⁾ No entanto, muitos pacientes são assintomáticos, sem clínica típica e só reconhecem os sintomas retrospectivamente após o tratamento. O diagnóstico diferencial da ADF inclui doenças parasitárias, como malária, ancilostomíase e esquistossomose, causas nutricionais, como carência de ácido fólico, vitamina A e vitamina B12, e causas genéticas, como as hemoglobinopatias hereditárias do tipo talassemia.⁽¹⁵⁾

COMO FAZER O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ADF E DA DF?

Na suspeita de ADF ou DF,^(16,17) devem-se solicitar hemograma completo (com os índices hematimétricos e avaliação de esfregaço periférico) e dosagem de ferritina (Quadro 3).⁽¹⁸⁾

Outras medidas, como ferro sérico, transferrina e saturação da transferrina, não são obrigatórias. Pacientes com ADF têm ferro sérico baixo, transferrina alta e saturação da transferrina baixa.^(12,13) A hemoglobina reticulocitária (Ret-Hb) é um bom indicador da quantidade de ferro disponível, não sofrendo interferência da

sua dosagem em processos inflamatórios.⁽¹⁹⁾ De acordo com os padrões diagnósticos da Organização Mundial de Saúde, a ADF é leve a moderada, se a Hb estiver entre 7 e 12 g/dL, e grave, se a Hb for menor que 7 g/dL, com pequenas variações de acordo com a idade, gênero ou presença de gestação.⁽²⁰⁾ Para a população feminina adulta, consideram-se como anemia valores de Hb abaixo de 12 g/dL e, para homens, valores de Hb abaixo de 13 g/dL.^(20,21) Embora a Hb seja amplamente utilizada para a avaliação de ADF, ela tem baixas especificidade e sensibilidade, e um biomarcador do status do ferro, como a ferritina sérica, deve ser solicitado em conjunto.⁽²¹⁾ A concentração da ferritina sérica é o mais confiável marcador das reservas de ferro do corpo. Os valores normais variam de 30 a 200 ng/mL (mcg/L), não havendo nenhuma situação clínica em que índices baixos não signifiquem DF. Desde que os pacientes com ADF não tenham infecção ou doença inflamatória associada, o valor-limite de 30 ng/mL dá uma melhor eficiência diagnóstica, com sensibilidade e especificidade de 92% e 98%, respectivamente. Como a ferritina é um reator de fase aguda, com níveis aumentados em doenças inflamatórias, infecciosas, malignas ou hepáticas, pode haver ferritina falsamente elevada na presença dessas doenças e ADF. O efeito da inflamação sobre a ferritina é de aumentá-la em três vezes. Portanto, nesses pacientes, a regra de ouro é dividir o valor da ferritina por 3, e valores menores ou iguais a 20 ng/mL sugerem ADF concomitante.⁽²²⁾

QUAIS OS PRINCIPAIS TRATAMENTOS NA DEFICIÊNCIA DE FERRO?

Os principais tratamentos para a ADF e a DF são a reposição de ferro, correção de aspectos nutricionais e tratamento do quadro de SUA. O objetivo da reposição de ferro é fornecer ferro suficiente para normalizar as concentrações de Hb e repor os estoques de ferro e, assim, melhorar a qualidade de vida e os sintomas.⁽¹³⁾ Independentemente da presença de sintomas, todos os pacientes com ADF e a maioria com DF sem anemia

Quadro 3. Parâmetros laboratoriais para definir anemia por deficiência de ferro (ADF) e deficiência de ferro (DF)

	Valores normais em adultos	ADF	DF latente	ADF refratária a tratamento com ferro	Anemia da doença crônica	ADF + anemia da inflamação
Ferro sérico (μmol/L)	10-30	↓	N/↓	↓	↓	N/↓
Saturação de transferrina (%)	20-45	<20	N/↓	<10	N/↓	<20
Ferritina sérica (μg/L)	20-200 (F) 40-300 (M)	<30	<30	Variável	>100	30-300
Hemoglobina reticulocitária (pg)	>29	<29	<29	<29	<29	<29
Hemoglobina (g/dL)	>12 (F) >13 (M)	↓	N	↓	↓	↓
VCM (fL)	80-100	↓	N/↓	↓	N/↓	N/↓

