



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA
E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS**



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS APLICADAS À HEMATOLOGIA**

**DESEMPENHO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E IMPACTO DA
SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO NA IDENTIFICAÇÃO/PREVENÇÃO DA
DEFICIÊNCIA DE FERRO EM DOADORAS DE SANGUE TOTAL DA
FUNDAÇÃO HEMOAM**

REBECCA MARTINE SARAH JN-LOUIS

MANAUS

2024

**DESEMPENHO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS E IMPACTO DA
SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO NA IDENTIFICAÇÃO/PREVENÇÃO DA
DEFICIÊNCIA DE FERRO EM DOADORAS DE SANGUE TOTAL DA
FUNDAÇÃO HEMOAM**

Projeto de dissertação apresentado para efeito de defesa no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas como pré-requisito para obtenção do título de *Mestre em Ciências aplicadas à Hematologia*.

Orientador: Dra. Sonia Rejane de Senna Frantz

Co-orientador: Dr. Nelson Abrahim Fraiji

MANAUS

2024

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

R289dd Jn Louis, Rebecca Martine Sarah

Desempenho das variáveis clínicas e impacto da suplementação de ferro na identificação/prevenção da deficiência de ferro em doadoras de sangue total da fundação HEMOAM / Rebecca Martine Sarah Jn Louis. Manaus : [s.n], 2024.
68 f.: il., color.; 30 cm.

Dissertação - PGSS - Ciências Aplicadas à Hematologia (Mestrado) - Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2024.

Inclui bibliografia

Orientador: Sonia Rejane de Senna Frantz

Coorientador: Nelson Abrahim Fraiji

1. Doação de sangue. 2. Deficiência de ferro. 3. Saúde do Doador. 4. Transfusão. I. Sonia Rejane de Senna Frantz (Orient.). II. Nelson Abrahim Fraiji (Coorient.). III. Universidade do Estado do Amazonas. IV.

~~Desempenho das variáveis clínicas e impacto da~~
suplementação de ferro na identificação/prevenção da deficiência de ferro em doadoras de sangue total da fundação HEMOAM



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO N° 018/2023

Ao vigésimo quarto dia do mês de novembro do ano de 2023, às 14h00min, realizou-se reunião, via plataforma Google Meet, a Defesa de Dissertação da discente **Rebecca Martine Sarah Jn Louis**, sob o título: "**Desempenho das variáveis clínicas e impacto da suplementação de ferro na identificação/prevenção da deficiência de ferro em doadoras de sangue total da Fundação HEMOAM**", tendo como orientadora a Prof.ª Dr.ª **Sonia Rejane de Senna Frantz** e coorientador o Prof. Dr. **Nelson Abrahim Fraiji**, segundo encaminhamento da Prof.ª Dr.ª **Andréa Monteiro Tarragô**, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia e de acordo com os registros constantes na Secretaria Geral da Universidade do Estado do Amazonas, a Banca julgadora foi composta pelos seguintes componentes, que deram o parecer final sobre a Defesa, tendo sido atribuído a discente o conceito discriminado no parecer da referida Comissão.

| Membros | Parecer | Assinatura |
|---|--|----------------------------------|
| Prof.ª Dr.ª Sonia Rejane de Senna Frantz Presidente (UEA / PPGH) | Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> (X) Reprovado(a) <input type="checkbox"/> () | Assinatura: CPF: 810360430-53 |
| Prof.ª Dr.ª Leny Nascimento da Motta Passos Membro (UEA / PPGH) | Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> (X) Reprovado(a) <input type="checkbox"/> () | Assinatura: CPF: 034842462-03 |
| Prof.ª Dr.ª Giselle Torrente – Membro (UEA) | Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> (X) Reprovado(a) <input type="checkbox"/> () | Assinatura: CPF: 260775768-16 |

O parecer final da Defesa de Dissertação foi:

Aprovado

Não Aprovado

Presidente da Banca Examinadora

DEDICATÓRIA

À minha família, meus pais David e Marie Esther,
meus irmãos Lemec e Deborah, e Lovinsky que me
apoiaram e animaram, sempre.

Às doadoras de sangue que encontraram
uma forma mais para levar esperança.

AGRADECIMENTO

A Deus, que guia meus passos sempre, que me permitiu no tempo perfeito e rodeada das pessoas certas, completar este projeto.

A meus familiares, colegas e companheiras de casa: Dra. Ruth, Profa. Emanuella, Dr. Purim e enf. Michela. A cada amigo, a cada colega do mestrado, os PAICs Gabriel de Oliveira e Amanda Mota, que mantiveram contato e me ajudaram e apoiaram.

Às doadoras que tiveram a disposição para participar de este projeto.

À minha orientadora, Prof. Dra. Sonia Rejane de Senna Frantz, por me guiar e auxiliar na realização do projeto, por ter a paciência e capacidade para me ajudar na adequação e conclusão de cada meta.

A meu coorientador, o Prof. Dr. Nelson Abrahim Fraiji, por me auxiliar em temas clínicos e na elaboração do manuscrito, por sua dedicação e disponibilidade para cada dúvida para o melhoramento do projeto.

À Prof. Dra. Andreia Monteiro Tarragô, da coordenação do programa e à secretaria, que estiveram disponíveis desde o início. À Msc. Renata Evangelista Monteiro e ao Dr. Olindo Martins Filho por suas orientações nas análises estatísticas e apresentação de dados. À banca avaliadora na minha qualificação e defesa: Dra. Prof. Leny Nascimento da Motta Passos, Dr. Prof. Sérgio Albuquerque, Dr. Prof. Allyson Guimarães da Costa, e Dra. Gisele Torrente. A cada professor e aos funcionários do HEMOAM que estiveram à disposição para me orientar e ajudar.

Às equipes: da Coordenação do PPGH, da COREME, do Comitê de Ética em Pesquisa, da biblioteca, da triagem e coleta, de informática do HEMOAM, do laboratório clínico, da estatística, da farmácia e do apoio médico do HEMOAM, da diretoria do HEMOAM, por me auxiliarem no processo de aprendizagem, na coleta de dados e, com paciência, esclarecer as minhas dúvidas.

A cada pessoa que se preocupou comigo e ajudou no meu bem-estar.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de pesquisa durante o período de execução deste mestrado acadêmico.

À Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas (UEA), meus agradecimentos, pelo financiamento da pesquisa. A todos os professores nas diferentes etapas pela paciência, dedicação e valiosos ensinamentos.

RESUMO

Introdução: A deficiência de ferro representa um desafio para saúde pública, por ser a causa principal de anemia no mundo, sendo os doadores de sangue um grupo susceptível, sem um protocolo de prevenção estabelecido. Afeta principalmente as doadoras de sangue em idade fértil, provocando maior taxa de inaptidão e perda de doadores. **Objetivo:** Avaliar as variáveis clínicas e o impacto da suplementação de ferro na identificação/prevenção da deficiência de ferro em doadoras de sangue total da Fundação HEMOAM. **Método:** Ensaio clínico randomizado realizado na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas. Foram incluídas doadoras aptas, a partir dos 18 anos, randomizadas em dois grupos de suplementação, sendo um com 40 mg de ferro elementar oral, 2^a, 4^a e 6^a-feira e o outro semanal, durante 13 semanas. Um terceiro grupo foi formado por doadoras que utilizaram menos de 10 % da suplementação. Variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais foram coletadas no dia de recrutamento das participantes no estudo e outra após 90 dias, quando foram avaliadas. **Resultados:** Foram analisadas 400 de 413 recrutadas, a idade média foi de 32 anos, 131(32,8 %) apresentaram deficiência de ferro com ferritina sérica ≤ 30 ng/mL, das quais 39 (9,5 %) com a ferritina menor que 15 ng/mL (ausência completa de ferro em estoque. A deficiência foi maior nas doadoras mais jovens, assim como nas doadoras frequentes, particularmente, naquelas com 3 ou mais doações nos 2 anos precedentes. Após 90 dias, 146 (35,4 %) doadoras retornaram para a Reavaliação. 118 (80,8 %) doadoras cumpriram com a suplementação de ferro e apenas 28,2 % reportaram efeitos colaterais de pequena monta. Todos os marcadores hematimétricos aumentaram nos dois protocolos de suplementação; porém, apenas o grupo com deficiência de ferro apresentou uma elevação de 3 ng/mL na ferritina sérica. As doadoras que menos do 10 % da suplementação tiveram uma queda de 30 ng/mL na ferritina sérica e 2 doadoras evoluíram a deficiência de ferro. **Conclusão:** A deficiência de ferro é muito frequente nas doadoras de sangue do HEMOAM, particularmente nas doadoras que doam frequentemente. A suplementação de ferro não foi suficiente para restaurar os estoques de ferro, embora tenha aumentado os níveis de hemoglobina e prevenido o deterioro dos estoques de ferro

Palavras chave: Doação de sangue, Deficiência de ferro, Saúde do Doador, Transfusão.

ABSTRACT

Introduction: Iron deficiency is a public health challenge, as it is the leading cause of anemia worldwide, and blood donors are a susceptible group without an established prevention protocol. It mainly affects blood donors of childbearing age, causing a higher rate of unfitness and loss of donors. **Objective:** To evaluate the clinical variables and the impact of iron supplementation on the identification/prevention of iron deficiency in whole blood donors at the HEMOAM Foundation. **Method:** Randomized clinical trial carried out at the Amazonas Hematology and Hemotherapy Foundation. Able-bodied donors, aged 18 and over, were randomized into two supplementation groups, one with 40 mg of oral elemental iron on Mondays, Wednesdays and Fridays and the other weekly for 13 weeks. A third group was made up of donors who used less than 10% of the supplementation. Sociodemographic, clinical and laboratory variables were collected on the day the participants were recruited into the study and again after 90 days, when they were evaluated. **Results:** 400 of 413 recruits were analyzed, the average age was 32 years, 131 (32,8 %) had iron deficiency with serum ferritin ≤ 30 ng/mL, of which 39 (9,5 %) had ferritin below 15 ng/mL (complete absence of iron in stock). Deficiency was higher in younger donors, as well as in frequent donors, particularly those with 3 or more donations in the previous 2 years. After 90 days, 146 (35,4 %) donors returned for re-evaluation. 118 (80,8 %) donors complied with iron supplementation and only 28,2 % reported minor side effects. All hematimetric markers increased in both supplementation protocols; however, only the iron-deficient group showed an increase of 3 ng/mL in serum ferritin. Donors who received less than 10 % supplementation had a drop of 30 ng/mL in serum ferritin and 2 donors developed iron deficiency. **Conclusion:** Iron deficiency is very common among HEMOAM blood donors, particularly among those who donate frequently. Iron supplementation was not enough to restore iron stores, although it did increase hemoglobin levels and prevent the deterioration of iron stores.

Key words: Blood donation, Iron deficiency, Donor health, Transfusion.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Ciclo do ferro..... | 17 |
| Figura 2: Absorção intestinal e transporte até o plasma do ferro da dieta..... | 18 |
| Figura 3: Bloqueio da ferroportina pela hepcidina..... | 19 |
| Figura 4: Receptor de Tf e síntese de Hb no eritroblasto..... | 20 |
| Figura 5: Síntese do heme ou gênese dos clusters Fe-S..... | 21 |
| Figura 6: Característica clinicas segundo os níveis de ferro corporal..... | 21 |
| Fluxograma 1: Recrutamento..... | 35 |
| Fluxograma 2: Reavaliação..... | 35 |

LISTA DE FIGURAS DE RESULTADOS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Fluxograma..... | 43 |
| Figura 2. Comparação dos grupos A, B e C antes e depois da suplementação de ferro. Grupo A, com suplementação semanal, Grupo B com suplementação 3 vezes na semana, Grupo C, que completaram < 10 % da suplementação de ferro..... | 44 |
| Figura 3. Diferença entre o grupo A e B, antes e depois da suplementação, com relação ao nível de ferritina sérica..... | 45 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela A: Estudos de intervenção com suplementos de ferro..... | 29 |
|---|----|

LISTA DE TABELAS DE RESULTADOS

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Média das variáveis laboratoriais, segundo os valores da dosagem da ferritina, no momento do recrutamento..... | 41 |
| Tabela 2: Distribuição da faixa etária, IMC e dados sobre doação das doadoras de sangue, no Recrutamento..... | 42 |
| Tabela 3: Média da ferritina sérica, por protocolo de suplementação, no Recrutamento e na Reavaliação..... | 46 |
| Tabela 4: Análise da Média, Mediana e Desvio Padrão, no Recrutamento e Reavaliação, das Doadoras que completaram < 10 % da suplementação com ferro oral (Grupo C, n=22)..... | 46 |

LISTA DE ABREVIATURAS, LISTA DE UNIDADE DE MEDIDAS

| | |
|----------------------|--|
| Ac | Anticorpo |
| ALAS-2 | Ácido aminolevulênico sintase-2 |
| ATP | Adenosina trifosfato |
| BMP | Proteína morfogênica óssea |
| CEP | Comitê de ética em pesquisa |
| Dcytb | Citocromo duodenal b |
| DMT-1 | Divalente proteína transportadora de metal 1 |
| e | Erro amostral. |
| EDTA | Ácido etilenediaminotetraacético |
| EPO | Eritropoietina |
| Férrica | Fe ³⁺ |
| Ferrosa | Fe ²⁺ |
| Fe-S | Enxofre de ferro inativo |
| FTP | Ferroportina |
| H₂ | Histamina 2 |
| Hb | Hemoglobina |
| HCP-1 | Proteína transportadora de heme |
| Hct | Hematócrito |
| HFE | Hemocromatose |
| HJL | Hemojuvelina |
| HPN | Hepcidina |
| IBP | Inibidor de bomba de próton |
| IC | Intervalo de confiança |
| IRE | Elemento regulador do ferro |
| IRP | Proteína reguladora do ferro |
| HCM | Hemoglobina corpuscular média |
| CHCM | Concentração hemoglobina corpuscular médio |
| VCM | Volume corpuscular médio |
| mRNA | RNA mensageiro |

| | |
|------------------|---|
| n | Amostra calculada |
| N | População universo |
| NADPH | Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| p | Probabilidade do ocorrer um evento |
| PCR | Proteína C reativa |
| RDW | Largura de distribuição de glóbulos vermelhos |
| SNC | Sistema nervoso central |
| SPI | Síndrome das pernas inquietas |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| Tf | Transferrina |
| TfR | Receptor de transferrina |
| TfRP | Receptor da transferrina |
| TIBC | Capacidade de ligação da transferrina |
| Z | Variável normalmente padronizada associada ao nível de confiança |
| fL | Fentolitro, unidade de volume, equivale a 10^{-15} litros |
| g | Gramas, unidade de massa |
| g/dL | Gramas/decilitro, unidade de concentração de massa |
| hrs | Hora, unidade de tempo |
| kg | Quilograma, unidade de massa, equivale a 1000 gramas |
| L | Litro, unidade de volume líquido |
| mL | Mililitro, unidade de volume líquido, equivale a 10^{-3} litros |
| mg | Miligrama, unidade de massa, equivalente a 10^{-3} gramas |
| mg/100 mL | Miligrama/ 100 mililitro, unidade de concentração de massa |
| µg/dL | Micrograma/ decilitro, unidade de concentração de massa |
| µg/100 mL | Micrograma/ 100 mililitro, unidade de concentração de massa |
| ng/mL | Nanograma/ mililitro, unidade de concentração de massa |

SUMARIO

| | |
|---|------|
| RESUMO | vii |
| ABSTRACT | viii |
| LISTA DE FIGURAS DE RESULTADOS | ix |
| LISTA DE TABELAS | x |
| LISTA DE TABELAS DE RESULTADOS | x |
| LISTA DE ABREVIATURAS, LISTA DE UNIDADE DE MEDIDAS | xi |
| 1. INTRODUÇÃO | 15 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA | 15 |
| 2.1 Fisiologia do Ferro..... | 15 |
| 2.2 Necessidades Diárias de Ferro e alimentação..... | 16 |
| 2.3 Absorção, armazenamento e excreção de ferro..... | 17 |
| 2.4 Metabolismo de ferro..... | 19 |
| 2.5 Depleção do Ferro..... | 21 |
| 2.6 Anemia Ferropriva..... | 22 |
| 2.7 Métodos de Avaliação do Ferro..... | 24 |
| 2.8 Doação de sangue..... | 24 |
| 2.9 Deficiência de ferro nos doadores..... | 25 |
| 2.10 Consideração sobre a suplementação de ferro..... | 26 |
| 3. OBJETIVO | 31 |
| 3.1 Objetivo geral..... | 31 |
| 3.2 Objetivos específicos..... | 31 |
| 4. METODOLOGIA | 32 |
| 4.1 Tipo de estudo..... | 32 |
| 4.2 Local do estudo..... | 32 |
| 4.3 População e amostra..... | 32 |
| 4.3.1 Critério de inclusão..... | 32 |
| 4.3.2 Critério de exclusão..... | 32 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4 Cálculo amostral | 32 |
| 4.5 Coleta dos dados | 33 |
| 4.6 Instrumento de coleta de dados | 36 |
| 4.8 Análise dos dados | 37 |
| 4.9 Aspectos éticos | 37 |
| 5. RESULTADOS | 38 |
| 6. REFERENCIA BIBIOGRAFICAS | 56 |
| 7. EQUIPE DO PROJETO | 62 |
| 8. APÊNDICE | 64 |
| Questionário 1 | 64 |
| Questionário 2 | 63 |
| Parecer do CEP aprovado | 64 |

1. INTRODUÇÃO

A deficiência de ferro é principal causa de anemia a nível mundial, e a anemia a causa mais frequente de inaptidão durante a doação nas mulheres. Mesmo que seja o 10 % do sangue total do doador, este representa 200-250 mg de ferro. As doadoras de sangue, devido as perdas ocasionadas pela menstruação e aos estoques de ferro corporal mais baixos, o intervalo maior entre as doações de sangue não resulta ser suficiente para evitar a deficiência de ferro, tanto assim que pode ocorrer com uma única doação, o que pode culminar em anemia.(1-3)

