



Anemia ferropriva refratária à suplementação de ferro

Iron-deficiency anemia refractory to iron supplementation

Anemia ferropénica refractaria a la suplementación de hierro

João Vítor Micherif Gudziki Tôrres¹, Maria Júlia Lamas Caldoncelli Coelho¹, Abner Ramos de Castro¹, Sabine Teixeira Ferraz Grunewald¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever a abordagem das principais etiologias da anemia ferropriva refratária à suplementação de ferro. **Revisão bibliográfica:** Diante de um paciente anemia ferropriva refratária ao tratamento, devem ser consideradas e investigadas causas gastrointestinais, infecciosas, má adesão ao tratamento e síndromes genéticas. A infecção pelo *H. pylori*, a gastrite autoimune e a doença celíaca são quadros gastrointestinais que, por diferentes mecanismos, prejudicam a absorção de ferro. Outra hipótese a ser considerada é a perda sanguínea menstrual, nas mulheres, ou oculta, em ambos os sexos. Por fim, existem causas genéticas mais raras, como a mutação da protease transmembrana serina-6, um diagnóstico geralmente realizado após exclusão de etiologias mais comuns. **Considerações finais:** É de suma importância a investigação, diagnóstico e manejo correto da anemia refratária à reposição de ferro. Estes quadros são desafios para o médico generalista, mas são prevalentes na prática clínica e que merecem atenção especial, uma vez que a anemia acarreta diversos prejuízos à qualidade de vida do indivíduo.

Palavras-chave: Deficiências de ferro, Anemia refratária, Diagnóstico.

ABSTRACT

Objective: To describe the approach to the main etiologies of iron-deficiency anemia refractory to iron supplementation. **Literature review:** In the case of a patient with iron-deficiency anemia refractory to treatment, gastrointestinal, infectious, poor adherence to treatment, and genetic syndromes should be considered and investigated. *H. pylori* infection, autoimmune gastritis, and celiac disease are gastrointestinal conditions that, through different mechanisms, impair iron absorption. Another hypothesis to be considered is menstrual blood loss in women or occult bleeding in both sexes. Finally, there are rarer genetic causes, such as the transmembrane serine protease-6 mutation, a diagnosis usually made after the exclusion of more common etiologies. **Final considerations:** It is of utmost importance to investigate, diagnose, and properly manage anemia refractory to iron supplementation. These conditions are challenging for the general practitioner but are prevalent in clinical practice and deserve special attention, as anemia causes various detriments to the individual's quality of life.

Keywords: Iron deficiencies, Refractory anemia, Diagnosis.

RESUMEN

Objetivo: Describir el abordaje de las principales etiologías de la anemia ferropénica refractaria a la suplementación de hierro. **Revisión bibliográfica:** Ante un paciente con anemia ferropénica refractaria al tratamiento, se deben considerar e investigar causas gastrointestinales, infecciosas, mala adherencia al tratamiento y síndromes genéticos. La infección por *H. pylori*, la gastritis autoimune y la enfermedad celíaca son cuadros gastrointestinales que, por diferentes mecanismos, perjudican la absorción de hierro. Otra hipótesis a considerar es la pérdida de sangre menstrual en las mujeres o la pérdida oculta en ambos sexos.

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora - MG.

Por último, existen causas genéticas más raras, como la mutación de la serina proteasa transmembrana-6, un diagnóstico generalmente realizado tras la exclusión de etiologías más comunes. **Consideraciones finales:** Es de suma importancia la investigación, diagnóstico y manejo adecuado de la anemia refractaria a la reposición de hierro. Estos cuadros son desafíos para el médico generalista, pero son prevalentes en la práctica clínica y merecen especial atención, ya que la anemia acarrea diversos perjuicios a la calidad de vida del individuo.

Palabras clave: Deficiencias de hierro, Anemia refractaria, Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A anemia é uma condição clínica na qual o número de hemácias (e sua capacidade de carrear de oxigênio pela hemoglobina) é insuficiente para atender às necessidades fisiológicas do organismo, que são específicas e variam de acordo com a idade, sexo, dentre outros. Constitui-se um problema de saúde global associado a maus indicadores de saúde, aumento da morbimortalidade e custos econômicos e de saúde (GARDNER WM, et al., 2023).