Fonte: Adaptada de Elstrott *et al.*, 2020.⁽¹⁸⁾

devem ser tratados.^(23,24) Existem duas abordagens distintas: estratégias de prevenção direcionadas a populações em risco, como, por exemplo, as pacientes com SUA, e abordagens de suplementação ativa de ferro na ADF confirmada.⁽¹³⁾

ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL

Recomenda-se aumentar a ingestão de carnes, principal fonte de ferro heme; estima-se que 100 g de carne corresponde a 1 kg de feijão (ferro não heme). O consumo concomitante de suco de fruta com vitamina C potencializa a absorção do ferro da dieta, e o uso de panela de ferro para o preparo das refeições também faz parte das orientações. Recomenda-se não misturar leite e chá na mesma refeição e evitar cereais integrais e chocolate como sobremesa no período de tratamento com sal ferroso. Essas recomendações não são necessárias quando o tratamento é feito com sais férricos, pois, nesses compostos, o ferro é quelado com açúcar ou aminoácido, não havendo interação da sua absorção com os alimentos em geral. Alimentos ricos em ácido ascórbico (caju, leguminosas, goiaba) e carnes, em geral, favorecem a absorção do ferro não heme, enquanto fitatos, fosfatos e carbonatos (abacaxi, hortaliças, leite), tanino (chá, café), fosfoproteína (gema de ovo) e medicamentos que elevam o pH gástrico (antiácidos, inibidores de bomba de prótons, bloqueadores histamínicos H2) dificultam a absorção do ferro não heme. Embora a absorção intestinal de ferro possa aumentar significativamente quando há deficiência dele (de menos de 1% para mais de 50% do ferro presente na dieta), geralmente, apenas a correção da dieta não é suficiente para o tratamento de pacientes com ADF.^(13,16)

QUANDO E COMO PRESCREVER FERRO ORAL? QUAIS AS PRINCIPAIS INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES?

A reposição de ferro por VO é, sem dúvida, a mais difundida, em especial para os casos de ADF mais leve e DF. Porém, dúvidas quanto à dosagem são comuns e não é raro encontrarmos situações em que o medicamento, aparentemente, não é eficaz. A dose terapêutica recomendada é de 2 a 5 mg/kg/dia por um período suficiente para normalizar os valores da Hb – de um a dois meses – e restaurar os estoques normais de ferro do organismo – de dois a seis meses ou até se obter ferritina sérica maior que 30-50 ng/mL.⁽¹⁶⁾ Portanto, a duração do tratamento varia amplamente dependendo da intensidade da DF e de sua causa. Na prática, a dose preconizada para indivíduos adultos é de 150 a 200 mg de ferro elementar por dia, não sendo recomendável a administração de doses diárias superiores a 200 mg, pois, nesse caso, a mucosa intestinal atua como barreira, impedindo a absorção do metal, e a proporção

absorvida diminui significativamente.^(12,16) No quadro 4, constam os produtos e doses disponíveis para tratamento por VO.

Quadro 4. Principais compostos com sais de ferro disponíveis para tratamento oral da anemia por deficiência de ferro (ADF) e da deficiência de ferro (DF)

Composto	Quantidade de ferro total	Quantidade de ferro elementar	Registro no site da Anvisa*
Sulfato ferroso (mg)	190	60 40	Henfer/Anemifer Furp/Farmanguinhos/Nesh
Glicinato férrico (mg)	150, 300, 500	30, 60, 100	Neutrofer
Ferripolimaltose (mg)	333, 33/357	100	Endofer, Noripurum

O que as pesquisas têm mostrado é que doses altas de ferro por VO induzem maior produção de hepcidina, proteína produzida pelo fígado que controla o ferro sérico bloqueando a absorção intestinal e a liberação de ferro dos estoques.⁽¹²⁾ Logo, o uso sequenciado ou em dose excessiva pode, paradoxalmente, tirar o efeito da droga. Em algumas pesquisas, doses mais baixas de ferro elementar ao dia, de 15 a 20 mg, mostraram igual eficácia, em comparação com doses mais altas, provavelmente por causa desse mecanismo. Além de garantirem a absorção adequada, os ajustes de dosagem permitem melhor controle dos efeitos colaterais (diarreia, obstipação, dor epigástrica, náusea, fezes de cor escurecida).⁽¹⁸⁾ Inúmeras formulações orais de ferro estão disponíveis e, na maioria das vezes, todas são igualmente eficazes, contanto que sejam tomadas.⁽²³⁾ A absorção de ferro das células da mucosa intestinal ocorre por meio do transportador de metal divalente 1 (DMT1), uma proteína localizada no duodeno e no jejuno superior. Uma vez na célula, a ferroportina transporta o ferro através da célula para o sangue, onde é ligado pela transferrina. O paradigma para a reposição de ferro evoluiu à medida que começaram a surgir evidências sugerindo que a dosagem excessiva é potencialmente contraproducente, pois diminui a absorção de ferro e aumenta os efeitos colaterais, sem melhorar os níveis de ferro ou a anemia.⁽²³⁾ Logo, são necessárias mais pesquisas para definir a melhor estratégia para a administração do ferro por VO.