Para repor o ferro perdido, o organismo usa vários mecanismos os compensatórios que dependem de fatores externos e internos para restabelecer o estoque de ferro. Fatores externo dependente da dieta como: a quantidade de ferro na dieta diária, a biodisponibilidade do ferro em diferentes alimentos e a presença de inibidores ou estimuladores de absorção; e fatores internos como: as reservas de ferro do corpo, o nível de hepcidina, a quantidade de receptores de membrana para absorção de ferro e os transportadores de ferro plasma.(4-7)

Vários estudos mostram que as mulheres doadoras de sangue têm um nível de ferritina sérica inferior a 50 ng/mL, um valor que indica deficiência de ferro, e além disso, apresentam com maior frequência sinais e sintomas de deficiência de ferro, tais como: fadiga, dor de cabeça, unhas quebradiças, queda de cabelo, síndrome das pernas inquietas. E em algumas pessoas apresentam a pica conhecida também como alotriofagia, que é quando a pessoa mastiga ou tem apetite por substância não alimentares como gelo, argila, papel, sendo este um sintoma muito característico da anemia ferropriva.(8-10)

No ano de 2019, o estudo realizado por J. Joseph no HEMOAM, identificou que 41 % das doadoras de sangue apresentaram deficiência de ferro sem anemia. (11) Dado que a maioria das doadoras de sangue que doam no HEMOAM estão em idade fértil, estas representam risco para o desenvolvimento da deficiência de ferro, então nos propusemos a implementar e avaliar um protocolo de suplementação de ferro com vistas a buscar uma solução futura a ser implementada às doadoras de sangue do HEMOAM.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiologia do Ferro

O ferro é um metal de transição, capaz de ser reduzido e oxidado, e também de formar complexos para desempenhar sua função biológica. Um homem de 70 kg contém

aproximadamente 4g de ferro (ainda menos nas mulheres, ~2,5g), distribuídos em hemoglobina (Hb) 65 % do ferro total (~55% nas mulheres), o restante entre 20 % de armazenamento de ferritina e aproximadamente 37 % de hemossiderina para uso em caso de necessidade, e na mioglobina 3,5 %, citocromo e enzimas metabólicas 0,5 %.(5,12,13)

No corpo, os depósitos de ferro podem ser classificados como essenciais e de armazenamento. As essenciais são aquelas que não podem ser utilizadas para as necessidades do organismo, como a hemoglobina presente no eritrócito, formada nas mitocôndrias de eritroblastos do grupo heme (ferro combinado com protoporfirina IX) e quatro cadeias de polipeptídios da globina, tem a função de transportar oxigênio para os tecidos; a mioglobina armazenada nos músculos, enzimas e citocromos que participam das reações metabólicas, principalmente nas mitocôndrias. Os armazenados, como a ferritina, na forma solúvel devido a sua camada proteica ao redor dos átomos de ferro, presentes em várias células; e a hemossiderina (insolúvel e visível), um produto de degradação da ferritina presente nas células do sistema reticulo-endotelial do fígado, macrófagos, baço e medula óssea.(5,14)

2.2 Necessidades Diárias de Ferro e alimentação

A necessidade diária depende da demanda e da perda de ferro diário. Um homem adulto de 70 kg tem uma necessidade diária de aproximadamente 1 mg, devido a perda diária mediante a descamação epitelial, mas nas mulheres em idade reprodutiva é de 1,4 mg devido a perda diária e menstruação, que varia de 40-50 mL/ ciclo. Casos especiais são a gravidez para cumprir com a necessidade materna e fetal, a criança em desenvolvimento, e a adolescente devido ao crescimento e perda menstrual precisam mais de 2 mg de ferro diário. A Figura 1 apresenta uma imagem resumida do ciclo do ferro dentro do organismo.(5,12,15)

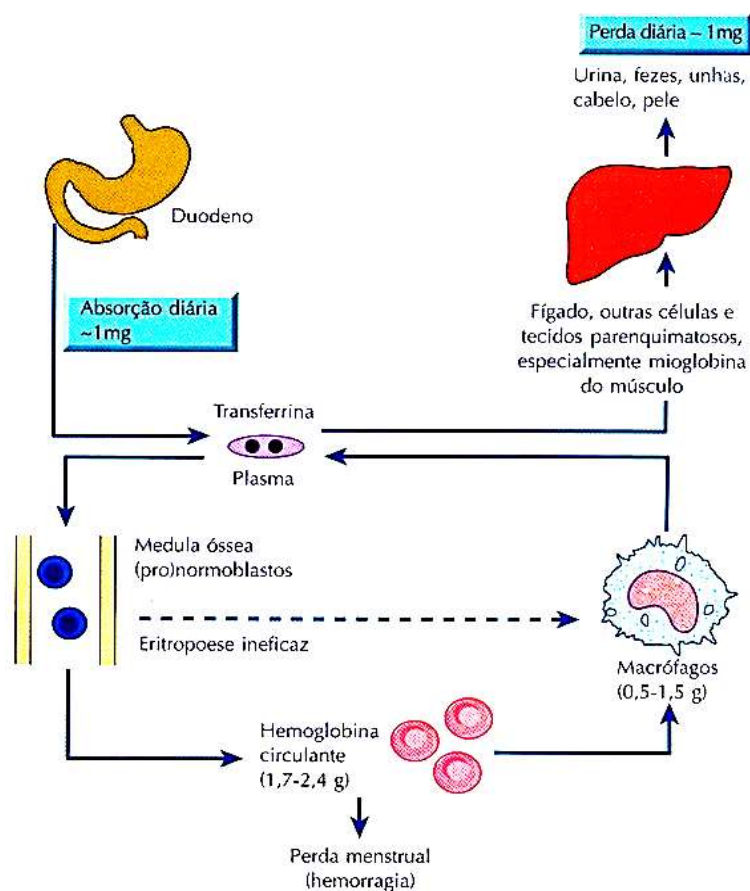


Figura 1: Ciclo do ferro. Fonte: HOFFBRAND, 2018.

O ferro é obtido da dieta diária, uma dieta ocidental equilibrada e adequada fornece 13 a 18 mg de ferro (a dieta europeia 15 a 20 mg diários), mas o grau de absorção varia de acordo com o conteúdo calórico (6 mg de ferro por 1000 calorias), a origem (animal ou vegetal) e a apresentação do ferro (ferroso ou férrico). O ferro dietético está presente na forma heme (principalmente de carne, fígado, etc.) que é absorvido em 20-40 % de sua totalidade; e na forma não heme (férrico, principalmente de vegetais e cereais) que representa a maioria da dieta atual, com um mecanismo complexo (reduzido antes da absorção), baixa absorção (aproximadamente 5-10 % da dieta total) e muitos fatores que influenciam sua absorção (ácido, alimentos, outros sais, medicamentos, etc.). (16,17)

2.3 Absorção, armazenamento e excreção de ferro

A homeostase de ferro no corpo depende principalmente do grau de absorção, pois a excreção diária fisiológica de ferro é muito baixa, apenas 1 mg através do desprendimento de mucosas e pele, na bÍlis, fezes, urina, e suor, da ferritina armazenada nas células. Uma perda fisiológica adicional através da menstruação em mulheres em idade reprodutiva, aumenta por tanto a necessidade e o grau de absorção. (5,13)

Da dieta, 1 a 2 mg de ferro é absorvido diariamente no intestino delgado (um 5-10 % do conteúdo total de ferro da dieta) ajustado às necessidades (aproximadamente 6 % nos homens, 12 % nas mulheres), principalmente no duodeno e na porção proximal do jejuno. A célula da mucosa intestinal (enterócito) tem grande capacidade de absorção graças as vilosidades e microvilosidades (borda de escova) que proporciona uma maior superfície para absorção. Na porção apical (luz intestinal), o enterócito possui enzimas, proteínas transmembranas que permitem a entrada do ferro; e na porção basolateral, outras que permitem a passagem do ferro desde a célula para o plasma.(5,14)

O ferro dietético na forma de hemoglobina entra no enterócito através de uma proteína transportadora de heme (HCP-1) presente na borda da escova da porção apical, que permite que ele se ligue à membrana de vesículas enzimáticas até que o ferro seja separado da protoporfirina (pela ação da heme oxigenase). Diferentemente, o ferro não heme é inicialmente reduzido à forma ferrosa (Fe^{2+}) pelo citocromo duodenal b (Dcytb) para entrar no citoplasma do enterócito mediante a proteína transportadora de metal divalente (DMT-1). O ferro resultante pode ser armazenado como ferritina ou liberado no plasma via ferroportina (FPT), desde a porção basolateral ou vascular, para ser transportado pela transferrina (Tf) após ser oxidado pela hefaestina a sua forma férrica (Fe^{3+}). Na Figura 2 apresenta o processo desde a absorção do ferro no intestino delgado até o transporte ao plasma.(5,18)

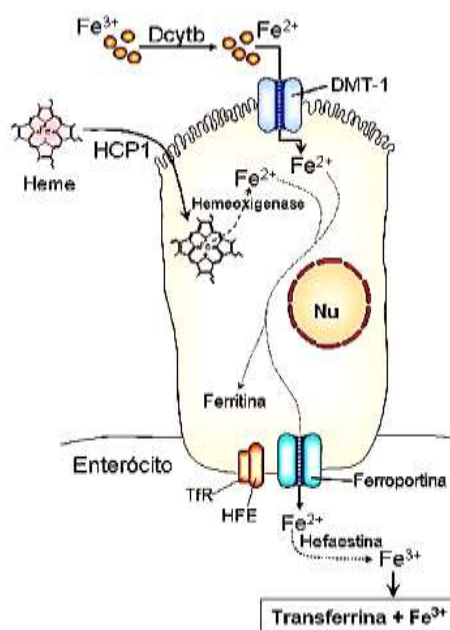


Figura 2: Absorção intestinal e transporte até o plasma do ferro da dieta. Fonte: GROTTO,2010.(5)

A homeostase intracelular do ferro depende da expressão de genes influenciadas pelos níveis de ferro no corpo. A formação de ligando entre proteínas específicas (elemento regulador do ferro, IRE; proteína reguladora do ferro, IRP) a segmentos específicos RNA mensageiro (mRNA) pode estimular (no sentido 3') ou inibir (5') a codificação a síntese de receptores e enzimas, como o receptor de transferrina (TfR), DMT-1, e ALAS-2 (aminolevulinic acid synthase-2) mRNA para a síntese de heme.(5)

Outra regulação intracelular, mediante a síntese da hepcidina (HPN) pelo fígado, o regulador negativo do ferro no corpo. Este liga-se com FPT provocando sua degradação, assim mantendo o ferro armazenado em macrófagos, enterócitos e hepatócitos (ver Figura.3). A síntese de HNP é regulada pela expressão do gene da hemocromatose (HFE), hemojuvelina (HJV) ligada à proteína morfogênica óssea (BMP), e Tfr2, que são influenciados pelos níveis de ferro plasmático.(5,14,19,20)

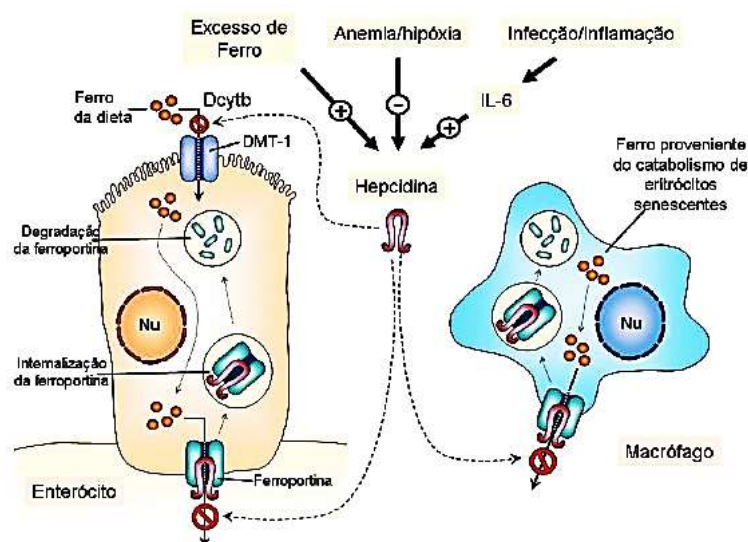


Figura 3. Bloqueio da ferroportina pela hepcidina. Fonte: GROTTTO, 2010.(5)

2.4 Metabolismo de ferro

O ferro no corpo humano sofre várias reações, pois para sua absorção deve ser reduzida da forma férrica para a forma ferrosa no lúmen intestinal pelo citocromo duodenal b (Dcytb). Ele entra no enterócito através da proteína transportadora de metal divalente (DMT-1), passa pela ferroportina (FPT) na borda basolateral do enterócito, mas para ser transportado por transferrina (Tf) ele deve ser oxidado da forma ferrosa para a forma férrica, no qual intervém a hefaestina. Tf possui receptores específicos, expressos

principalmente em eritroblastos, para a ligação e liberação interna de ferro para síntese de hemoglobina, ver Figura 4. (5,15,18)

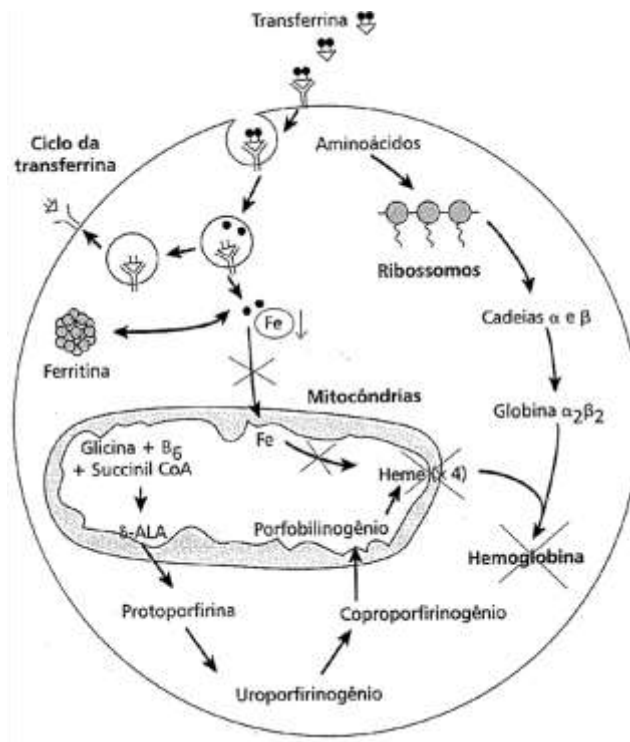


Figura 4. Receptor de Tf e síntese de Hb no eritroblasto. Fonte: HOFFBRAND, 2018.

Esta hemoglobina, após a degradação de eritrócitos envelhecidos (após 120 dias na circulação) por macrófagos no baço, medula óssea e células Kupffer, é metabolizada pela ação do complexo citocromo c redutase, NADPH e biliverdina redutase liberando ferro, CO₂, bilirrubina e aminoácidos. Este ferro pode formar depósitos de hemossiderina ou é oxidado por ceruloplasmina e depois transportado por Tf para ser reutilizado pela medula óssea. Este processo de degradação (hemocaterese) fornece aproximadamente 80 % do ferro de usados diariamente na síntese de Hb.(5,19)

O ferro pode provocar a formação de radicais livres e gerar estresse oxidativa. Pode reduzir sua toxicidade celular mediante ligando-se a frataxina, uma proteína mitocondrial composta por 210 aminoácidos, para transportá-lo até o interior das mitocôndrias para formação de aglomerado Fe-S (enxofre de ferro inativo estável), veja a Figura.4. Também pode ser usado para formar apoferritina, um ferro solúvel resultante da fusão de 24 subunidades de proteína com 4500 átomos de ferro na forma de hidroxifosfato férrico no seu centro.(5)

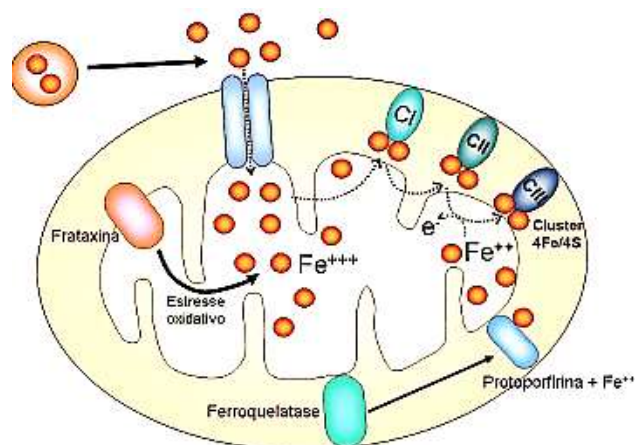


Figura 5. Síntese do heme (protoporfirina+ Fe) ou gênese dos clusters Fe-S. Fonte: GROTTTO, 2010.(5)

2.5 Depleção do Ferro

O esgotamento do ferro no corpo, resultante da perda persistente sem restituição adequada, é dividido em várias etapas: pré-latente ou esgotamento/depleção, eritropoiese deficiente ou latente, anemia por deficiência de ferro (apresentado na Figura 6). A *fase pré-latente* de consumo das reservas de ferro, caracterizada por uma diminuição da ferritina sérica e da hemossiderina na medula óssea devido à mobilização da reserva fisiológica para manter a síntese adequada da hemoglobina; a *fase latente* de eritropoiese deficiente é caracterizada pela ausência de reserva fisiológica de ferro que reduz o suprimento de ferro da medula óssea, aumento da TIBC, diminuição muito importante da ferritina, diminuição do ferro sérico, diminuição da saturação da transferrina, aumento da protoporfirina e absorção de ferro; na *fase de anemia*, características da fase latente com alteração dos eritrócitos (microcítico-hipocrômico) e quadro sintomatológico. (13,21,22)