A prevalência global de anemia é de, aproximadamente, 32,9% (KASSEBAUM NJ, et al., 2014), e o grupo de maior ocorrência são crianças menores de 5 anos. Em pediatria, a anemia associa-se ao desenvolvimento cognitivo e motor prejudicado e a maior suscetibilidade a infecções, aumentando o risco de mortalidade durante a infância (GARDNER WM, et al., 2023). Ainda, outros grupos de risco envolvem gestantes, lactantes, adolescentes e mulheres na menopausa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Globalmente, acredita-se que a deficiência de ferro seja a causa mais comum de anemia, chamada ferropriva. Por si só, a concentração de hemoglobina não pode ser usada para diagnosticar a deficiência de ferro, sendo um parâmetro laboratorial utilizado no diagnóstico da anemia. Porém, quando associada a outras medições do status do ferro, pode fornecer informações sobre a gravidade da deficiência (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1968). Outras deficiências nutricionais (como de ácido fólico e vitamina B12), inflamação aguda e crônica (pela inibição da absorção de ferro pela hepcidina), infecções parasitárias e distúrbios hereditários ou adquiridos, podem causar anemia (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2011).

Apesar da variedade das causas subjacentes da anemia, grande parte das estratégias de seu tratamento consiste na administração de ferro, pois ele está envolvido na maioria dos casos e intervenções dietéticas são comparativamente menos eficazes (GARDNER WM, et al., 2023). No entanto, a falta de investigação de causas subjacentes à não resposta ao ferro leva a uma lenta redução da morbimortalidade da anemia em algumas regiões do mundo (GARDNER WM, et al., 2023), visto que menos da metade dos pacientes responde à suplementação de ferro, quando existem causas para além da ingestão inadequada.

A carência desse mineral se deve, basicamente, a três causas: perda sanguínea, aumento da demanda e baixo aporte pela alimentação. Com base nos parâmetros de referência, a anemia pode ser definida como o valor de hemoglobina inferior a 12 g/dL para mulheres não-grávidas com 15 anos ou mais, 11 g/dL para gestantes e 13 g/dL para homens acima dos 15 anos de idade (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2011).

A anemia por deficiência de ferro é definida como refratária quando, após 4 a 6 semanas de suplementação com ferro oral, há aumento de hemoglobina menor que 1 g/dL em relação aos valores anteriores. Existem diversas etiologias, exploradas neste artigo, para a anemia ferropriva refratária. Dentre elas, há causas genéticas, como a IRIDA, uma entidade clínica que apresenta mutações no gene inibidor da hepcidina, e adquiridas, como a infecção pelo *Helicobacter pylori* (DE AMICIS MM, et al., 2021).

Existem diversos pontos complexos no manejo da anemia refratária, pois muitas vezes há uma doença complexa de base sendo negligenciada, prorrogando-se ainda mais seu diagnóstico e tratamento. Além disso, com o não diagnóstico da doença causadora, há persistência dos sintomas, perpetuando a condição deletéria da anemia nos pacientes (DE AMICIS MM, et al., 2021). Dessa forma, o objetivo do presente artigo de revisão foi elencar os principais diagnósticos diferenciais das anemias por deficiência de ferro que não respondem ao tratamento, evidenciar uma forma sistematizada de fazer a triagem e a investigação dessas causas e seus respectivos manejos dentro da prática clínica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ao observar um caso de deficiência de ferro, os diagnósticos diferenciais são diversos. Apesar de alguns não apresentarem uma relação de causa e efeito bem estabelecida, estudos comprovaram menores índices de ferro em portadores dessas condições. A deficiência de ferro é consequência de 3 fatores: aumento da demanda, baixa absorção ou perdas sanguíneas significativas, sendo patológica, geralmente, em casos de doença gastrointestinal associada a sangramento anormal e/ou má absorção (DE AMICIS MM, et al., 2021). Vale ressaltar que os indivíduos com deficiência de ferro, muitas vezes, apresentam-se assintomáticos ou oligossintomáticos, podendo manifestar sintomas de uma anemia hipocrômica microcítica, como palidez e fadiga.