QUANDO E COMO PRESCREVER FERRO IV? QUAIS AS PRINCIPAIS INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES?

As formulações IV têm ganhado mais espaço nas prescrições conforme a segurança de seu uso tem ficado mais evidente. Reações de infusão são ra-

Quadro 5. Formulações de ferro intravenoso

Composto	Sacarato de hidróxido férrico	Derisomaltose férrica	Carboximaltose férrica
Nome comercial	Noripurum; Sucrofer	Monofer	Ferinject
Concentração	20 mg/mL	100 mg/mL	50 mg/mL
Dose total	Deverá ser determinada individualmente, conforme a deficiência de ferro.*	Deverá ser determinada individualmente, conforme a deficiência de ferro.*	Hb < 10 g/dL: 1.500 mg se peso de 35-70 kg; 2.000 mg se peso > 70 kg.
	Posologia média simplificada: 100 a 200 mg uma a três vezes por semana	Posologia média simplificada: Hb < 10 g/dL: 1.500 mg se peso de 35-70 kg; 2.000 mg se peso > 70 kg Hb > 10 g/dL: 1.000 mg se peso de 35-70 kg; 1.500 mg se peso > 70 kg.	Hb > 10 g/dL: 1.000 mg se peso de 35-70 kg; 1.500 mg se peso > 70 kg.
Dose única máxima recomendada	200 mg por dia	500 mg por dia, até três vezes por semana	1.000 mg por dia, até uma vez por semana
Tempo de infusão	Pelo menos 1 hora	15 minutos	15 minutos
Categoria de risco na gravidez	B	B	B

* Cálculo da necessidade de ferro: Deficiência total de Fe (mg) = [peso (kg) x DHb (g/dl) x 2,4] + reservas de Fe (mg).

ras, geralmente leves e, caso ocorram, a administração da droga pode continuar sendo feita a uma velocidade de infusão menor. As várias formulações injetáveis têm a mesma eficácia entre si e são especialmente úteis em casos de reposição mais vigorosa, pacientes intolerantes à administração por VO ou com processos disabsortivos (por exemplo: portadores de doenças inflamatórias intestinais) e pacientes renais crônicos. As contraindicações de uso de ferro IV são: anemia não relacionada à DF, saturação de transferrina > 45%, ferritina > 500 ng/mL, infecção ativa/septicemia, disfunção grave (hepática ou cardíaca), gestantes no primeiro trimestre de gravidez. O quadro 5 demonstra as formulações de ferro endovenoso disponíveis no Brasil e as principais indicações para o uso dessas drogas.

EFEITOS ADVERSOS DO FERRO IV

Muitos médicos relutam em usar o ferro IV devido a preocupações com anafilaxia. As reações alérgicas verdadeiras são extremamente raras e superestimadas. Nos indivíduos com asma, doenças reumáticas inflamatórias ou alergias a múltiplas drogas, geralmente se recomenda a pré-medicação apenas com um glicocorticoide.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de ser uma condição bastante comum, o SUA deve ser valorizado e adequadamente investigado, uma vez que pode causar significativa piora na qualidade de vida da mulher. De acordo com a etiologia, o SUA pode ser tratado efetivamente por medidas farmacológicas e cirúrgicas bastante eficazes, dependendo da idade, do desejo reprodutivo e de outras condições

associadas. O SUA na menacme é a principal causa de ADF e DF. Os exames solicitados para o diagnóstico devem compreender, no mínimo, o hemograma, ferritina e perfil de ferro. A reposição de ferro deve ser prescrita para essas pacientes, e a monitorização do tratamento geralmente é realizada entre 30 e 60 dias, dependendo do quadro clínico.