Quadro 1. Estágios e diagnóstico da deficiência de ferro

| Variável | Depleção dos estoques de ferro | Eritropoese deficiente em ferro | Anemia ferropênica |
|--|---|--|--|
| Comentários | As reservas de ferro estão diminuídas ou ausentes, mas ainda não há comprometimento da oferta de ferro para a eritropoese | Ocorre a diminuição da oferta de ferro para a eritropoese, porém, não há redução dos valores da Hb | A diminuição da oferta de ferro à medula óssea reduz a síntese e o conteúdo de Hb nos precursores eritrocitários |
| Ferro medular | Ausente | Ausente | Ausente |
| Ferro sérico (µg/dL) | Normal | < 50 | < 50 |
| Capacidade total de ligação do ferro (µg/dL) | Normal | > 450 | > 450 |
| Saturação da transferrina (%) | Normal | < 20 | < 20 |
| Ferritina sérica (ng/mL) | < 30 | < 30 | < 30 |
| Hipocromia/microcitose | Não | Sim | Sim |
| Anisocitose/poiquilocitose | | | |
| RDW (%) | Normal | Aumentado | Aumentado |
| Hb (g/dL) | Normal | Normal | < 13 nos homens < 12 nas mulheres < 11 nas gestantes |

RDW= red cell distribution width

Figura 6. Estágios e diagnóstico de deficiência de ferro. Fonte: R. Cançado et al,2010.(13)

2.6 Anemia Ferropriva

A anemia é uma diminuição da massa de eritrócitos (Hct) e hemoglobina (Hb) abaixo dos valores normais estabelecidos para idade e sexo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), valores abaixo de 39 % e abaixo de 13 mg/100 mL para homens, e abaixo de 35 % e abaixo de 12 g/100 mL para mulheres.(8,23)

A anemia por deficiência de ferro é a anemia hipoproliferativa mais comum em todo o mundo, sendo responsável por 50 % dos casos, predominante em qualquer idade, mas mais comum entre crianças menores de 5 anos (até 45 %), mulheres em idade fértil (até 50 %) e mulheres grávidas (até 60 %). Fatores socioeconômicos desempenham um papel, com prevalência em países em desenvolvimento (África e partes da Ásia respondem por 71 % das mortes por anemia no mundo inteiro, em comparação com apenas 1,4 % nos EUA); fatores dietéticos (prevalência em vegetarianos estritos); e fatores fisiológicos (maior necessidade fisiológica em mulheres grávidas, crianças e adolescentes).(24)

No Brasil, a prevalência geral varia entre 30 e 69 %, dependendo do tipo de comunidade. Seu desenvolvimento é multifatorial: ingestão e absorção inadequadas, hábitos (chá, café, refrigerante), baixa ingestão de vitamina C, baixo nível socioeconômico e educacional, infestações endêmicas, estado nutricional, aumento das necessidades (gravidez e crescimento), perdas adicionais e crônicas (sangramento, menstruação).(3,6,25)

A anemia representa a fase final de uma deficiência crônica e persistente de ferro. Após um esgotamento total das reservas de ferro, a medula óssea persiste na fase hipoproliferativa caracterizada pela presença de células microcítica (volume corpuscular médio, VCM inferior a 80 fL) e hipocrômica (hemoglobina corpuscular média, HCM inferior a 27 pg), diminuição do ferro sérico, diminuição da ferritina sérica (considerada como ausência de reserva em valores abaixo de 15 µg/dL), ausência de hemossiderina (no aspirado de medula óssea), saturação da transferrina (abaixo de 16 %), aumento da protoporfirina (o precursor do heme) e capacidade de ligação da transferrina (TIBC).(13,21,22,26)

As manifestações clínicas dependem da gravidade da anemia (leve e moderada 10-13 g/dL, grave menos de 7-8 g/dL), velocidade de desenvolvimento, idade do

indivíduo (mais sintomático nos idosos), capacidade compensatória (absorção, suplementação), curva de dissociação Hb (liberação de O₂). Sinais e sintomas mais frequentes: fraqueza, palpitações, cefaleia, pele e mucosas pálidas e secas, cabelos quebradiços, angina de peito, confusão, claudicação intermitente, síndrome das pernas inquietas (movimentos e sacudidas involuntárias em repouso, geralmente durante o sono). Outros como: glossite, queilose, estomatite, parestesia, coiloniquia, pica (ingestão de argila, sujeira alimentar, giz, sorvete), depressão e apatia. Pode piorar os sintomas de doenças anteriores e ter impacto sobre a qualidade de vida do indivíduo.(27–30)

A fisiopatologia dos sinais e sintomas na anemia estão relacionados com a deficiência de ferro. Alguns sinais e sintomas como fraqueza, angina, palpitações, cefaleia, são o resultado da diminuição do fluxo de oxigênio dada pela redução de hemoglobina no sangue, forçando o coração a aumentar seu débito sem poder compensar, resultando a hipoxia tecidual. No caso dos sinais como pele pálida e seca, queda de cabelo, estomatite, não apenas a redução do oxigênio, mas também dos nutrientes essenciais para a vitalidade do tecido.(15,30)

Os sinais e sintomas nervosos como sonolência, apatia, depressão, redução da concentração e habilidade cognitiva, parestesia, síndrome das pernas inquietas e pica, devido a que ferro é um elemento importante na produção de mielina para a condução nervosa, como cofator para metabolismo de neurotransmissores (noradrenalina, serotonina), no sistema de neuromodulação (por dopamina) e enzimas para a produção de energia (ATP), neste caso afeta a função dos neurônios e do ciclo de sono. Vários estudos analisaram a relação entre a síndrome das pernas inquietas (SPI) e a pica com a deficiência de ferro mostraram uma frequência variável e uma baixa especificidade aos níveis de deficiência de ferro, dado que, alguns indivíduos sem deficiência de ferro nem anemia apresentaram estes mesmos sintomas. Em contraparte, mostraram melhor associação entre o grau de deficiência e a frequência dos sintomas entre as mulheres.(31–34)

Portanto, a anemia ferropriva é o resultado de uma disponibilidade deficiente persistente de ferro para eritropoiese. Inicialmente, para atender suas necessidades, o organismo mobiliza as reservas (ferritina e hemossiderina) e aumenta a absorção em 2 a 3 vezes a taxa normal (até 3-4 mg por dia), reduz a síntese de hepcidina, aumenta transcrição de gene para síntese de receptores, enzimas e transportadores. Se a deficiência de ferro persistir, ela evolui para uma fase de eritropoiese ineficaz (hipoproliferativa por destruição intramedular dos precursores) e mais adiante para anemia.(35,36)

2.7 Métodos de Avaliação do Ferro

Os métodos de avaliação dos estoques de ferro fornecem dados indiretos e diretos. Os índices hematimétricos revelam as características dos eritrócitos: tamanho (VCM 80-100 fL normal), coloração (HCM normal 26-34 pg, CHCM normal 31-36 %), distribuição da forma (RWD, menos de 15 %), leucócitos e plaquetas (elevação reativa na anemia), contagem de reticulócitos (0,5-2,5 %, elevada na anemia, sob a influência da eritropoietina (EPO) e hipoxia tecidual), esfregaço sanguínea (morfologia e características de todos os elementos), exame da medula óssea (aspiração ou biópsia e tincão em gotas, com mancha de 20-40%).(21,22)

Para o perfil do ferro, o mais sensível é a ferritina sérica (deposição corporal aproximada, superior a 150 µg/L), embora TIBC (medida indireta da transferrina circulante, 300-360 µg/dL), saturação da transferrina (suprimento de tecido, 25-50 %), ferro sérico (quantidade de ferro circulante ligada à transferrina, 50-150 µg/dL), concentração do receptor da transferrina (TfRP, refletindo a massa eritróide total da medula, 4-9 µg/L) possa ser usada.(21,22)

2.8 Doação de sangue

A doação de sangue consiste na coleta de uma proporção mensurável do tecido sanguíneo de um indivíduo. Deve ser um ato voluntário, como regulamentado na Constituição de 1988, artigos 197 e 199. No Brasil, aproximadamente 2 % da população doa sangue, o que ainda é insuficiente. Está sujeita a vários regulamentos atualizados segundo as necessidades, como a Portaria de consolidação Nº 5 de 28 de setembro de 2017 sobre regulação pelo SUS e a Portaria nº 158/2016 sobre normas técnicas e controle de qualidade, para melhorar a segurança de este processo. Estas regulações são atualizadas para melhorar a segurança dos hemocomponentes para o receptor e reduzindo também o risco para o doador.(23,37)

Um doador deve ser saudável, ter entre 17 e 70 anos de idade e pesar mais de 50 kg. O candidato à doação deve ser submetido a uma triagem hematológica com teste da Hb ou do Hct. A doação será permitida aos homens com uma Hb superior ou igual a 13,5 g/dL ou Hct \geq 39 % e às mulheres uma Hb \geq 12,5 g/dL ou Hct \geq 38 %. Geralmente, a doação de uma unidade de sangue total equivalente ao volume de 450 \pm 45 mL de sangue, representa 10 % do sangue total, na sua vez, equivalente a 200-250 mg de ferro. (1,2,23)

2.9 Deficiência de ferro nos doadores

Os doadores são expostos à deficiência de ferro se não tiverem uma reposição adequada do ferro perdido (a cada 450 ± 25 mL de sangue, uma perda de 200-250 mg de ferro de armazenamento). Os principais fatores preditivos são: jovem e o sexo feminino, entre outros fatores preditivos mais fracos como: peso, não fumantes, gravidez anterior, frequência de doação, número maior de doações totais cumulativas, e não utilização de suplementação de ferro.(1,2,22,38–40)

Os estoques de ferro corporal diminuem devido a doação de sangue, no entanto, sempre foram menores nas mulheres que nos homens. Comparando doadores e não doadores, os doadores tiveram níveis mais baixos. Cançado et al (2001), relacionaram a frequência de doação com baixos níveis de ferritina, demonstrando a redução progressiva da ferritina e da frequência de deficiência de ferro pela frequência de doação independentemente do sexo.(1)

De acordo com os resultados do estudo de Cable et al. (2011), a frequência da deficiência de ferro foi de 41,7 %, da anemia de 15 %, sendo esta frequência diferente por gênero, 48,7 % e 16,4 % entre os homens, e 66,1 % e 27,1 % entre as mulheres (deficiência de ferro e anemia, respectivamente). O risco de anemia/ deficiência de ferro durante um período de 2 anos, com uma associação direta à intensidade da doação.(41)

Um estudo para avaliar o curso da recuperação após doação por Ziegler et al. (2014) mostra que nos primeiros 3 dias, a Hb é reduzida em cerca de 7,9 %, o corpo compensa a perda aumentando o líquido plasmático (hemodiluição nas primeiras 24-48 horas), a eritropoietina aumenta em 95,5 %, a produção de reticulócitos aumenta, desta vez a ferritina é reduzida em cerca de 46 %. Devido à perda, o organismo mobiliza reservas de ferro para a síntese de glóbulos vermelhos, mas pode não ser suficiente com demonstraram no seu estudo Magnussen e Ladelund (2015), que mesmo no terceiro mês após a doação, a reserva de ferro ficou cerca de 35 % menor do que o valor basal quando não é feita nenhuma suplementação com ferro, persistindo assim a deficiência de ferro.(42,43)

Poucos países têm protocolos de acompanhamento após a doação de sangue, com avaliação do estoque de ferro e a suplementação de ferro, por isso o risco de deficiência de ferro continua sendo uma questão discutida, mas não resolvida. Um artigo avaliando a resposta de 26 países europeus ao acompanhamento de doações: 21 país usavam a Hb

capilar como referência para doação; 25 com a coorte de Hb de 125 g/L em mulheres, e 135 g/L em homens; 13 conheciam a taxa de adiamento de doação; 17 tinham intervalos iguais de doação entre homens e mulheres: 7 de 2 meses, 7 de 4 meses para mulheres e 3 meses para homens, 4 países como intervalos de mais de 8 semanas; com uma frequência de doação de 2-4 em mulheres, 4-6 em homens; a faixa aceitável de sangue doado em 18 países era de 450 ± 10 -40 mL para testes de laboratório; apenas 10 com seguimento de ferritina, 2 para primodoadores, 1 anual, 1 a cada 10 doações; 14 forneciam suplementos no serviço de transfusão; todos usaram o algoritmo de aconselhamento e estenderam o intervalo de doação, em casos graves encaminhados para pesquisa.(44)

2.10 Consideração sobre a suplementação de ferro

A Organização Mundial da Saúde recomenda a suplementação intermitente (semanal) entre as mulheres em idade fértil, desde a menarca até a menopausa. As preparações devem conter 60 mg de ferro elementar (sulfato ferroso heptahidratado 300 mg ou fumarato ferroso 180 mg ou gluconato ferroso 500 mg) e 280 µg de ácido fólico, devido à alta incidência de deficiência de ferro e anemia entre as mulheres associada à menstruação.(8)

No Brasil, a preparação ferro para suplementação de ferro disponível através do serviço de Sistema Único de Saúde (SUS) tem uma menor concentração de ferro elementar, apenas 40 mg, e esta dirigida a gestante, em combinação com ácido fólico. No entanto, esta dose de ferro entra no perfil das recomendações feito pela OMS, que varia de 30 a 60 mg de ferro elementar diária para mulheres em idade reprodutiva. E considerando a taxa de anemia, na população ao qual será dirigido, também apresenta a possibilidade de optar por pautas intermitentes para reduzir os efeitos colaterais e melhorar adesão.(6,8,45)

Um estudo que avaliou a eficiência de suplementação de ferro para compensar a perda de ferro durante a doação. Foi usado doses de 20 e 40 mg de ferro elementar, junto com ácido ascórbico e controlado com placebo, durante 6 meses. Este demonstrou a eficácia em reduzir a frequência de deficiência de ferro, aumentando o nível de ferritina e reduzindo a frequência de estoque ausente (<12 µg/L de ferritina sérica), principalmente entre as mulheres em ambos grupos, e a dose de 40 mg em o grupo de homens.(46)

Um estudo piloto de programa de substituição de ferro em doadoras de sangue, em idade fértil (≤ 50 anos), com 80 mg de ferro elementar, mostrou uma redução na

frequência de deficiência de ferro. Durante o seguimento, após 6 meses de suplementação, os níveis de ferritina sérica aumentaram. No início todas as doadoras tinham níveis $< 30 \mu\text{g/L}$, no final 35% tinham $< 30 \mu\text{g/L}$ e 25 % $< 50 \mu\text{g/L}$, $\sim 1\% \geq 50 \mu\text{g/L}$, com uma média de ferritina inicial de $7,12 \pm 2,15 \mu\text{g/L}$ para $25,22 \pm 14,22 \mu\text{g/L}$ no final.(47)

No reporte de Vuk et al, 3 países detalharam seu protocolo de intervenção para a prevenção da deficiência de ferro nos doadores: Bélgica, com um algoritmo de orientação dietética, com 15 comprimidos de 105 mg de ferro elementar para mulheres em idade fértil, e encaminhamento ao médico para acompanhamento se necessário; Finlândia, para mulheres de 18-50 anos de idade, a cada 4 meses, fornecer 20 comprimidos de 25 mg de fumarato ferroso ou 30 comprimidos de 100 mg de ferro elementar, mais suplemento (350 mg de hemoglobina em pó) e aconselhamento; Dinamarca, baseada na avaliação da ferritina sérica, fornece 60 mg de ácido ascórbico e 20 comprimidos de 100 mg de ferro elementar para a seguinte doação para aqueles com ferritina inferior a $60 \mu\text{g/L}$, ou 60 comprimidos para aqueles com ferritina inferior a $30 \mu\text{g/L}$, ou 100 comprimidos para aqueles com ferritina inferior a $15 \mu\text{g/L}$, aqueles com intolerância gastrointestinal recebem 25 mg de ferro elementar, e em caso de baixa Hb, encaminhar para investigação.(44)

Uma revisão sistemática sobre o efeito de regimes de tratamento intermitentes de suplementação de ferro combinados ou não com micronutrientes para reduzir a anemia em adolescentes e mulheres menstruadas, com intervenções que variam de 3-6 meses a 1 ano. Relatou que 11 estudos mostraram um risco menor de desenvolver anemia, 15 mostraram um aumento na concentração de Hb de $3,07\text{-}7,32 \text{ g/L}$, um aumento moderado na ferritina sérica de $5,05\text{-}9,90 \mu\text{g/L}$ e um aumento no risco de efeitos adversos. Em 13 estudos comparando dosagem diária e intermitente, oito mostraram uma maior redução na anemia com dosagem diária, 10 mostraram pouca diferença entre a concentração de Hb.(2)

O algoritmo estabelecido no protocolo dinamarquês foi avaliado no estudo por Magnussen e Ladelund (2015), com um acompanhamento de 2 anos de 82 % de mulheres e 47 % de homens com baixa ferritina sérica. Eles mostraram que com uma frequência média de doação de 1,54/ano, um intervalo de 90 dias entre doações, uma suplementação de 20 comprimidos de 100 mg de ferro e 60 mg de ácido ascórbico antes de dormir proporcionado depois de cada doação, foi possível de reduzir o OR 0,92/mês nas mulheres

e 0,97/mês nos homens de desenvolver uma baixa hemoglobina. Aumento o nível de Hb, reduzindo a frequência de adiamento.(43)

A adesão é um dos fatores mais importantes na eficácia da suplementação de ferro, tem sido influenciado pelos efeitos colaterais causados pela suplementação de ferro. Como demonstrado nos estudos de Pittori et al (2011) e de Pasricha et al (2017), a maioria são leves, porém podem ser a causa do abandono do tratamento. Em ambos estudos mostraram boa adesão. Quem suplementaram tiveram uma redução dos sintomas, e os não aderentes demonstraram uma redução da ferritina sérica, aumento na porcentagem de deficiência de ferro, redução da Hb, aumento da taxa de anemia no grupo de não aderente.(47–50)

Na anemia, a dose de ferro recomendada para reposição varia de 2-5 mg/kg/dia, até que seja normalizada a Hb e o estoque de ferro maior a 50 µg/L. Independentemente da apresentação da formula do sai ferroso, a absorção varia de 5-50% da dose total, com maior absorção fracionada a dose menor, e a combinação com suco rico em ácido ascórbico. Durante o período de tratamento, recomendaram evitar alimento, suplemento ou bebida que contem outros sais como cálcio, zinco, magnésio, componentes que inibe sua absorção como chá, café (tanito), polifenol (refrigerante), alimento rico em fítato, fosfato e carbonato, medicamento que reduz ácido gástrico (IBP, bloqueador H2, antiácidos).(13,45)

A fim de reduzir a taxa de efeitos secundários relacionados com a baixa adesão a suplementação de ferro, diretrizes e estudos recomendaram a redução da dose de ferro, pois mostraram que doses mais elevadas levam a uma maior frequência e intensidade dos efeitos secundários. As doses intermitentes em comparação com doses diárias reduzem a frequência e a prevalência dos efeitos colaterais e aumentam a taxa de adesão. O acompanhamento rigoroso durante o tratamento também é uma estratégia de para manter as participantes no estudo.(26,50)

Alguns países tem protocolo enfatizado no adiamento dos pacientes com baixo nível de ferritina sérica, de 6 meses por ferritina entre 15 e 30 ng/mL e 12 meses por ferritina menor de 15 ng/mL, sem tratamento de suplementação estabelecido. Este tem uma repercussão negativa reduzindo o número de doações, além disso, não garante um nível adequado de Hb e ferritina, (2,8 % homens e 4,4 % mulheres foram adiados por segunda vez após 6 meses; 1,6 % homens e 6,15 % mulheres por segunda vez após

adiamento de 12 meses), e provoca uma redução de retorno a doar (mais de 80 % dos homens e aproximadamente 60% das mulheres retornam).(51)

A Tabela A apresenta um resumo de alguns estudo sobre suplementação de ferro.