Entretanto, os casos mais severos poderão manifestar-se através de fissuras orais, alopecia difusa, glossite atrófica e, raramente, Síndrome de Pica (GATTERMANN N, et al., 2021). No caso da deficiência de ferro refratária à reposição oral de ferro, existem causas adquiridas, mais comuns, e a deficiência congênita, muito rara, denominada anemia por deficiência de ferro refratária à reposição de ferro (IRIDA). Idade, sexo, história clínica e sintomatologia serão essenciais para guiar a investigação diagnóstica em busca da causa subjacente da não responsividade à reposição (DE AMICIS MM, et al., 2021).

Causas adquiridas - Infecção pelo *Helicobacter pylori*:

Em uma média global, a prevalência da infecção por *H. pylori* fica entre 32% a 38%. Porém, vale ressaltar que existem muitas divergências sobre a taxa de infectados pela bactéria em todo mundo. Essa variação depende, principalmente, das condições de desenvolvimento humano e sanitário do país ou região analisada, devido ao modo de transmissão da doença ser oral-fecal. Por exemplo, em países subdesenvolvidos a prevalência da doença é de até 75% da população. Entretanto, em países mais desenvolvidos, as taxas ficam entre 30% a 40%, o que ainda representa um valor importante (HOOI JKY, et al., 2017).

Nesse caso, devido ao quadro de gastrite crônica causado pela bactéria, ocorre uma recorrente perda oculta de sangue devido a gastrite erosiva e úlceras. A infecção pelo *H. pylori* também é um importante fator de risco para linfomas MALT e Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Há diminuição da produção de ácido clorídrico, gerando, conseqüentemente, menor absorção intestinal de ferro. Outro mecanismo do qual se suspeita é a captura de ferro pelo próprio patógeno, devido ao seu metabolismo. Portanto, dentre as manifestações extra-gastrointestinais desta infecção, temos a deficiência de ferro como uma das principais (KATO S, et al., 2017).

Ainda, existe uma nova hipótese, de que o patógeno - *H. pylori* - compete pela disponibilidade de ferro com os humanos infectados. O ferro também é indispensável para processos celulares que a bactéria realiza. Então, em casos de extensas infecções por este bacilo gram-negativo, pode haver esta competição pelo ferro ingerido (BARABINO A, 2002). Como a infecção pelo *H. pylori* é assintomática na maioria dos casos, sobretudo em crianças, a recomendação de exames diagnósticos é baixa. Não devemos fazer testes de rotina, a não ser que existam outros sinais e sintomas que remetem a esta patologia, como sintomas dispépticos (BARABINO A, 2002).

Gastrite atrófica autoimune (GAA):

A gastrite atrófica autoimune (GAA) é uma condição inflamatória imunomediada crônica que afeta a mucosa oxíntica gástrica, com perda de células parietais, que produzem ácido clorídrico (HCl) e fator intrínseco (FI), e conseqüente substituição por tecido atrófico (RUSTGI SD, et al., 2021). Eventualmente, pode haver metaplasia, que é a transformação de um epitélio nativo em outro, não usualmente presente (RUSTGI SD, et al., 2021 e ANNIBALE B, et al., 2020).

Classicamente, essa condição acomete o corpo gástrico, preservando o antro, visto que neste último não existem células parietais. Porém, há exceção em casos avançados ou nos quais existe infecção concomitante por *Helicobacter pylori* (RUSTGI SD, et al., 2021). A prevalência da GAA pode variar de acordo com o método diagnóstico; utilizando biópsias, considera-se o número de 33,4% para a população geral e de 31,6% para aqueles que preenchem critérios clínicos, por outro lado, pela sorologia, houve uma redução para 23,9% na

população geral e 27% no grupo selecionado (ANNIBALE B, et al., 2020). O diagnóstico é extremamente importante, dada a necessidade de manejo terapêutico adequado e de vigilância ativa das complicações, dentre as quais estão o adenocarcinoma, os tumores neuroendócrinos gástricos e as deficiências de micronutrientes relacionadas à diminuição da produção de ácido e de fator intrínseco (RUSTGI SD, et al., 2021).