REFERÊNCIAS

1. Wouk N, Helton M. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician*. 2019;99(7):435-43.
2. Davis E, Spartzak PB. Abnormal uterine bleeding [Internet]. Treasure Island: StatPearls; 2022 [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532913/>
3. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. Abnormal uterine bleeding in reproductive-age patients: FIGO System 1 terminology and symptoms and System 2 PALM-COEIN etiology classification. *UpToDate*. 2021.
4. Benetti-Pinto AL, Rosa e Silva AC, Yela DA, Soares Júnior JM. Abnormal uterine bleeding. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(7):358-68. doi: 10.1055/s-0037-1603807
5. Kaunitz AM. Abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-age patients: evaluation and approach to diagnosis [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-nonpregnant-reproductive-age-patients-terminology-evaluation-and-approach-to-diagnosis>
6. Machado LV. Sangramento uterino disfuncional. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45(4):375-82. doi: 10.1590/S0004-27302001000400010
7. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(6):592-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10172.x
8. Rafie S, Borgelt L, Koepf ER, Temple-Cooper ME, Lehman KJ. Novel oral contraceptive for heavy menstrual bleeding: estradiol valerate and dienogest. *Int J Womens Health*. 2013;5:313-21. doi: 10.2147/IJWH.S31922

9. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. doi: 10.1002/ijgo.12666
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Programa nacional de suplementação de ferro: manual de condutas gerais. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.
11. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259425/?sequence=1>
12. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1832-43. doi: 10.1056/NEJMra1401038
13. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387(10021):907-16. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0
14. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397(10270):233-48. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32594-0
15. Berber I, Diri H, Erkut MA, Aydogdu I, Kaya E, Kuku I. Evaluation of ferric and ferrous iron therapies in women with iron deficiency anaemia. *Adv Hematol.* 2014;2014:297057. doi: 10.1155/2014/297057
16. Caçado RD, Chiattonne CS. Anemia ferropênica no adulto: causas, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(3):240-6. doi: 10.1590/S1516-84842010005000075
17. Grotto HZ. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32 Supl 2:22-8. doi: 10.1590/S1516-84842010005000046
18. 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. doi: 10.1111/ejh.13345
19. Chinudomwong P, Binyasing A, Trongsakul R, Paisooksantivatana K. Diagnostic performance of reticulocyte hemoglobin equivalent in assessing the iron status. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(6):e23225. doi: 10.1002/jcla.23225
20. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. Geneva: WHO; 2011 [cited 2021 Dec 21]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf
21. Greig AJ, Patterson AJ, Collins CE, Chalmers KA. Iron deficiency, cognition, mental health and fatigue in women of childbearing age: a systematic review. *J Nutr Sci.* 2013;2:e14. doi: 10.1017/jns.2013.7
22. Means RT Jr, Brodsky RA. Diagnostic approach to anemia in adults [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-anemia-in-adults>
23. Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adults. [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults>
24. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):57-66. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.57

Como citar:

Barros VV, Hase EA, Salazar CC, Igai AM, Orsi FA, Margarido PF. Sangramento uterino anormal e deficiência crônica de ferro. *Femina.* 2022;50(12):734-41.

*Este artigo é a versão em língua portuguesa do trabalho "Abnormal uterine bleeding and chronic iron deficiency", publicado na *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(12):1161-8.

Venina Viana de Barros

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Eliane Azeka Hase

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Cristiano Caetano Salazar

Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil.

Ana Maria Kondo Igai

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Fernanda Andrade Orsi

Departamento de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil; Departamento de Hematologia da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Paulo Francisco Ramos Margarido

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:

nada a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:

Venina Isabel Poco Viana Leme de Barros

Vice-presidente:

André Luiz Malavasi Longo de Oliveira

Secretário:

Paulo Francisco Ramos Margarido

Membros:

Ana Maria Kondo Igai
 Cristiano Caetano Salazar
 Dênis José Nascimento
 Eduardo Zlotnik
 Egle Cristina Couto
 Eliane Azeka Hase
 Fernanda Andrade Orsi
 Joaquim Luiz de Castro Moreira
 Marcelo Melzer Teruchkin
 Marcos Arêas Marques
 Mônica Cristina da Costa Drago Souza
 Valeria Doria Mendes da Costa