Tabela A: Estudos de intervenção com suplementos de ferro.

| Autor | Ano | País | Revista | Intervenção | Resultado |
|---------------------------------|------------|-------------|-------------------------------|--|--|
| Souza I. et al.(52) | 2004 | Brasil | Revista Panamericana de Saúde | 16 semanas de 60 mg de ferro elementar, em gestante | Percentual de cura (ferritina >12 ng/mL) 27 % por dose 1/semana, 34 % em 2/semana, 47 % em dose diária. |
| Radtke H. et al.(46) | 2004 | Alemanha | Transfusion | 6 meses, 40, 20 e 0 mg de ferro elementar (placebo), com ácido ascórbico | Prevalência de ferritina < 12 µg/L foi de 20 % a 54 % no grupo placebo, 25 % no grupo de 20 mg, de 26 % a 13 % no grupo de 40 mg de ferro, para os homens; 49 % no grupo placebo, de 55 % a 34 % no grupo de 20 mg, 39 % a 14 % no grupo de 40 mg, para as mulheres. |
| Maghsudlu, M. et al.(53) | 2008 | Irã | Transfusion | 150 mg de ferro, após doação de sangue, 3 vezes/dia por 7 dias vs placebo. | Prevalência da deficiência de ferro: 11,5 % a 8,4 % com tratamento, de 14,2 % a 30,6 % no grupo placebo. |
| Pittori, C. et al.(47) | 2011 | Suíça | Vox Sanguinis | 16 semanas com 80 mg de ferro diário, e aumento do intervalo de doação. | Em grupo placebo, prevalência de ferritina < 10 ng/mL de 80 % a 88 % no grupo placebo, de 90 % a 8 % no grupo intervenção; < 20 ng/mL de 26 % a 15 % no placebo, de 8 % a 35 % de intervenção; a partir de < 30 ng/mL |

| | | | | | |
|--------------------------------|------|------------|--------------------------------|--|---|
| | | | | | apenas no de intervenção, de 0 a 35 %. |
| Rezaeian, A. et al.(54) | 2014 | Irão | Singapore Medical Journal | 16 semanas, 50 mg de ferro elementar 2 vezes por semana, em adolescente. | Mudança no nível de ferritina pós suplementação, de $52,6 \pm 5$ a $104,8 \pm 7$ ng/mL; e $51 \pm 7,1$ a $52,7 \pm 9,6$ ng/mL no grupo placebo. |
| Mast, A. et al.(55) | 2016 | E.E.U.U. | Transfusion | 60 dias de seguimento, 2 intervenções diferentes: suplementação com 38, 19, 0 mg de ferro, envio de carta informativa quem não receberam carta. o não. | Mudança na ferritina sérica: 16,7 ng/mL no grupo de 38 mg, 18,3 ng/mL no grupo de 19 mg, 0,8 ng/mL no grupo de 0 mg de ferro; 10,3 ng/mL no grupo de carta, 0,3 ng/ml quem não receberam carta. |
| Dara, R.C. et al.(56) | 2016 | India | Springer | 98,6 mg de ferro elementar, por 21 dia, avaliação no dia 30 e em 3-6 meses para doar. | Prevalência de ferritina < 15 ng/mL: 35 % no dia 0, 11 % no dia 30, 32,8 % após 3-6 meses. No grupo placebo de 25 % a 39,4 % a 37,1 %. |
| Lee, S.J. et al.(57) | 2020 | Sul Coreia | Elsevier | Suplementação de ferro em doadores, 80 mg de ferro elementar diário por 4 semanas. | Prevalência de ferritina sérica < 15 ng/mL: de 58,4 % após doação a 3,9 % após suplementação, nos homens; 78,9 % a 11,1 % nas mulheres. |
| Mast, A. et al.(58) | 2020 | E.E.U.U. | American Journal of Hematology | Seguimento de 24 meses, com suplementação 37,5 mg diário vs placebo, | Uma redução no nível de ferro após a doação, um pico de aumento de ferro de 17,2 mg/dia durante a segunda semana após a doação no grupo de ferritina < 12 ng/mL, uma |

variação mínima no grupo de ≥ 50 ng/mL. Conseguiremos um aumento no estoque corporal de ferro de 4,26 mg/kg nos doadores com ferritina < 12 ng/mL; 2,98 mg/kg nos com 12-50 ng/mL, 1,26 mg/kg nos com 50 ng/mL.

Abreviações: ng/mL= nanograma/ mililitro, μ g= micrograma, kg= quilograma, mg= miligrama.

Os serviços de hemoterapia tanto no Brasil, como em outros países do mundo, não realizam a avaliação dos depósitos de ferro nos indivíduos que vem a doar sangue. E dada a alta frequência de deficiência de ferro sem anemia entre as doadoras de sangue demonstrada em estudos prévios, inclusive no HEMOAM, é imperativo que se estabeleçam procedimentos que impeçam que doadoras de sangue possam desenvolver deficiência de ferro até a ponto de evoluir com anemia no futuro. Este estudo avaliará a melhor intervenção terapêutica disponível, através de dois protocolos de suplementação de ferro para prevenir essa deficiência entre as mulheres doadoras, como um dos grupos de maior risco. E permitirá também como base aos resultados, avaliar a melhor forma de prevenir a deficiência para elaboração de um protocolo de detecção oportuna e prevenção, evitando assim o adiamento de doações e a perda de doadores devido à anemia secundária à doação.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

- Identificar variáveis clínicas e avaliar o impacto da suplementação de ferro na identificação/prevenção da deficiência de ferro em doadoras de sangue total da Fundação HEMOAM.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil sociodemográfico das doadoras de sangue aptas para doar;
- Avaliar a prevalência da deficiência de ferro;
- Identificar marcadores clínicos complementares preditivos da deficiência de ferro em doadoras de sangue;

- Verificar o impacto da suplementação de ferro na manutenção dos estoques de ferro em doadoras de sangue.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo experimental do tipo ensaio clínico randomizado, com o propósito identificar variáveis clínicas e avaliar o impacto da suplementação de ferro na identificação/prevenção da deficiência de ferro em doadoras de sangue total da Fundação HEMOAM, através da comparação de dois tipos de intervenções com sulfato ferroso de 40 mg: Grupo A (uma vez por semana) e Grupo B (três vezes na semana).

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no hemocentro coordenador do Estado do Amazonas, Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – HEMOAM, localizada na Av. Constantino Nery, 4397 - Chapada, Manaus - AM, 69050-001.

4.3 População e amostra

A população são as doadoras de sangue aptas da Fundação HEMOAM. A amostra foi de 413 doadoras aptas na triagem hematológica e clínica convidadas, que procuraram a Fundação HEMOAM com o objetivo de doar sangue em horário comercial, de 2ª feira à 6ª feira, no período de julho a dezembro de 2022, e finalizando com a avaliação de retorno em maio de 2023.

4.3.1 Critério de inclusão

- Mulheres;
- Doadora de sangue da Fundação HEMOAM;
- Desde os 18 anos de idade.

4.3.2 Critério de exclusão

- Ter realizado tratamento de suplementação de ferro nos últimos 6 meses;
- Possuir alergia a ferro.

4.4 Cálculo amostral

Para o cálculo da amostra, foi considerado o número de participantes da pesquisa intitulada *Acurácia diagnóstica de um painel de sinais e sintomas clínicos para a detecção da deficiência de ferro em doadoras de sangue*, realizada no ano de 2019, na

Fundação HEMOAM, de total de 13.220 doadoras que doaram em 2018. A prevalência de deficiência de ferro neste estudo foi de 40,27 %, ou seja, 5.288. A partir deste quantitativo realizou-se o cálculo da amostra com um 5 % de erro amostral, estabelecendo um tamanho de amostra de 359 participantes.(11)

Formula do cálculo amostral

A fórmula usada para o cálculo foi:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p) + e^2 \cdot (N - 1)}$$

Onde:

n - Amostra calculada

N - População universo

Z - Variável normalmente padronizada associada ao nível de confiança

p - Probabilidade do evento

e - Erro amostral

4.5 Coleta dos dados

As mulheres aptas para doação após triagem clínica e hematológica, seguindo a ordem de chegada das doadoras no HEMOAM foram abordadas e convidadas a participar do estudo. Foram recrutadas após assinar o TCLE. (ver Apêndice)

A coleta de dados ocorreu em dois momentos:

- **Recrutamento:** (Ver Fluxograma 1)
 - Entrevista antes da doação aplicando o *questionário 1*, no qual foram avaliadas variáveis sociodemográficas e clínicas;
 - Coleta de dois tubos de amostras para exames laboratoriais no momento da doação através da bolsa satélite, utilizada para a coleta de exames sorológicos e imuno-hematológicos;
 - Entrega do suplemento de ferro e orientação sobre o uso do comprimido e do retorno para doar.

Cada participante incluída teve que escolher uma tarjeta a cegas de uma das duas caixas contendo as duas intervenções, uma para doadora de primeira vez e reativada (com nenhuma doação nos últimos 24 meses) e outra para doadora de repetição e esporádica,

cada uma das caixas com 250 tarjetas (125 tarjetas de cada tipo de suplementação), para alocar em grupo A e B.

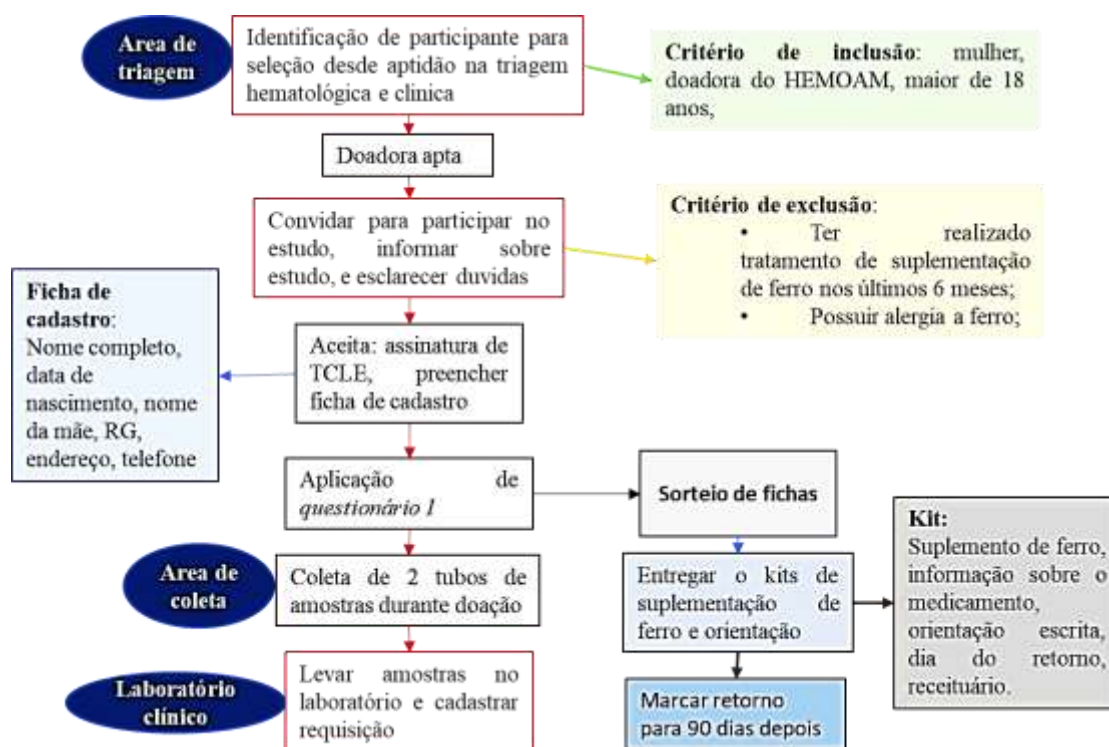
Foi entregue um kit do suplemento de ferro cada doadora incluída no projeto, de acordo com o grupo alocado, contendo orientação sobre o uso do comprimido, como: ingestão na hora do almoço, com suco ou água, e manter uma dieta sem alterar o padrão habitual. Também foi indicado o dia de retorno para doar, após completar os 3 meses de intervalo entre doações.

1. Grupo A: suplementação de ferro com sulfato ferroso 40 mg de ferro elementar uma vez na semana por 90 dias;
 - Subgrupo 1: doadora de primeira vez/reactivada
 - Subgrupo 2: doadora de repetição/esporádica

2. Grupo B: suplementação de ferro com sulfato ferroso 40 mg de ferro elementar três vezes por semana, por 90 dias.
 - Subgrupo 1: doadora de primeira vez/reactivada
 - Subgrupo 2: doadora de repetição/esporádica

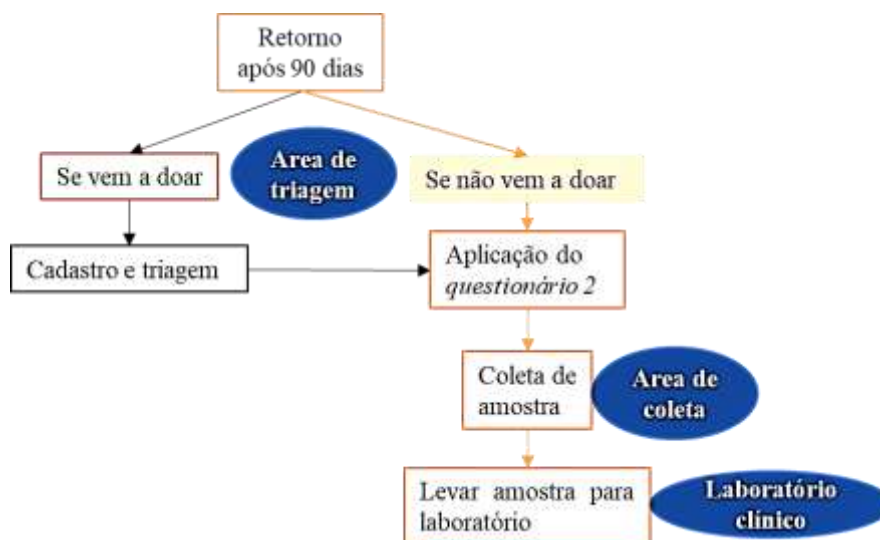
Durante a análise de dados, foi necessário a criação de um novo grupo para incluir as doadoras que retornaram, porém tomaram < 10 % da suplementação de ferro, grupo C.

3. Grupo C
 - Protocolo A
 - Protocolo B



Fluxograma 1: Recrutamento.

- Reavaliação: (após 90 dias, quando voltaram doar)
- Entrevista aplicando o *questionário 2*, para atualização dos dados sobre variáveis clínicas, adesão ao tratamento e efeitos colaterais associadas a suplementação de ferro.
 - Coleta de dois tubos de amostras para exames laboratoriais durante a doação através da bolsa satélite.



Fluxograma 2: Reavaliação

Foi feito o acompanhamento mediante lembretes a cada grupo segundo o horário de suplementação de ferro. No retorno, foi feita uma atualização dos dados sobre variáveis clínicas, adesão ao tratamento e efeitos colaterais associadas a suplementação de ferro. Para quem realizou a doação, foram coletadas as amostras mediante a bolsa satélite, e as que não doaram, mediante uma coleta simples de sangue com fins laboratoriais.

4.6 Instrumento de coleta de dados

Questionário

Foram elaborados dois roteiros de entrevista estruturada, o primeiro roteiro refere-se aos aspectos sociodemográficos e clínicos; aspectos ginecológicos como menstruação, uso de anticoncepcional, número de gestações; dados clínicos sobre picacismo, estimativa da integridade das unhas, queda de cabelos, historial de doação, suplementação de ferro, doença passada e atual, hábitos e dieta (Questionário 1). O segundo roteiro refere-se à investigação quanto a adesão ao tratamento e efeitos colaterais, ademais de alguns dados clínicos (Questionário 2).