Dentre as duas últimas, estão, respectivamente, a deficiência de ferro e de vitamina B12, as quais podem levar à anemia, e até a um quadro de refratariedade à reposição de ferro oral (RUSTGI SD, et al., 2021 e ANNIBALE B, et al., 2020). Um estudo prospectivo realizado com 41 pacientes com anemia microcítica e 37 com anemia macrocítica detectou GAA em 19,5% e 37,5% dos grupos, respectivamente, apesar de que não há relação causal direta entre GAA e anemia microcítica (MARIGNANI M, et al., 1999). No presente estudo, o foco direciona-se à anemia ferropriva (microcítica), a qual é mais comum em pacientes aproximadamente 20 anos mais novos do que os acometidos pela forma macrocítica e em mulheres (RUSTGI SD, et al., 2021 e ANNIBALE B, et al., 2020).

É bastante comum que os casos de GAA sejam assintomáticos, no entanto, quando há queixas, os sintomas dispépticos, como empachamento pós-prandial e saciedade precoce são os sintomas gastrointestinais mais frequentes (RUSTGI SD, et al., 2021 e ANNIBALE B, et al., 2020). Não existe um consenso mundial sobre o diagnóstico da condição, porém, o recomendado em protocolos norte-americanos e europeus é que seja utilizado o rastreamento endoscópico, com confirmação através de biópsia (RUSTGI SD, et al., 2021). Sorologias para gastrina 17 e pepsinogênios I e II, além de anti-*H. pylori*, podem ser empregadas para identificar indivíduos de risco que deverão ser encaminhados à endoscopia (ANNIBALE B, et al., 2020).

Em relação ao tratamento, não se deve utilizar inibidores de bomba de prótons (IBPs), visto que a produção de ácido já é baixa, com hipocloridria. O método mais eficaz demonstrou ser a erradicação do *H. pylori* (ANNIBALE B, et al., 2020). Diante da refratariedade do tratamento na anemia ferropriva, portanto, a GAA deve ser considerada devido à sua prevalência considerável. Por isso, para manejo adequado, a suplementação de ferro deve ser parenteral, dada a limitação de ácido clorídrico, que prejudica a absorção enteral do nutriente. Caso haja insucesso, deve-se continuar a busca dentro dos diagnósticos diferenciais (RUSTGI SD, et al., 2021).

Doença celíaca:

A doença celíaca pode acarretar anemia pela má absorção do ferro pelo trato gastrointestinal e pela inflamação crônica (CORAZZA GR, et al., 1995). Sabendo-se que a absorção de ferro ocorre predominantemente no duodeno, o estado de má absorção existente na doença celíaca é o principal fator responsável pela baixa do mineral e refratariedade à suplementação. Além da má absorção do ferro, pode ocorrer também a má absorção de vitaminas necessárias para uma boa eritropoiese, como ácido fólico (vitamina B9) e a cianocobalamina (vitamina B12). Neste caso, o grupo observado será composto por indivíduos jovens que se queixam de sintomas gastrointestinais como dispepsia, distensão abdominal, diarreia e constipação (CORAZZA GR, et al., 1995).

Outras causas gastrointestinais:

Além das condições citadas acima, quaisquer outras patologias relacionadas a sangramento anormal no trato gastrointestinal podem resultar em deficiência de ferro e deverão ser investigadas mediante quadros clínicos sugestivos (KO CW, et al., 2020).

Perdas sanguíneas uterinas:

No caso de mulheres, os sangramentos menstruais e uterinos anormais (SUA) podem elevar o risco de deficiência de ferro (BENSON CS, et al., 2021). O SUA constitui uma entidade clínica que engloba variações de frequência, duração, regularidade, volume, presença ou ausência de sangramento intermenstrual e de sangramento não esperado naquelas que utilizam pílula anticoncepcional (JAIN V, et al., 2022). Portanto, quaisquer mudanças significativas no padrão menstrual devem ser investigadas, principalmente através da dosagem da ferritina sérica, marcador mais fidedigno para deficiência de ferro na ausência de inflamação, e

dos níveis de hemoglobina (BENSON CS, et al., 2021). Para o quadro de anemia ferropriva, os sintomas serão os mesmos já relatados. Porém, a dificuldade está no rastreamento da causa da deficiência de ferro, visto que a maioria das mulheres têm dificuldade de mensurar variações no ciclo menstrual, seja pela falta de orientação ou de uma métrica bem estabelecida para quantificá-las (MUNRO MG, 2017).

Logo, o manejo clínico desta condição engloba duas frentes: o tratamento da causa do sangramento e a reposição de ferro (BENSON CS, et al., 2021; JAIN V, et al., 2022; MUNRO MG, 2017). Para o tratamento do SUA, em mulheres sem comprometimento estrutural, as terapias hormonais podem ser adotadas. O tratamento cirúrgico, como a histerectomia, pode mudar consideravelmente o prognóstico de mulheres com sangramento por comprometimento estrutural, mas pode levar à infertilidade temporária ou permanente. Sobre a reposição de ferro, como não há comprometimento absorptivo, pode ser realizada via oral, devendo ser avaliada 6 a 8 semanas após o início, através da dosagem de ferritina e hemoglobina (BENSON CS, et al., 2021).

Baixa adesão ao tratamento:

Em primeiro lugar, o manejo da deficiência de ferro e, conseqüentemente, da anemia, dependem da identificação e do tratamento da causa subjacente. Ou seja, a suplementação de ferro tem como objetivo repor os valores de ferro e as concentrações de hemoglobina enquanto a causa é identificada e tratada (TAYLOR S e RAMPTON D, 2015). Para os pacientes que não responderem ao tratamento, a baixa adesão deverá ser rastreada (DE AMICIS MM, et al., 2021). A suplementação por via intravenosa é feita em ambiente hospitalar, com capacidade de tratamento e transferência para unidade de terapia intensiva em caso de reações de hipersensibilidade severas (TAYLOR S e RAMPTON D, 2015). A solução para identificar a adesão, em caso de anemia refratária à suplementação, seria a certificação de que o paciente compareceu às infusões, sempre orientando-o sobre seus riscos e benefícios.

A suplementação por via oral é prescrita para uso diário, dispensando a presença de equipe para administrá-la (TAYLOR S e RAMPTON D, 2015; LO JO, et al., 2023), e seus efeitos adversos mais comuns são sintomas gastrointestinais, como náusea, flatulência, dor abdominal, diarreia, constipação, fezes enegrecidas e vômitos, que podem levar à baixa adesão em até 50% dos pacientes (TAYLOR S e RAMPTON D, 2015; LO JO, et al., 2023; TOLKIEN Z, et al., 2015). Além disso, estudos demonstraram, consistentemente, que o ferro solúvel por via oral impacta negativamente a microbiota intestinal, fazendo com que bactérias potencialmente patogênicas predominem (TOLKIEN Z, et al., 2015). A fim de avaliar a resposta ao tratamento, deve-se dosar a concentração de hemoglobina e a ferritina de 6 a 12 semanas após o início do tratamento. Caso haja falha, deve-se checar a adesão ao tratamento através da anamnese e considerada a troca para via intravenosa (TAYLOR S e RAMPTON D, 2015).

Causas genéticas - Anemia por deficiência de ferro refratária à reposição de ferro (IRIDA):

Dentre as anemias microcíticas, a anemia por deficiência de ferro refratária à reposição de ferro (IRIDA), é uma condição genética rara, responsável pela refratariedade à reposição de ferro (DE AMICIS MM, et al., 2021; HERSHKO C e CAMASCHELLA C, 2014). Trata-se de uma forma hereditária autossômica-recessiva de anemia microcítica e hipocrômica, causada por mutações no gene da protease transmembrana serina-6 (*TMPRSS6*), que codifica a Matriptase-2 (MT-2) (GATTERMANN N, et al., 2021). Embora sua prevalência seja desconhecida, estima-se que afete menos de uma pessoa por milhão, com relato de até 69 mutações no *TMPRSS6* (CAPRA AP, et al., 2017). A função do *TMPRSS6* é essencial na deficiência de ferro, pois permite o mecanismo compensatório de maior absorção do nutriente (PAGANI A, et al., 2019).