Exames laboratoriais

Foram coletados dois tubos de amostras. O primeiro tubo de 3 mL com anticoagulante (EDTA), para realizar um hemograma completo com contagem de reticulócitos usando um instrumento de hematologia automatizado (ADVIA 2120i, hematology system), e VHS- velocidade de hemossedimentação com pipeta de Westergreen manual, e o segundo de 5 mL com gel separador, para o teste imunológico automático da ferritina (Architect i2000SR), para os testes de ferro sérico, saturação de transferrina usando um analisador bioquímico automatizado (Bioclin 3000), e o PCR com método manual ou automatizado. Foi realizada na área de rotina do laboratório e foi utilizado o sistema de informações hospitalares para acessar os resultados dos testes de todas as participantes do estudo. As participantes foram informadas dos resultados e foram entregues ambos resultados a cada participantes.

Variáveis de aferição

A realização de exames laboratoriais usando como variável primário: ferritina sérica, e variáveis secundários: Hb, Hct, VCM, HCM, CHCM, largura de distribuição de glóbulos vermelhos (RDW), contagem de reticulócitos, saturação de transferrina, ferro sérico, PCR. Para a classificação durante a análise, os pontos de corte para a ferritina

sérica serão abaixo de 15 µg/L para estoque ausente e abaixo 30 µg/L para deficiência de ferro, com a saturação de transferrina de menor de 20 %, PCR maior de 5 mg/L. As participantes com nível normal de ferritina (> 70 µg/L) e nível de PCR < 5 mg/L, com saturação de transferrina > 20 % não serão incluídas na suplementação de ferro para avaliar as mudanças dos marcadores laboratoriais ao retorno. Os critérios de adesão serão estabelecidos na ingestão de mais de 75 % de todos os comprimidos para a pauta em dias alternados e 90 % para pauta semanal e efeitos secundários, com base nas queixas autorrelatadas dos participantes durante a entrevista.

A criação dos questionários no aplicativo ODK build e a coleta de dados utilizando o aplicativo ODK collect para gerar um banco de dados ligado a planilha do Microsoft Excel no Google drive, a fim de facilitar a organização dos dados. As participantes do estudo foram identificadas através de um número (1 a 413).

4.8 Análise dos dados

Os dados foram organizados em planilhas no Microsoft Excel e a análise estatística foi feita no Software R versão 4.3.1 e PRISM 8. Foram empregues: o Teste de correlação entre as variáveis e a ferritina com variável primária, o Teste T pareada para avaliar as mudanças após a suplementação de ferro, e o Test T não pareado para comparar ambos protocolos usando a média, o Teste de Qui-quadrado de Pearson, e a Curva de ROC para calcular a sensibilidade e especificidade das variáveis clínicas.

Os resultados das variáveis quantitativas foram apresentados em médias, mediana, p-valor com significância estatística à < 0,05, desvio padrão conforme as suas características; e as variáveis categóricas em frequência absoluta e relativa, com apresentação em tabelas e gráficos para melhor visualização.

4.9 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – HEMOAM, respeitando os aspectos éticos e legais vigentes, de acordo com a Resolução 466/2012, **CAAE:** 53493921.7.0000.0009, e **Número do Parecer:** 5.230.545. (ver Apêndice)

Todas as pacientes foram individualmente informadas sobre a natureza e a proposta do tratamento, bem em quanto aos riscos e benefícios da pesquisa. As mulheres que participaram do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após leitura e esclarecimentos necessários.

5. RESULTADOS

Artigo original

Suplementação de ferro em doadoras de sangue, no Amazonas.

Rebecca M.S. Jn Louis^{1,2,3}, Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia/Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Amazonas (ID: 0000-0002-9891-2766)

Sonia Rejane de Senna Frantz^{1,2,3}, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas (ID: 0000-0003-2289-4052)

Nelson Abrahim Fraiji^{1,2,3}, Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado Amazonas, PPGH/ Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Amazonas (ID: 0000-0001-9662-8887)

Renata Evangelista Monteiro¹, Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado Amazonas, Manaus, Amazonas

Olindo Assis Martins Filho¹, Instituto René Rachou-FIOCRUZ, Minas Gerais (ID:0000-0002-5494-4889)

Myuki Alfaia Esashika Crispim¹, Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado Amazonas, Manaus, Amazonas (ID:0000-0002-8553-8699)

João Paulo Diniz Pimentel¹, Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado Amazonas, Manaus, Amazonas (ID: 0000-0002-9861-7759)

Wally Victoria Fabienne Kriger Antony Sposina¹, Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado Amazonas, Manaus, Amazonas (ID: 0000-0003-2767-9140)

José Pereira de Moura Neto^{1,2,3}, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas (ID: 0000-0003-2177-7292)

Resumo: Objetivo: Avaliar a frequência da deficiência de ferro, assim como o impacto de dois protocolos de suplementação, com ferro, em doadoras do Amazonas. **Método:** Doadoras aptas foram randomizadas em dois grupos de suplementação, cada um recebendo 40 mg de ferro elementar por via oral. Um grupo usou um comprimido na 2^a, 4^a e 6^a-feira, enquanto o outro a cada 7 dias; ambos, durante 13 semanas. Um terceiro grupo foi formado por doadoras que utilizaram menos de 10 % da suplementação. **Resultados:** A prevalência de deficiência de ferro foi de 32,8% e 39,4 % quando os

critérios foram ferritina ≤ 30 ng/mL ou saturação da transferrina $< 20\%$, respectivamente. Após aproximadamente 90 dias, 146 doadoras foram reavaliadas, 118 (80,8 %) cumpriram com a suplementação de ferro e, apenas, 28,22 % relataram efeitos colaterais leves. Ambos os grupos suplementados, elevaram os valores hematológicos. Doadoras inicialmente deficientes em ferro apresentaram um aumento médio, não significativo, de 3 ng/mL na ferritina sérica. Aquelas que usaram menos de 10 % da suplementação tiveram uma redução de 30 ng/mL na ferritina sérica, com duas desenvolvendo deficiência de ferro. **Conclusão:** A deficiência de ferro é comum entre as doadoras do HEMOAM. A suplementação de ferro melhorou os níveis de hemoglobina e evitou a deterioração dos estoques de ferro, mas não os restaurou completamente.

Palavras chaves: Doação de sangue, Deficiência de ferro, Saúde do Doador, Transfusão.

Introdução

Os doadores de sangue, enfrentam risco de deficiência de ferro devido à perda 200 a 250 mg de ferro, na forma de hemoglobina, a cada doação.(1–5) As mulheres doadoras enfrentam um risco ainda maior, devido a fatores biológicos como gravidez, lactação, menstruação e a presença de estoques corporais de ferro, geralmente, mais reduzidos. Na triagem clínica dos doadores é realizado apenas o descarte por anemia, quando a dosagem da hemoglobina está abaixo de 12,5 e 13 g/dL, ou o hematócrito abaixo de 38 e 39 %, para mulheres e homens, respectivamente. (5–7) Em geral, apenas 33 % dos doadores são do sexo feminino, no entanto, elas apresentam a maior frequência de rejeição temporária pela presença da anemia. (8–10)

No Amazonas, estudos prévios identificaram que cerca de 40 % das mulheres e 31,8 % dos homens que doaram sangue apresentavam deficiência de ferro sem anemia no momento da doação. (11,12) As estratégias sugeridas para mitigar essa situação, incluem o aumento do intervalo entre as doações e a suplementação de ferro, sendo esta última, considerada a mais eficaz. (5,13–16)

O presente estudo analisou as variáveis associadas à deficiência de ferro e avaliou o impacto de dois protocolos de suplementação de ferro na prevenção dessa deficiência, em mulheres doadoras de sangue total.

Material e métodos

Recrutamento

O estudo foi conduzido no Centro de Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), na cidade de Manaus-AM no período de julho a dezembro de 2022. Foram incluídas 413 mulheres, com 18 anos ou mais, aptas à doação ($Hct \geq 38\%$), que não fizeram uso de medicação com ferro nos 6 meses anteriores e que negaram alergia aos medicamentos com ferro. Cada uma foi randomicamente selecionada em dois grupos e, em seguida, realizaram uma doação, em torno de 400 a 450 mL, de sangue total. Treze foram excluídas devido a intercorrências durante a doação. O Grupo A ($n=202$) recebeu 14 comp. de sulfato ferroso com 40 mg de ferro elementar, para uso de um comp. uma vez na semana e o Grupo B ($n=198$) recebeu 39 comprimidos para uso nas segundas, quartas e sextas feiras. Todas foram orientadas sobre a doação, a deficiência de ferro, o uso da medicação e seus efeitos e foram orientadas a retornar os comprimidos não utilizados. A todas as doadoras foi enviado o resultado da dosagem da ferritina, com orientações sobre o status do ferro. O ferro utilizado foi sulfato ferroso com 40 mg de ferro elementar, o mesmo utilizado pelo Ministério da Saúde nos programas de pré-natal. (17) Todas as participantes passaram por avaliação em dois momentos: no momento do recrutamento e ao completar o período de suplementação, (D 1) em torno de 90 dias depois (D 90). A condição hematológica e o status do ferro foram analisados imediatamente antes da doação e após 90 dias, com hemograma, VHS, PCR, dosagem da ferritina e a saturação da transferrina. Ferritina \leq a 30 ng/mL e saturação da transferrina $<$ que 20 %, foram usadas para definir deficiência de ferro sem anemia e ferritina \leq a 15 ng/mL foi usada para definir ausência total de ferro em depósito. (18,19)

Primodoadoras (PD) e Doadoras Reativadas (R), foram as que não doaram nos 24 meses anteriores e Doadoras Frequentes (F), as que realizaram uma ou mais doações nos 12 meses precedentes. (9)

Doadoras suplementadas, foram as que consumiram mais do que 75 % dos comprimidos ofertados e as que não suplementaram, as que consumiram menos do que 10 % dos comprimidos.

Os dados foram analisados utilizando o Software “R” versão 4.3.1. e PRISM 8. Para comparação de variáveis categóricas foram realizados testes estatísticos Qui-quadrado com base nas tabelas de contingência. Métodos de comparação de valores médios das variáveis primárias e secundárias (Test T pareado e não pareado), foram realizados para verificar a comparação entre os diferentes grupos de suplementação. Os resultados das variáveis quantitativas foram apresentados em médias, mediana e desvio padrão

conforme as suas características e as variáveis categóricas, em frequência absoluta e relativa, com apresentação em tabelas e gráficos para melhor visualização.

Resultados:

Foram incluídas, inicialmente, 413 doadoras, sendo que 13 delas apresentaram intercorrência durante o ato da doação e foram excluídas. A média de idade, das doadoras com deficiência de ferro e das com estoque de ferro normal foi 31,4 e 32,9, respectivamente ($p < 0,08$). As doadoras com deficiência de ferro e as com estoque de ferro normal, apresentaram a média dos hematócrito 40,5 e 40,8 % respectivamente ($p < 1,12$), porém os valores médios da hemoglobina (Hb), do Volume Corpuscular Médio (VCM) e da Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM), foram significativamente menores nas doadoras com deficiência de ferro. (Tabela 1)

Tabela 1: Média das variáveis laboratoriais, segundo os valores da dosagem da ferritina, no momento do recrutamento.

| Variáveis n=400 | Média | | p-valor |
|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| | Ferritina sérica ≤ 30 ng/mL | Ferritina sérica ≥ 31 ng/mL | |
| Hematócrito venoso (%) | 40,48 | 40,88 | 0,1233 |
| Hemoglobina venoso (g/dL) | 13,16 | 13,36 | 0,0231 |
| VCM (fL) | 86,92 | 88,41 | 0,0005 |
| HCM (pg) | 28,29 | 28,91 | 0,0004 |
| CHCM (g/dL) | 32,53 | 32,66 | 0,2963 |
| RDW (%) | 13,26 | 12,9 | 0,0001 |
| Ferritina sérica (ng/mL) | 19,67 | 76,23 | <0,0001 |
| Ferro sérico (mg/dL) | 77,39 | 85,2 | 0,0487 |
| Saturação de transferrina (%) | 20,51 | 25,34 | <0,0001 |
| PCR (mg/dL) | 3,85 | 4,18 | 0,4855 |
| VHS (mm/s) | 19,31 | 22,45 | 0,0647 |

Abreviações: n= número, ng= nanograma, pg= picograma, fL= fentolitro, dL= decilitro, mL= mililitro, VCM= volume corpuscular médio, HCM= Hb corpuscular médio, CHCM= concentração Hb corpuscular médio, RDW=largura de distribuição eritrocitária, PCR= proteína C reativa, VHS= velocidade de eritrossedimentação. **Fonte:** Coleta de dados, HEMOAM,2022.

Das 400 doadoras avaliadas, encontramos 131 (32,75 %) com ferritina menor ou igual a 30 ng/mL, e 122 de 311 (39,23 %) com a saturação da transferrina, menor do que 20 %. A maioria das doadoras com deficiência de ferro ocorreu na faixa etária entre 20 e 29 anos e nas doadoras frequentes (Tabela 2). Entre aquelas com ferritina abaixo de 30

ng/mL, 39 de 131 (29,77 %) apresentaram a ferritina menor que 15 ng/mL, indicando ausência total de ferro em depósito. Doadoras com estoque de ferro normal, foram 67,25 % (269/400).

Tabela 2: Distribuição da faixa etária, IMC e dados sobre doação das doadoras de sangue, no Recrutamento.

| Variáveis | Frequência | | | | p-valor |
|--|--------------------------------|-------|--------------------------------|-------|---------|
| | Ferritina sérica ≤ 30 ng/mL | | Ferritina sérica ≥ 31 ng/mL | | |
| n=400 | n=131 | % | n= 269 | % | |
| Faixa Etária | | | | | 0,08 |
| <20 | 6 | 4,58 | 9 | 3,35 | 0,4386 |
| 20-29 | 60 | 45,8 | 99 | 36,8 | 0,0019 |
| 30-39 | 35 | 26,72 | 90 | 33,46 | <0,0001 |
| 40-49 | 22 | 16,79 | 59 | 21,93 | <0,0001 |
| ≥50 | 8 | 6,11 | 10 | 3,72 | 0,6374 |
| NI | - | - | 2 | 0,74 | - |
| IMC | | | | | |
| Entre 18,5 e 24,9 | 41 | 31,30 | 72 | 26,77 | 0,0035 |
| Entre 25 e 29,9 | 59 | 45,04 | 100 | 37,17 | 0,0011 |
| Entre 30 e 34,9 | 19 | 14,50 | 55 | 20,45 | <0,0001 |
| Entre 35 e 39,9 | 6 | 4,58 | 25 | 9,29 | 0,0006 |
| A partir de 40 | 3 | 2,29 | 12 | 4,46 | 0,0201 |
| NI | 3 | 2,29 | 5 | 1,86 | - |
| Número de doação nos últimos 24 meses | | | | | |
| 0 | 58 | 44,27 | 169 | 62,83 | <0,0001 |
| 1 a 3 | 60 | 45,80 | 89 | 33,09 | 0,0175 |
| mais de 3 | 12 | 9,16 | 9 | 3,35 | 0,5127 |
| NI | 1 | 0,76 | 2 | 0,74 | - |

Abreviações: IMC= índice de massa corporal, NI=não informado. **Fonte:** Coleta de dados, HEMOAM 2022.

Concluíram a suplementação 73 (36,14 %) doadoras do grupo A e 51 (25,76 %) doadoras do grupo B. Treze doadoras do grupo A e 9 do grupo B retornaram após 90 dias, mas não suplementaram e constituíram o grupo C (n=22) e apresentaram dosagem inicial média de ferritina de 101 ng/mL (Figura 1: Fluxograma). Apesar das tentativas de contatos, utilizando telefonema e e-mail, não foi possível identificar as razões do não retorno da

maioria delas. Algumas relataram gravidez, incompatibilidade de horário e alteração de endereço. A média de tempo para o retorno foi de 94 dias.

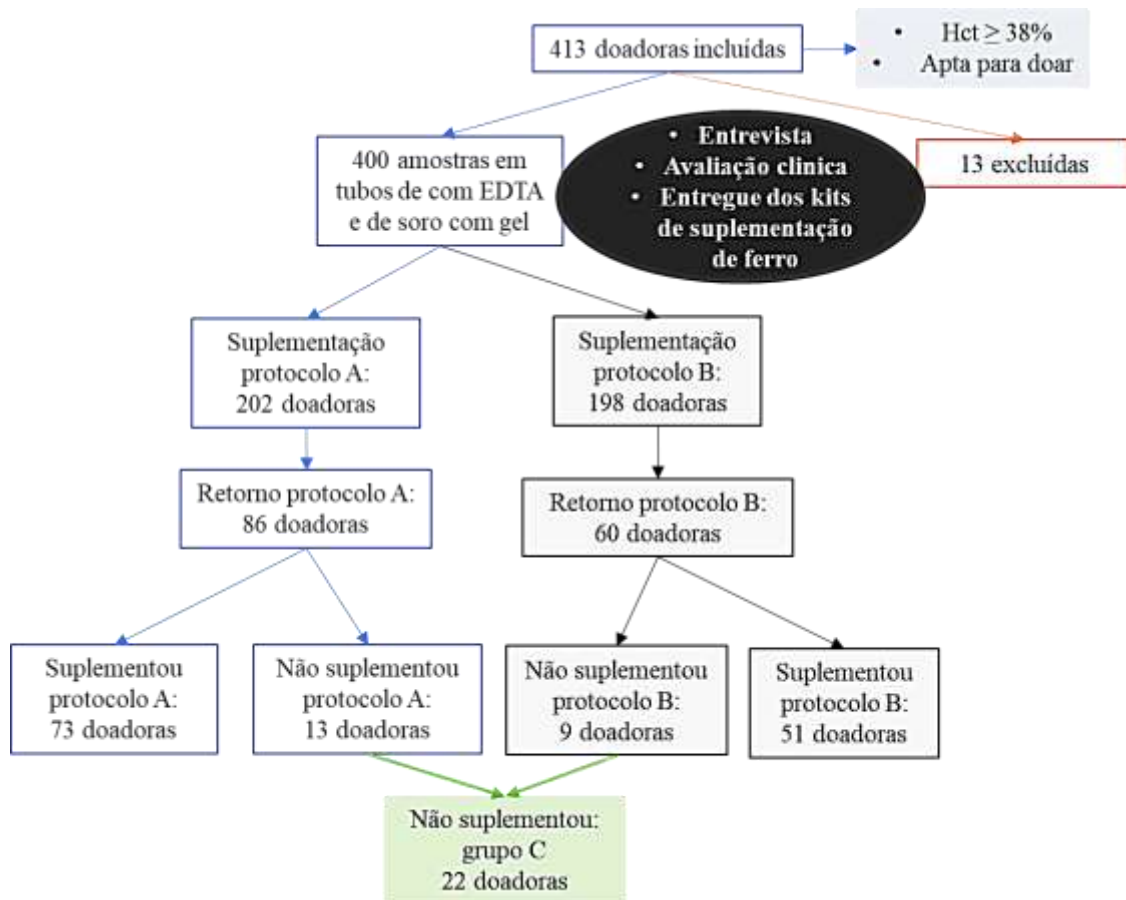


Figura 1: Fluxograma.