A MT-2 é uma protease expressa principalmente em hepatócitos essencial na regulação negativa da hepcidina. Ela é responsável por regular a absorção intestinal do ferro e sua liberação ao plasma e aos tecidos, além de modular os níveis de ferroportina, degradando-a (DE AMICIS MM, et al., 2021). Nos casos de carga adequada de ferro, a expressão de hepcidina inibe a captação intestinal de ferro, enquanto a deficiência de ferro resulta em expressão reduzida de hepcidina (PAGANI A, et al., 2019). Na IRIDA, os níveis de hepcidina estão anormalmente elevados, perpetuando a escassez de ferro sérico, a despeito do tratamento adequado, pois os pacientes são incapazes de suprimir sua expressão (DE AMICIS MM, et al., 2021).

O quadro clínico caracteriza-se, basicamente, por alguns parâmetros atípicos, como anemia microcítica e hipocrômica congênita, com saturação sérica muito baixa de transferrina (menos de 10%), hipoferremia e absorção e utilização anormais de ferro (evidenciado por resposta lenta e incompleta ao ferro parenteral e ausência de resposta à terapia oral) (TOLKIEN Z, et al., 2015; PAGANI A, et al., 2019). No entanto, diferentemente da deficiência nutricional de ferro, sua ferritina sérica é normal ou inadequadamente alta para o grau de deficiência de ferro, e a hepcidina é baixa ou indetectável (KESKIN EY e YENICESU I, 2015). O diagnóstico é de exclusão, feito através da avaliação clínica e da análise molecular, com sequenciamento do gene Tmprss6 (DE AMICIS MM, et al., 2021).

É importante ressaltar que, uma vez que os indivíduos são crianças saudáveis com crescimento, desenvolvimento e desempenho intelectual normais (CAPRA AP, et al., 2017), os exames laboratoriais geralmente não foram solicitados devido a uma indicação específica, mas sim realizados como parte da triagem de rotina (TOLKIEN Z, et al., 2015). Em relação ao manejo da IRIDA, seu tratamento ideal é indefinido, e o ferro oral é ineficaz (PAGANI A, et al., 2019). Tipicamente, os pacientes são submetidos à terapia com ferro parenteral intermitente, que corrige parcial e lentamente a anemia.

Espera-se que o uso de antagonistas da hepcidina melhore as respostas dos pacientes às administrações parenterais e orais de ferro, porém os benefícios permanecem desconhecidos (DONKER AE, et al., 2016). Tendo em vista os inúmeros desafios da IRIDA, para evitar erros de diagnóstico e exames invasivos desnecessários, o primeiro desafio para o clínico consiste no reconhecimento do distúrbio e na diferenciação de outras causas comuns de anemia microcítica (DONKER AE, et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paciente com anemia ferropriva que não responde ao tratamento é uma situação clínica que suscita diversos questionamentos no médico assistente sobre quais diagnósticos diferenciais devem ser levantados e quais métodos de investigação, empregados. Sendo assim, essa revisão de literatura propôs-se a elucidar quais causas podem ser atribuídas ao quadro clínico, desde as mais comuns até aquelas mais raras. Dessa forma, diante de um caso de anemia por deficiência de ferro refratária, deve-se pensar, primeiramente, em causas adquiridas, as mais comuns, como a infecção pelo *H. pylori*, de prevalência considerável no mundo todo, e que nem sempre gera sintomatologia. Além disso, há a GAA, cujo quadro pode ou não envolver sintomas dispépticos, com empachamento pós-prandial e saciedade precoce, que eventualmente ocorrem na infecção pelo *H. pylori* e na doença celíaca, importantes diagnósticos diferenciais. Ainda, há de se considerar também o sexo do paciente, visto que é possível que as perdas pela menstruação muito volumosa sejam também fatores ajudadores na refratariedade ao ferro. Por fim, excluídas as demais causas acima e se a adesão do paciente ao tratamento for adequada, pode-se investigar uma possível causa adquirida, nesse caso, a IRIDA, uma condição autossômica recessiva que deve ser investigada por meio de teste genético. Quanto ao tratamento, a maioria das estratégias consiste na administração de ferro oral ou parenteral, apesar de nem sempre ser uma medida eficaz, como na IRIDA. Portanto, tanto a investigação quanto o correto diagnóstico e manejo da anemia refratária à reposição de ferro são desafios para o médico generalista, mas que constituem cenários presentes na prática clínica e que merecem atenção especial, uma vez que a anemia acarreta prejuízos ao indivíduo. Além disso, cabe destacar a necessidade de pesquisas na área mostrando qual a real prevalência de cada uma dessas etiologias quando um paciente com anemia ferropriva refratária é investigado para esclarecer o motivo da falta de resposta ao tratamento com reposição de ferro. Essa informação poderia embasar a conduta dos profissionais da saúde que acompanham esses pacientes, tornando a investigação diagnóstica mais ágil e menos custosa.