Após a suplementação, independentemente da quantidade de ferro utilizada, verificou-se um aumento, com significância estatística, dos valores médios do Hematócrito, da Hemoglobina, do Volume Corpuscular Médio; contudo o mesmo não ocorreu com a dosagem da Ferritina sérica. (Figura 2 e 3)

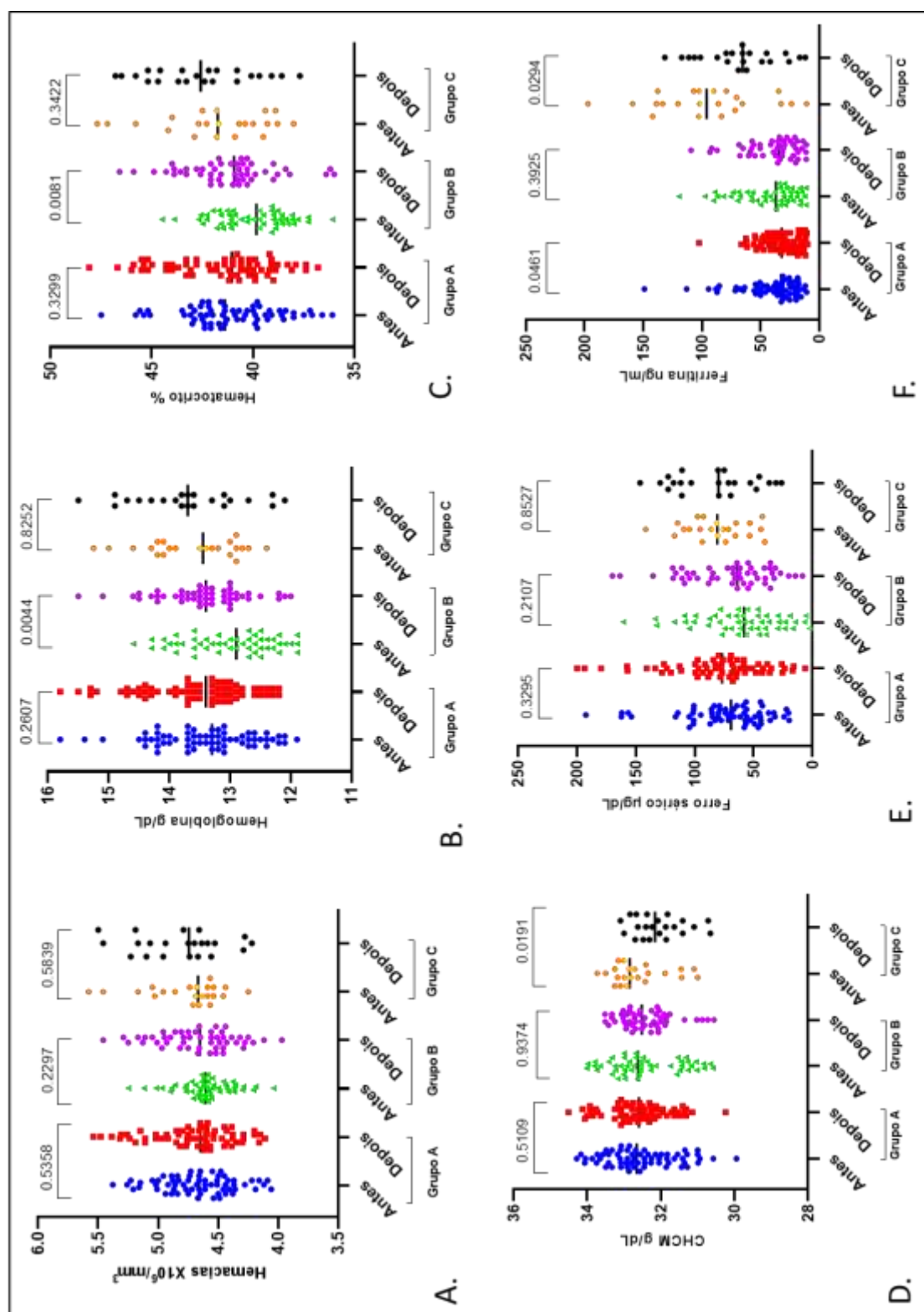


Figura 2. Comparação dos grupos A, B e C antes e depois da suplementação de ferro. Grupo A, com suplementação semanal, Grupo B com suplementação 3 vezes na semana, Grupo C, que completaram < 10 % da suplementação de ferro. **Abreviatura:** CHCM=concentração hemoglobina corpuscular médio; mm^3 =milímetro cúbico; g=gramo; dL= decilitro; ng= nanograma; μg = micrograma. **Fonte:** Coleta de dados, HEMOAM 2022.

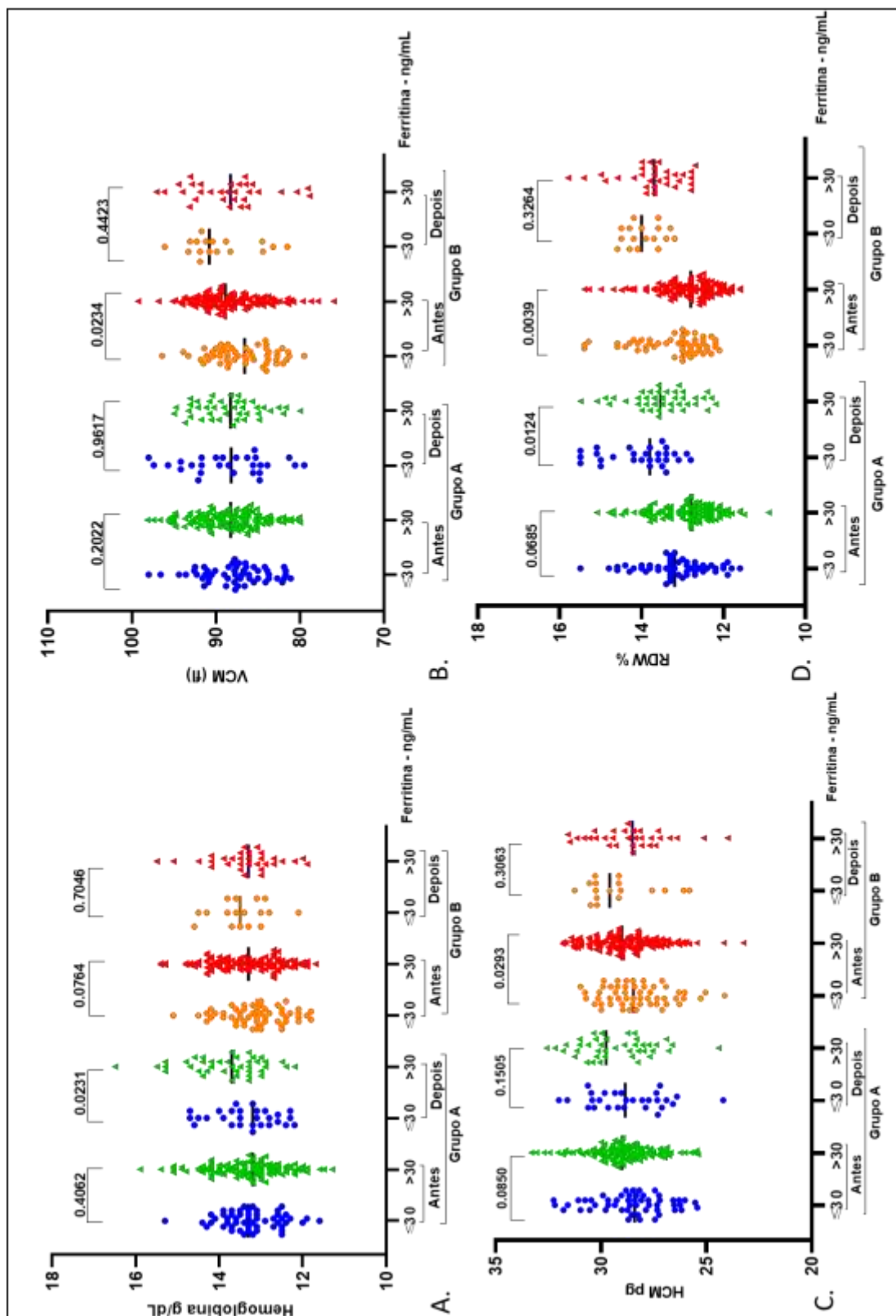


Figura 3. Diferença entre o grupo A e B, antes e depois da suplementação, com relação ao nível de ferritina sérica. **Abreviações:** MHC=hemoglobina corpuscular médio; MCV=volume corpuscular médio; RDW=redcell distribution width (largura de distribuição das hemácias; ng/dl= nanograma/decilitro. **Fonte:** Coleta de dados, HEMOAM 2022.

Ao separarmos os grupos de doadoras com e sem deficiência de ferro, foi observado uma pequena elevação na média da ferritina em torno de 3 ng/mL nas doadoras com deficiência de ferro, porém sem significância estatística. Por outro lado, no grupo com estoque inicial \geq a 31 ng/mL, ocorreu uma redução significativa na média da dosagem da ferritina de 51,57 para 34,40 ng/mL, que foi mais acentuada no grupo A, com menor suplementação. (Tabela 3)

Tabela 3: Média da ferritina sérica, por protocolo de suplementação, no Recrutamento e na Reavaliação.

| Variável | Recrutamento | | | Reavaliação | | |
|---|--------------|-------------|---------|-------------|-------------|---------|
| | Protocolo A | Protocolo B | p-valor | Protocolo A | Protocolo B | p-valor |
| Ferritina sérica \leq30 ng/mL | 20,06 | 19,33 | 0,7015 | 22,92 | 22,65 | 0,9359 |
| Ferritina sérica \geq31 ng/mL | 51,57 | 56,82 | 0,7015 | 37,40 | 48,67 | 0,0260 |

Abreviações: ng/mL= nanograma/mililitro. **Fonte:** Coleta de dados, HEMOAM 2022.

As doadoras que não suplementaram, isto é, que utilizaram menos de 10 % da suplementação com ferro (Grupo C, n=22), após 90 dias, apresentaram uma redução média da dosagem da ferritina de 101,4 para 71,8 ng/mL e duas delas, evoluíram para deficiência de ferro. (Tabela 4)

Tabela 4: Análise da Média, Mediana e Desvio Padrão, no Recrutamento e Reavaliação, das Doadoras que completaram < 10 % da suplementação com ferro oral (Grupo C, n=22).

| Variáveis | Recrutamento | | | Reavaliação | | | p-valor |
|----------------------------------|--------------|---------|-------|-------------|---------|-------|---------|
| | Media | Mediana | DP | Media | Mediana | DP | |
| Idade | 34,71 | 34 | 9,97 | | | | |
| Hematócrito venoso (%) | 42,08 | 41 | 2,87 | 42,6 | 42,4 | 2,67 | 0,3910 |
| Hemoglobina venoso (g/dL) | 13,71 | 13,5 | 0,91 | 13,68 | 13,7 | 0,93 | 0,8732 |
| VCM (fL) | 88,71 | 90,1 | 3,62 | 89,13 | 88,8 | 3,73 | 0,4521 |
| HCM (pg) | 28,88 | 29 | 1,21 | 28,61 | 28,7 | 1,53 | 0,3594 |
| CHCM (g/dL) | 32,59 | 32,8 | 0,75 | 32,11 | 32,1 | 0,98 | 0,0652 |
| RDW (%) | 12,83 | 12,6 | 0,76 | 13,43 | 13,4 | 0,67 | 0,0026 |
| Ferritina sérica (ng/mL) | 101,4 | 101,9 | 40,44 | 71,83 | 65,6 | 29,07 | 0,0004 |
| PCR (mg/dL) | 2,27 | 1,09 | 3,32 | 3,29 | 1,2 | 5,15 | 0,2534 |

VHS (mm/s) 18,95 15 11,11 23,65 22 15,52 0,5001

Abreviações: n= número, ng= nanograma, ml= mililitro, VCM= volume corpuscular médio, HCM= Hb corpuscular médio, CHCM= concentração Hb corpuscular médio, RDW=largura de distribuição eritrocitária, PCR= proteína C reativa, VHS= velocidade de eritrossedimentação. **Fonte:** Coleta de dados, HEMOAM 2022.

Trinta e cinco de 124 (28,22 %) das doadoras relataram efeitos colaterais associados à suplementação, distribuídos entre 11(15 %) do grupo A e 24 (47 %) do grupo B. Dezesete doadoras relataram náuseas, 11 desconforto abdominal, 8 informaram diarreia nos primeiros dias do uso do ferro, 6 apresentaram flatulência, 4 cefaleia e 3 sonolência. Algumas doadoras apresentaram mais de um sintoma, porém em nenhuma delas, foi motivo de abandono da suplementação.

Discussão

Esse estudo, teve como objetivos estimar e caracterizar a deficiência de ferro em doadoras do HEMOAM, assim como avaliar, dois diferentes protocolos de suplementação de ferro, em relação ao status de ferro das doadoras. Esse é o primeiro estudo, no Brasil, a realizar o seguimento de uma coorte, após suplementação de ferro.

Como já demonstrado em outros estudos, (1,5,11,12,20) nossos dados, também, evidenciam a alta frequência de deficiência de ferro entre as doadoras de sangue, mais intensamente nas doadoras frequentes. Neste estudo, a deficiência de ferro foi de 32,8 %, tendo como referência a dosagem de ferritina igual ou menor que 30 ng/mL e 39,4 % quando a referência é a saturação da transferrina abaixo de 20 %. Esses resultados indicam uma situação semelhante já identificada anteriormente no HEMOAM, (11,12) e reforça a necessidade de ações para mitigar essa situação. No estudo de Cable et al. (2011) a deficiência, foi de 41,7 %, entre as primodoadoras e 66,1% entre as doadoras frequentes. (9) Como esperado, uma maior frequência de deficiência de ferro ocorreu entre as doadoras frequentes com 3 ou mais doações nos 24 meses anteriores. (Tabela 2) (3,21,22)

A deficiência de ferro estimada pela redução da ferritina sérica, foi ligeiramente mais baixa que a baseada na redução da saturação da transferrina, pois 20 % das doadoras apresentavam PCR > que 5 mg/dL e 78,1 % apresentavam Índice de Massa Corporal (IMC) maior do que o normal, indicando um provável processo inflamatório concomitante. O processo inflamatório, pode elevar a dosagem da ferritina, e nesse caso,

reduzindo a identificação da deficiência ao utilizarmos a dosagem da ferritina na identificação da deficiência de ferro. (18,19,23)

As doadoras com deficiência de ferro apresentaram valores de hemoglobina menores que as com estoque normal e esses valores se elevaram após a suplementação com ferro. Essa observação já foi relatada em outros estudos e indicam que algumas doadoras, apesar de liberadas para a doação na triagem hematológica, já apresentavam anemia. (4,24,25) No HEMOAM, 15 % dos candidatos a doação de sangue são rejeitados devido a níveis baixos de Hct; essa realidade somada à elevada prevalência de deficiência de ferro sem anemia, revela uma situação que dificulta a manutenção de estoques adequados de sangue, assim como implica em risco à saúde dos doadores que não apresentam anemia. (11,12)

Nesse estudo, foram avaliados dois protocolos de suplementação de ferro e, apesar de toda a orientação quanto a sua importância em relação à deficiência de ferro, somente 39 % das doadoras realizaram a suplementação adequadamente. Esse nível de participação foi muito inferior aos observados por outros autores e não foi possível identificar as razões para a não realização da suplementação. (5,14,15,26)

Essa baixa adesão, apesar dos esforços de conscientização sobre a importância do uso do ferro, pode ser um obstáculo a um futuro programa de suplementação. Em outros estudos, os efeitos colaterais da suplementação de ferro podem ter sido o motivo de baixa adesão ao tratamento. (15,27) Das doadoras que retornaram, 28 % relataram efeitos adversos, mas que não impediram a continuidade da suplementação e 22 das que retornaram, informaram o abandono da suplementação ao saberem que a dosagem da ferritina estava normal. Para reduzir os efeitos indesejáveis do uso do ferro oral, com aumento da absorção, utilizamos os comprimidos de forma intermitente. (17,28)

Uma unidade de sangue doado, representa uma perda de 200 a 250 mg de ferro, uma quantidade consideravelmente grande de perda de ferro, em comparação com a perda fisiológica diária. A recuperação dessa perda, pode levar mais de 168 dias sem suplementação de ferro. (15,29,30) Estudos que comparam placebo ou não suplementação com suplementação de ferro, mostram claramente, em quem não suplementa com ferro após a doação, queda nos marcadores hematimétricos e na dosagem da ferritina. (15,29–32) O grupo de 22 doadoras, com depósitos de ferro normais e que consumiu menos de 10% da suplementação com ferro (Grupo C), mostrou uma redução

significativa da dosagem da ferritina sérica 90 dias depois da doação; além disso, duas delas passaram a apresentar deficiência de ferro. (Tabela 4)

Apesar da queda da ferritina no grupo C, é importante ressaltar que, ocorreram poucas mudanças nos marcadores hematimétricos, dado que o nível corporal de ferro compensou em parte a demanda da eritropoiese (Tabela 4). Após uma doação de sangue, pela redução da massa eritrocitária, ocorre uma estimulação das células justaglomerulares renal para produzir eritropoietina (EPO), resultando em um aumento na produção de glóbulos vermelhos e absorção de ferro. (30,33,34) A figura 2, mostra na reavaliação um pequeno aumento, não significativo, na quantidade de hemácias e nos valores da hemoglobina e do hematócrito, independente do grupo. No entanto, se o estoque de ferro não for adequado, uma mobilização insuficiente afeta a concentração de ferro celular expressado nos marcadores hematimétricos CHCM, VCM, HCM, RDW.

Nos estudos Lee, S. J. et al e no RISE, (5,9) além do registro da elevada frequência de deficiência de ferro entre as doadoras, também foi observado redução significativa da ferritina após uma doação e em alguns casos, o desenvolvimento de deficiência de ferro. Em nosso estudo de suplementação de ferro, oferecemos 520 mg de ferro na suplementação, no protocolo A e 1560 mg no B. Como 10 a 20 % dessa dose pode ser absorvida, (35) teremos 104 mg e 312 mg de ferro absorvido, nos protocolos A e B respectivamente, considerando a absorção em torno de 20 % do oferecido. Essa quantidade somada à absorção diária, no período de 90 dias, teoricamente, recuperaria os estoques de ferro das doadoras, particularmente naquelas que participaram do protocolo A.

Em ambos os protocolos de suplementação utilizados nesse estudo, ocorreu melhora, com significação estatística, nos valores do hematócrito, da hemoglobina e índices hematimétricos, mais acentuado nas doadoras com deficiência de ferro. Houve um discreto aumento na dosagem da ferritina, não significativa, entre as doadoras com deficiência de ferro. Em que pese que não ter ocorrido aumento da ferritina nas doadoras com estoque de ferro previamente normal, o protocolo de suplementação de três dias na semana, foi mais efetivo em impedir a deterioração dos estoques de ferro após a doação, dado a maior disponibilidade de ferro. (Figura 2) Outros estudos demonstraram que a recuperação dos estoques foi alcançada com suplementação diária com 40 mg de ferro elementar durante 24 semanas. (29,36,37)

Conclusões:

A prevalência de deficiência de ferro é significativa entre as doadoras de sangue do HEMOAM, especialmente naquelas que realizam doações frequentes. A suplementação de ferro não foi suficiente para restaurar os estoques de ferro, embora tenha aumentado os níveis de hemoglobina e prevenido a deterioração dos estoques de ferro entre as doadoras que fizeram uso da suplementação de ferro.

Limitação

A limitação, nesse estudo, foi que somente 35 % da coorte original, possibilitou a análise das duas diferentes propostas de suplementação.

Declaração de não conflito de interesse.

Contribuição:

Dra. Sonia Rejane de Senna Frantz e Dr. Nelson Abrahim Fraiji no planejamento do projeto de pesquisa e na elaboração do manuscrito; Msc. Renata Evangelina Monteiro, Estatística do HEMOAM e Prof. Dr. Olindo Assis Martins Filho, na orientação para a análise dos dados; o Dr. João Paulo da gerencia de analise clínica, a Gerencia e equipe de triagem e coleta do HEMOAM por proporcionar insumo e espaço físico para realizar a pesquisa; Dra Victoria Sposina e Equipe de laboratório clinico do HEMOAM, no processamento das amostras; Prof. Dra. Myuki Alfaia E. C. na revisão do projeto de pesquisa; Prof. Dr. José Pereira de Moura Neto, na análise de dados e revisão do manuscrito.

Agradecimento:

A Dra. Sonia Rejane de Senna Frantz e Dr. Nelson Abrahim Fraiji, meus orientadores; a Msc. Renata Evangelina Monteiro, Prof. Dr. Olindo Assis Martins Filho, e Prof. Dr. José Pereira de Moura Neto; a Dra Ruth-Valine Etienne; Os PAICs Gabriel Jhonatan Cavalcante de Oliveira, Amanda Andrade Mota, Gustavo Batista Andrade; aos funcionários do HEMOAM, membro da equipe de gerencia de triagem e coleta, laboratório, farmácia e administração; a coordenação do PPGH; aos professores do PPGH e associados; as doadoras de sangue do HEMOAM.

Referência bibliográfica

1. Cançado RD, Chiattonne CS, Langhi DM. Deficiência de ferro em doadores de sangue. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2001;23(2):108–9.
2. Rocha GP, Dos Santos AF, Da Silva Martins ICV, Moreira JSB, Dias JLL, Dias LPP, et al. Anemia as the cause of clinical inability of candidates to blood donation for a hemothorapy and hematology center in the state of Maranhão, Brazil. *Med.* 2018;51(3):189–96.
3. Moghadam AM, Natanzi MM, Djalali M, Saedisomeolia A, Javanbakht MH, Saboor-Yaraghi AA, et al. Relação entre os níveis de ferro de doadores de sangue e idade, índice de massa corporal e frequência de doação. *Sao Paulo Med J.* 2013;131(6):377–83.
4. Fillet AM, Martinaud C, Malard L, Le Cam S, Hejl C, Chenus F, et al. Iron deficiency among French whole-blood donors: first assessment and identification of predictive factors. *Vox Sang.* 2021;116(1):42–52.
5. Lee SJ, Min HK, Jang JS, Lee S, Chung Y, Kim MJ. Donor protection: Iron supplementation for frequent blood donors in Korea. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2020;59(1):102611. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.07.005>
6. Grotto HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(SUPPL. 2):8–17.
7. Ministério da Saúde. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. 2017;01–856. Available from: http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Legislacoes/Portaria_Consolidacao_5_28_SETEMBRO_2017.pdf
8. WHO. Blood safety and availability [Internet]. who. 2023 [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>
9. Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, Mast AE, Steele WR, Murphy EL, et al. Iron deficiency in blood donors: The REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion.* 2012;52(4):702–11.
10. Vassallo RR, Bravo MD, Kamel

- H. Ferritin testing to characterize and address iron deficiency in young donors. *Transfusion*. 2018;58(12):2861–7.
11. Passos LNM, Yurtserver MS V., Silva UG, Cordeiro GWO, Machado LF, Vasques F, et al. Sideropenia sem anemia em doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas - Hemoam. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2005;27(1):48–52.
 12. Joseph J. Acurácia diagnóstica de um painel de sinais e sintomas clínicos para a detecção da deficiência [Internet]. Manaus; 2019. Available from: <http://repositorioinstitucional.uea.edu.br/handle/riuea/2123>
 13. W. Bialkowski, B. J. Bryant, K. S. Schlumpf, D. J. Wright, R. Birch, J. E. Kiss, P. D’Andrea, R. G. Cable, B. R. Spencer, V. Vij and AEM. The strategies to reduce iron deficiency in blood donors randomized trial: design, enrolment and early retention. *Vox Sang* [Internet]. 2015;108(2):178–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 14. Pasricha SR, Marks DC, Salvin H, Brama T, Keller AJ, Pink J, et al. Postdonation iron replacement for maintaining iron stores in female whole blood donors in routine donor practice: results of two feasibility studies in Australia. *Transfusion*. 2017;57(8):1922–9.
 15. Dara RC, Marwaha N, Khetan D, Patidar GK. A Randomized Control Study to Evaluate Effects of Short-term Oral Iron Supplementation in Regular Voluntary Blood Donors. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32(3):299–306.
 16. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: A systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1585–94.
 17. Ministério da Saúde. Caderno dos Programas Nacionais de Suplementação de Micronutrientes [Internet]. 1ª. Brasília, DF; 2022. 44 p. Available from: <http://bvsms.saude.gov.br>
 18. Grotto HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. *Rev Bras Hematol*

- Hemoter. 2010;32(SUPPL. 2):22–8.
19. WHO. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. WHO, 2020. Switzerland; 2020.
 20. Patel EU, White JL, Bloch EM, Grabowski MK, Gehrie EA, Lokhandwala PM, et al. Association of blood donation with iron deficiency among adolescent and adult females in the United States: a nationally representative study. *Transfusion*. 2019;59(5):1723–33.
 21. Cable RG, Spencer BR. Iron supplementation by blood donors: demographics, patterns of use, and motivation. *Transfusion*. 2019;59(9):2857–64.
 22. Rigas AS, Pedersen OB, Magnussen K, Erikstrup C, Ullum H. Iron deficiency among blood donors: experience from the Danish Blood Donor Study and from the Copenhagen ferritin monitoring scheme. *Transfus Med*. 2019;29(S1):23–7.
 23. Khan A, Khan WM, Ayub M, Humayun M, Haroon M. Ferritin Is a Marker of Inflammation rather than Iron Deficiency in Overweight and Obese People. *J Obes*. 2016;2016:1–6.
 24. Cable RG, Steele WR, Melmed RS, Johnson B, Mast AE, Carey PM, et al. The difference between fingerstick and venous hemoglobin and hematocrit varies by sex and iron stores. *Transfusion*. 2012;52(5):1031–40.
 25. Wood EM, Kim DM, Miller JP. Accuracy of predonation Hct sampling affects donor safety, eligibility, and deferral rates. *Transfusion* [Internet]. 2001;41(March):353–9. Available from: <https://scihub.se/10.1046/j.1537-2995.2001.41030353.x>
 26. Goldman M, Uzicanin S, Osmond L, Scalia V, O'Brien SF. A large national study of ferritin testing in Canadian blood donors. *Transfusion*. 2017;57(3):564–70.
 27. Waldvogel S, Pedrazzini B, Vaucher P, Bize R, Cornuz J, Tissot JD, et al. Clinical evaluation of iron treatment efficiency among non-anemic but iron-deficient female blood donors: A randomized controlled

- trial. *BMC Med.* 2012;10.
28. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica.* 2020;105(5):1232–9.
 29. Kiss JE, Brambilla D, Glynn SA, Mast AE, Spencer BR, Stone M, et al. Oral iron supplementation after blood donation: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(6):575–83.
 30. Mast AE, Szabo A, Stone M, Cable RG, Spencer BR, Kiss JE. The benefits of iron supplementation following blood donation vary with baseline iron status. *Am J Hematol.* 2020;95(7):784–91.
 31. Mast AE, Bialkowski W, Bryant BJ, Wright DJ, Birch R, Kiss JE, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors. *Transfusion.* 2016;56(6):1588–97.
 32. Radtke H, Tegtmeier J, Röcker L, Salama A, Kiesewetter H. Daily doses of 20 mg of elemental iron compensate for iron loss in regular blood donors: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Transfusion.* 2004;44(10):1427–32.
 33. Srole DN, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond. *J Cell Physiol.* 2021;236(7):4888–901.
 34. Pachikian B, Naslain D, Benoit N, Brebels R, van Asch K, Compernelle V, et al. Iron supplementation limits the deleterious effects of repeated blood donation on endurance sport performance but not on iron status. *Blood Transfus.* 2020;18(5):334–47.
 35. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized Treatment for Iron-deficiency Anemia in Adults. *Am J Med.* 2008;121(11):943–8.
 36. Ritchard G. Cable, Donald Brambilla, Simone A. Glynn, Steven Kleinman, Alan E. Mast,

- Bryan R. Spencer, Mars Stone and JEK. Effect of Iron Supplementation on Iron Stores and Total Body Iron after Whole Blood Donation. *Transfusion*. 2016;56(8):2005–12.
37. Nienke Schotten, Pieternel C. M. Pasker-de Jong, Diego Moretti, Michael B. Zimmermann, Anneke J. Geurts-Moespot, Dorine W. Swinkels and MGJ van K. The donation interval of 56 days requires extension to 180 days for whole blood donors to recover from changes in iron metabolism. *Blood*. 2016;128(17):2183–5.

6. REFERENCIA BIBIOGRAFICAS

1. Cançado RD, Chiattonne CS, Langhi DM. Deficiência de ferro em doadores de sangue. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2001;23(2):108–9.
2. Kiss JE, Vassallo RR. How do we manage iron deficiency after blood donation? *Br J Haematol.* 2018;181(5):590–603.
3. Breymann C, Römer T, Dudenhausen JW. Treatment of iron deficiency in women. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(3):256–61.
4. S. M. F. Cozzolino. Biodisponibilidade de Nutriente. 4ª edição. Editora Manole Ltda, editor. SP – Brasil: Associação Brasileira de Direitos Reprográficos.; 2015.
5. Grotto HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(SUPPL. 2):8–17.
6. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia por deficiência de ferro. 2014. 27–45 p.
7. Mast AE. Low hemoglobin deferral in blood donors Alan. NIH public access [Internet]. 2008;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
8. WHO. Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation. Vol. 1, who. 2012.
9. WHO. WHO guideline on use of ferritin concentrations to asses iron status in individuals and polulations. WHO, 2020. Switserland; 2020.
10. Yokoi K, Konomi A. Iron deficiency without anaemia is a potential cause of fatigue: Meta-analyses of randomised controlled trials and cross-sectional studies. *Br J Nutr.* 2017;117(10):1422–31.
11. Joseph J. Acurácia diagnóstica de um painel de sinais e sintomas clínicos para a detecção da deficiência [Internet]. Manaus; 2019. Available from: <http://repositorioinstitucional.uea.edu.br//handle/riuea/2123>
12. A. Victor Hoffbarand PAHM. Fundamentos em Hematologia 4ª Parte.pdf. 7e ed. A. Victor Hoffbarand PAHM, editor. São Paulo: artmed; 2018. 28–36 p.

13. Cançado RD, Chiattoni CS. Anemia ferropênica no adulto - causas, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(3):240–6.
14. Alvarado CS, Yanac-Avila R, Marron-Veria E, Málaga-Zenteno J, Adamkiewicz T V. Advances in the diagnosis and treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia. *An la Fac Med.* 2022;83(1):65–9.
15. Liu K, Kaffes AJ. Iron deficiency anaemia: A review of diagnosis, investigation and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(2):109–16.
16. Nagahama D, Yuyama LKO, Aguiar JPL, Macedo SHM, Yonekura L, Alencar FH, et al. Composição química e percentual de adequação da dieta dos servidores do instituto nacional de pesquisas da Amazônia, Manaus, AM, Brasil. Vol. 32, *Acta Amazonica.* 2002. p. 267–267.
17. Lima VS, Souza F das C do A, Aguiar JPL, Yuyama LKO. Composição nutricional de dieta enteral artesanal a partir de alimentos convencionais do Município de Coari, Estado do Amazonas, Brasil. *Rev Pan-Amazônica Saúde.* 2015;6(2):29–36.
18. Crichton RR, Dexter DT, Ward RJ. Brain iron metabolism and its perturbation in neurological diseases. *Monatshefte fur Chemie.* 2011;142(4):341–55.
19. Srole DN, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond. *J Cell Physiol.* 2021;236(7):4888–901.
20. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood.* 2015;126(17):1981–9.
21. Grotto HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(SUPPL. 2):22–8.
22. Cançado RD, Fonseca LG, Claro MRC, Tajara FS, Langhi DM, Chiattoni CS. Avaliação laboratorial da deficiência de ferro em doadoras de sangue. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(2):153–9.
23. Ministério da Saúde. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. 2017;01–856. Available from: http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Legislacoes/Portaria_Consolidacao_5_28_SETEMBRO_2017.pdf

24. Salvin HE, Pasricha SR, Marks DC, Speedy J. Iron deficiency in blood donors: A national cross-sectional study. *Transfusion*. 2014;54(10):2434–44.
25. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, Haththotuwa R, Kriplani A, Bahamondes L, et al. 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 Gynecol Obstet*. 2018;143(3):393–408.
26. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: A systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1585–94.
27. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther [Internet]*. 2021;38(1):201–25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01564-y>
28. Zalpuri S, Schotten N, Baart AM, van de Watering LM, van den Hurk K, van Kraaij MGJ. Iron deficiency–related symptoms in whole blood donors: a systematic review. *Transfusion*. 2019;59(10):3275–87.
29. Fernandez-Jimenez MC, Moreno G, Wright I, Shih P-C, Vaquero MP, Remacha AF. Iron Deficiency in Menstruating Adult Women: Much More than Anemia. *Women’s Heal Reports*. 2020;1(1):26–35.
30. DiBaise M, Tarleton SM. Hair, Nails, and Skin: Differentiating Cutaneous Manifestations of Micronutrient Deficiency. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(4):490–503.
31. Spencer BR, Kleinman S, Wright DJ, Glynn SA, Rye DB, Kiss JE, et al. Restless legs syndrome, pica, and iron status in blood donors. *Transfusion*. 2013;53(8):1645–52.
32. Zhu XY, Wu TT, Wang HM, Li X, Ni LY, Chen TJ, et al. Correlates of Nonanemic Iron Deficiency in Restless Legs Syndrome. *Front Neurol*. 2020;11(April).
33. Barton JC, Barton JC, Bertoli LF. Pica associated with iron deficiency or depletion: Clinical and laboratory correlates in 262 non-pregnant adult outpatients. *BMC Blood Disord*. 2010;10.
34. Shah HE, Bhawnani N, Ethirajulu A, Alkasabera A, Onyali CB, Anim-Koranteng

- C, et al. Iron Deficiency-Induced Changes in the Hippocampus, Corpus Striatum, and Monoamines Levels That Lead to Anxiety, Depression, Sleep Disorders, and Psychotic Disorders. *Cureus*. 2021;13(9):6–13.
35. Nienke Schotten, Pieterneel C. M. Pasker-de Jong, Diego Moretti, Michael B. Zimmermann, Anneke J. Geurts-Moespot, Dorine W. Swinkels and MGJ van K. The donation interval of 56 days requires extension to 180 days for whole blood donors to recover from changes in iron metabolism. *Blood*. 2016;128(17):2183–5.
 36. Garry PJ, Koehler KM, Simon TL. Iron stores and iron absorption: Effects of repeated blood donations. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(3):611–20.
 37. Sbardelotto Milena Daniela, Prata MEM. Doação de sangue: requisitos básicos 1. An do 14 encontro Cient cultural interinstitucional. 2016;1–12.
 38. Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, Mast AE, Steele WR, Murphy EL, et al. Iron deficiency in blood donors: Analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*. 2011;51(3):511–22.
 39. Reddy K V, Shastry S, Raturi M, Baliga B P. Impact of Regular Whole-Blood Donation on Body Iron Stores. *Transfus Med Hemotherapy*. 2020;47(1):75–9.
 40. Gupte S, Mahida V, Bhatti A. Iron status of regular voluntary blood donors. *Asian J Transfus Sci*. 2008;2(1):9.
 41. Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, Mast AE, Steele WR, Murphy EL, et al. Iron deficiency in blood donors: The REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*. 2012;52(4):702–11.
 42. Ziegler AK, Grand J, Stangerup I, Nielsen HJ, Dela F, Magnussen K, et al. Time course for the recovery of physical performance, blood hemoglobin, and ferritin content after blood donation. *Transfusion*. 2015;55(4):898–905.
 43. Magnussen K, Ladelund S. Handling low hemoglobin and iron deficiency in a blood donor population: 2 years' experience. *Transfusion*. 2015;55(10):2473–8.
 44. Vuk T, Magnussen K, De Kort W, Folléa G, Liumbruno GM, Schennach H, et al. International forum: An investigation of iron status in blood donors. *Blood Transfus*. 2017;15(1):20–41.