REFERÊNCIAS

1. ANNIBALE B, et al. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2020; 14(2): 93-102.
2. BARABINO A. Helicobacter pylori-related iron deficiency anemia: a review. *Helicobacter*, 2002; 7(2): 71-75.

3. BENSON CS, et al. The effect of iron deficiency and anaemia on women's health. *Anaesthesia*, 2021; 76: 84-95.
4. CAPRA AP, et al. A child with severe iron-deficiency anemia and a complex TMPRSS6 genotype. *Hematology*, 2017; 22(9): 559-564.
5. CORAZZA GR, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1995; 30(2): 153-156.
6. DE AMICIS MM, et al. Acquired refractory iron deficiency anemia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 2021; 13(1): 2021028.
7. DONKER AE, et al. Iron refractory iron deficiency anemia: a heterogeneous disease that is not always iron refractory. *American Journal of Hematology*, 2016; 91(12): 482-490.
8. GARDNER WM, et al. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Haematology*, 2023; 10(9): 713-734.
9. GATTERMANN N, et al. The evaluation of iron deficiency and iron overload. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2021; 118(49): 847-856.
10. HERSHKO C e CAMASCHELLA C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2014; 123(3): 326-333.
11. HOOI JKY, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2017; 153(2): 420-429.
12. JAIN V, et al. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nature Reviews Endocrinology*, 2022; 18(5): 290-308.
13. KASSEBAUM NJ, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood, the Journal of the American Society of Hematology*, 2014; 123(5): 615-624.
14. KATO S, et al. *Helicobacter pylori*-associated iron Deficiency anemia in childhood and adolescence-pathogenesis and clinical management strategy. *Journal of Clinical Medicine*, 2022; 11(24): 7351.
15. KESKIN EY e YENICESU I. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Turkish Journal of Hematology*, 2015; 32(1): 1-14.
16. KO CW, et al. AGA clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology*, 2020; 159(3): 1085-1094.
17. LO JO, et al. The role of oral iron in the treatment of adults with iron deficiency. *European Journal of Haematology*, 2023; 110(2): 123-130.
18. MARGINANI M, et al. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia: a prospective screening study. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 1999; 94(3): 766-772.
19. MS. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2013. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: Manual de Condutas Gerais. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_suplementacao_ferro_condutas_gerais.pdf. Acesso em: 15 fevereiro de 2024.
20. MUNRO MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2017; 40: 3-22.
21. OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. 1968. Nutritional Anemias. Report of a WHO scientific group.
22. OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity, 2011.
23. PAGANI A, et al. Hepcidin and anemia: a tight relationship. *Frontiers in Physiology*, 2019; 10: 1294.
24. RUSTGI SD, et al. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2021; 14: 17562848211038771.
25. TAYLOR S e RAMPTON D. Treatment of iron deficiency anemia: practical considerations. *Polish Archives Of Internal Medicine*, 2015; 125(6): 452-460.
26. TOLKIEN Z, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 2015; 10(2): 0117383.