45. Programa Nacional de Suplementação de Ferro - Manual de Condutas Gerais [Internet]. 1ª. Ministério da Saúde. Distrito Federal: Ministerio de sa; 2013. 1–27 p. Available from: <http://www.saude.gov.br/bvs%3E>
46. Radtke H, Tegtmeier J, Röcker L, Salama A, Kiesewetter H. Daily doses of 20 mg of elemental iron compensate for iron loss in regular blood donors: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Transfusion*. 2004;44(10):1427–32.
47. Pittori C, Buser A, Gasser UE, Sigle J, Job S, Rüesch M, et al. A pilot Iron Substitution Programme in female blood donors with iron deficiency without anaemia. *Vox Sang*. 2011;100(3):303–11.
48. Pasricha SR, Marks DC, Salvin H, Brama T, Keller AJ, Pink J, et al. Postdonation iron replacement for maintaining iron stores in female whole blood donors in routine donor practice: results of two feasibility studies in Australia. *Transfusion*. 2017;57(8):1922–9.
49. Angeles-agdeppa I, Indonesian KD, Sastroamidjojo S, Gross R, Darwin W. Weekly micronutrient in female Indonesian supplementation to build iron stores. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:177–83.
50. OMS. Suplementação intermitente de ferro e ácido fólico em gestantes não anêmicas. Oms. 2013;
51. Vinkenoog M, van den Hurk K, van Kraaij M, van Leeuwen M, Janssen MP. First results of a ferritin-based blood donor deferral policy in the Netherlands. *Transfusion*. 2020;60(8):1785–92.
52. Souza AI de, Batista Filho M, Ferreira LOC, Figueirôa JN. Efetividade de três esquemas com sulfato ferroso para tratamento de anemia em gestantes. *Rev Panam Salud Pública*. 2004;15(5):313–9.
53. Maghsudlu M, Nasizadeh S, Toogeh GR, Zandieh T, Parandoush S, Rezayani M. Short-term ferrous sulfate supplementation in female blood donors. *Transfusion*. 2008;48(6):1192–7.
54. Rezaeian A, Ghayour-Mobarhan M, Mazloun SR, Yavari M, Jafari SA. Effects of iron supplementation twice a week on attention score and haematologic measures in female high school students. *Singapore Med J*. 2014;55(11):587–92.

55. Mast AE, Bialkowski W, Bryant BJ, Wright DJ, Birch R, Kiss JE, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors. *Transfusion*. 2016;56(6):1588–97.
56. Dara RC, Marwaha N, Khetan D, Patidar GK. A Randomized Control Study to Evaluate Effects of Short-term Oral Iron Supplementation in Regular Voluntary Blood Donors. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32(3):299–306.
57. Lee SJ, Min HK, Jang JS, Lee S, Chung Y, Kim MJ. Donor protection: Iron supplementation for frequent blood donors in Korea. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2020;59(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.07.005>
58. Mast AE, Szabo A, Stone M, Cable RG, Spencer BR, Kiss JE. The benefits of iron supplementation following blood donation vary with baseline iron status. *Am J Hematol*. 2020;95(7):784–91.

7. EQUIPE DO PROJETO

| Nome | Função | Atividade | Filiação |
|--------------------------------------|----------------------------|--|-----------------|
| Rebecca Martine Sarah Jn-Louis | Investigadora principal | Revisão bibliográfica, redação preliminar da dissertação, submetimento do projeto no CEP, adequação da dissertação, criação e adequação dos instrumentos para coleta de dados, seleção e acompanhamento das participantes, coleta de dados, preparar os bancos de dados para análise, análise de dados, interpretação dos resultados, redação final da dissertação, apresentação dos resultados do projeto, redação de relatório final, redação do artigo científico | UEA/PPGH |
| Dra. Sonia Rejane de Senna Frantz | Orientadora do projeto | Correção da dissertação, supervisão e coordenação das atividades referentes ao projeto | UEA/PPGH |
| Dr. Nelson Abrahim Fraiji | Coorientador do projeto | Planejamento do projeto de pesquisa, correção da dissertação e de artigo científico, supervisão e coordenação das atividades referentes ao projeto | HEMOAM/ PPGH |

| | | | |
|---|--------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Amanda Andrade Mota | Estudante de medicina | Coleta dos dados | UEA/PAIC |
| Gabriel Jhonatan Cavalcante de Oliveira | Estudante de graduação em Enfermagem | Coleta dos dados | UEA/PAIC |
| Renata Evangelista Monteiro | Estatística | Planejamento e análise estatística | HEMOAM |
| Prof. Dr Olindo Assis Martins Filho | Colaborador | Planejamento da análise estatística | PPGH |
| Gustavo Batista Andrade | Estudante de biomedicina | Auxiliar na análise de dados | PAIC |

8. APÊNDICE

Questionário 1

I-Eficiência de suplementação de ferro nas doadoras de FHEMOAM

Data:

Código da participante:

- | | |
|--|--|
| 1. Nível de hematócrito da triagem hematológica: | <input type="checkbox"/> Até 1 salário mínimo |
| 2. Idade (anos) | <input type="checkbox"/> 1 a 3 |
| 3. Peso (kg) | <input type="checkbox"/> 4 a 6 |
| 4. Altura (cm) | <input type="checkbox"/> mais de 6 salários mínimo |
| 5. Escolaridade | <input type="checkbox"/> sem renda |
| <input type="checkbox"/> Analfabeto | 13. Onde você mora? |
| <input type="checkbox"/> Fundamental incompleto | <input type="checkbox"/> Amazonas: Manaus |
| <input type="checkbox"/> Fundamental completo | <input type="checkbox"/> Amazonas: interior |
| <input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto | <input type="checkbox"/> Outro Estado |
| <input type="checkbox"/> Ensino médio completo | 14. Você se sentiu mal nos últimos 30 dias? |
| <input type="checkbox"/> Ensino superior incompleto | <input type="checkbox"/> Falta de ar por esforço |
| <input type="checkbox"/> Ensino superior completo | <input type="checkbox"/> Tonteira/ fosfeno (ver estrelas) |
| <input type="checkbox"/> Pós-graduação (mestrado/ doutorado) | <input type="checkbox"/> Palpitação por esforço |
| 6. Estado civil | <input type="checkbox"/> Fadiga persistente/ falta de energia/ sonolência |
| <input type="checkbox"/> Solteira | <input type="checkbox"/> Não |
| <input type="checkbox"/> Casada | 15. Como estão suas unhas? |
| <input type="checkbox"/> União estável | <input type="checkbox"/> Desfolhada |
| <input type="checkbox"/> Divorciada | <input type="checkbox"/> Fraca/ frágil |
| <input type="checkbox"/> Viúva | <input type="checkbox"/> Partida |
| 7. A casa onde mora é sua? | <input type="checkbox"/> Bem |
| <input type="checkbox"/> Sim | 16. Você tem, atualmente, queda de cabelo acima do normal? (passar mão/ pente, no chão da casa toda) |
| <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim |
| 8. Você recebe algum benefício social? | <input type="checkbox"/> Não |
| <input type="checkbox"/> Auxílio Brasil | 17. Você atualmente, apresenta desejos alimentares incomuns, como: |
| <input type="checkbox"/> Auxílio estadual | <input type="checkbox"/> Gelo/ sorvete |
| <input type="checkbox"/> Benefício de prestação contínuo (BPC) | <input type="checkbox"/> Arroz cru/ amido |
| <input type="checkbox"/> Nenhum | <input type="checkbox"/> Café em pó |
| 9. Você tem plano de saúde? | <input type="checkbox"/> Argila/tijolo/ sabão em pó |
| <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Alimento crocante |
| <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Outros, _____ |
| 10. Que tipo de trabalho faz? | <input type="checkbox"/> Nenhuma |
| <input type="checkbox"/> Formal | 18. Quantos anos tinha quando teve sua primeira menstruação? |
| <input type="checkbox"/> Informal | 19. Sua menstruação, atualmente, é regular? |
| <input type="checkbox"/> Autônomo (empreendedor) | |
| <input type="checkbox"/> Não trabalho | |
| 11. Qual é sua profissão? | |
| 12. Quanto é sua renda familiar mensal? (R\$1100 salário mínimo) | |

- Sim
 Não
20. Quantos dias dura sua menstruação?
21. Quantas vezes menstruou nos últimos 12 meses?
22. Na sua opinião, como é sua menstruação?
- Muito intensa (troca absorvente a cada 1-2 hrs)
 Intensa (troca absorvente a cada 3-4 hrs)
 Média intensidade (a cada 3-4 hrs)
 Pequena intensidade (1-2 por dia)
23. Você tem alguma doença ginecológica?
- Sim
 Não
 Não sabe
24. Você engravidou alguma vez?
- Sim
 Não
 Não sabe
25. Quando foi seu último parto?
26. Usa algum anticoncepcional hormonal?
- Pílula do dia seguinte (emergência)
 Estrogênio com progesterona (combinado)
 Mini pílula (progesterona)
 Implante sub dérmico
 Nenhum
27. Em que ano começou a usar os anticoncepcionais?
28. Você esteve doente nos últimos 30 dias?
- Sim
 Não
29. Você usou algum destes medicamentos nos últimos 30 dias?
- Analgésico
 Antibiótico
- Antiácido/ remédio para gastrite ou azia
 Multivitamina/ ferro
 Vitamina
 Nada
30. Você alguma vez teve anemia?
- Sim
 Não
31. Quantas vezes come carne vermelha, fígado na semana?
32. Quantas vezes come frango, porco na semana?
33. Quantas vezes come peixe, sardinha, camarão na semana?
34. Quantas vezes come ovo na semana?
35. Quantas vezes come feijão, leguminosas, frutas na semana?
36. Quantas vezes ingere leite, queijo na semana?
37. Quantas vezes bebe suco natural com comida no dia?
38. Quantas vezes toma café, chá, refrigerante no dia?
39. Você acostuma pular alguma refeição?
- Café da manhã
 Almoço
 Jantar
 Não
40. Você fuma? o que?
- Cigarro/ tabago
 Não
 Outro _____
41. Com que frequência ingere bebida alcoólica? (tipo de bebedor)
- Social/ ocasional
 Regular (diário/semanal)
 Não bebo
42. Este é sua primeira doação?
- Sim
 Não
43. Quantas vezes doou em total desde começou a doar?
44. Quando foi sua última doação?

Questionário 2

II- Eficiência da suplementação de ferro

Data:

Código da participante:

1. Nível de hematócrito da triagem hematológica:
 2. Você usou algum medicamento nos últimos 30 dias?
 - Analgésico
 - Antibiótico
 - Antiácido/ para gastrite
 - Ferro/ multivitamina
 - Outro
 - Nada
 3. Você usou algum medicamento para vermes nos últimos 3 meses?
 - Sim
 - Não
 4. Você fuma? O que?
 - Cigarro/ tabaco
 - Não
 - Outro
 5. Mudou sua menstruação?
 - Aumentou
 - Reduziu
 - Não
 6. Usa algum anticoncepcional hormonal?
 - Sim
 - Não
 7. Você acostuma pular alguma refeição?
 - Café da manhã
 - Almoço
 - Jantar
 - Não
 8. Quantas vezes come carne vermelha, fígado na semana?
 9. Quantas vezes come frango, porco na semana?
 10. Quantas vezes come peixe, sardinha, camarão?
 11. Quantas vezes ingere leite, queijo na semana?
 12. Quantas vezes come ovo na semana?
 13. Quantas vezes come feijão, leguminosas, frutas na semana?
 14. Quantas vezes bebe suco natura com a comida no dia?
 15. Quantas vezes bebe café, chá, refrigerante no dia?
 16. Você seguiu todas as orientações sobre a suplementação de ferro? (1 ~~cp~~, na hora do almoço, com suco ou água, dias alternados/ semanal)
 - Sim
 - Parcialmente
 - Não
 17. Esqueceu em algum momento de ingerir o suplemento de ferro no dia que corresponde?
 - Sim
 - Não
 18. Apresentou algum sintoma associado a o suplemento de ferro?
 - Nauseia, sabor metálico
 - Vômito/ diarreia
 - Desconforto abdominal/ constipação
 - Flatulência/ gás
 - Reação alérgica
 - Sonolência
 - Nenhum
 19. Abandonou o tratamento com suplemento de ferro?
 - Sim
 - Não

Parecer do CEP aprovado

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eficácia da suplementação de ferro em doadoras de sangue da Fundação HEMOAM.

Pesquisador: Rebecca Martine Sarah Jn Louis

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 53493921.7.0000.0009

Instituição Proponente: Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

Patrocinador Principal: Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.230.545

Apresentação do Projeto:

O ferro é um componente importante no corpo, tem várias funções, pois está presente em diferentes formas, uma das mais conhecida é sua função dentro da hemoglobina. O ferro é absorvido da dieta e reusado diariamente, sem outra forma de eliminação que não seja a descamação dos epitélios, perdendo apenas 1 mg. Nos doadores de sangue total, esse ciclo está desequilibrado pela maior perda de ferro ao doar unidades globulares, aproximadamente 250 mg em 500 ml de sangue total. No entanto, os mecanismos fisiológicos, que aumenta a absorção frente a necessidade, não são suficientes para repor as perdas. Em doadoras de sangue total, com depósito de ferro baixo, uma perda fisiológica além da doação, estão expostas ao desenvolvimento de deficiência de ferro desde a primeira doação, portanto, um maior risco de anemia. Neste estudo, vai ser feito uma seleção de doadoras de sangue total de 18 a 49 anos, que irão doar na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia (HEMOAM), com base em critérios de seleção, elas serão randomizadas em dois grupos para suplementação de ferro, com 40 mg de ferro elementar, um grupo em dia não consecutivo e outro semanalmente, para testar sua eficácia na prevenção da deficiência de ferro entre as

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 5.230.545

| | | | | |
|---|--|------------------------|--------------------------------|--------|
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto.pdf | 16/12/2021 23:24:41 | SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ | Aceito |
| Outros | Cartaresposta.pdf | 16/12/2021 23:23:19 | SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.pdf | 16/12/2021 22:39:04 | SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | anuencia_coorientador.pdf | 19/11/2021 13:31:09 | Rebecca Martine Sarah Jn Louis | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | carta_de_anuencia_do_pesquisador.pdf | 18/11/2021 14:23:53 | Rebecca Martine Sarah Jn Louis | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Declaracao_de_Compromisso_Sonia.pdf | 17/11/2021 18:44:05 | SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ | Aceito |
| Outros | GARANTIA_DE_RETORNO_E_BENEFICIOS.pdf | 17/11/2021 18:33:40 | SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ | Aceito |
| Cronograma | Cronograma_estudo.pdf | 17/11/2021 18:32:01 | SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ | Aceito |
| Outros | anuencia_TRIAGEM_COLETA.pdf | 17/11/2021 18:28:32 | SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ | Aceito |
| Outros | anuencia_CICLO_DO_SANGUE.pdf | 17/11/2021 18:27:44 | SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ | Aceito |
| Declaração de concordância | anuencia_FUNDACAO_HEMOAM.pdf | 17/11/2021 18:26:54 | SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | DECLARACAO_COMPROMISSO_PESQUISADOR.pdf | 17/11/2021 18:23:08 | SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | DECLARACAO_INFRAESTRUTURA.pdf | 17/11/2021 18:22:05 | SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ | Aceito |
| Folha de Rosto | FOLHA_DE_ROSTO.pdf | 17/11/2021 18:20:48 | SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 08 de Fevereiro de 2022

Assinado por:
Allyson Guimarães da Costa
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)
 Bairro: Chapada CEP: 69.050-002
 UF: AM Município: MANAUS
 Telefone: (92)3655-0114 Fax: (92)3655-0112 E-mail: cep@hemuam.am.gov.br