

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

Relatório Final do Estágio Profissional

Ana Clara Zambon Alves

M

2024



Relatório de Estágio do 2º Ciclo de Estudos
Conducente ao grau de Mestre em Análises Clínicas

Relatório Final do Estágio Profissional

Trabalho realizado sob orientação de:

Dra. Sofia Botelho Moniz

Unilabs Porto Central

Ana Clara Zambon Alves

Março de 2024

DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTE RELATÓRIO DE ESTÁGIO.

Agradecimentos

Agradeço à Unilabs por me ter aceitado e dado a oportunidade de estagiar no presente laboratório e aos colaboradores presente em cada setor em que passei, onde foram sempre muito solícitos, pacientes e prestativos para que a conclusão desse estágio fosse possível.

Agradeço também a todos os professores pelos conhecimentos prestados nesse mestrado e a todos os meus colegas e familiares pelo apoio durante todo o curso.

Resumo

Este relatório tem como objetivo, documentar as atividades realizadas no estágio do Mestrado em Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

O estágio decorreu no Laboratório Unilabs, localizado na Zona Industrial do Porto, com a duração total de 450 horas, o estágio iniciou-se no dia 2 de Janeiro de 2024 e finalizou-se em 15 de Março de 2024.

Durante o estágio, foi possível vivenciar diferentes áreas do laboratório clínico analítico, incluindo a fases pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas, nas áreas de Bioquímica, Imunologia, Hematologia, Microbiologia, ImunoHematoterapia, Triagem e Análises Especiais.

Nos setores do laboratório apresentados no parágrafo apresentado acima, foi-se possível observar todo os procedimentos laboratoriais de rotina para cada amostra, desde calibração dos aparelhos, programação de controlo, a chegada e separação das amostras até efetivamente os processos que levam a sua validação.

Nesse contexto, este relatório descreve as atividades métodos, e instrumentos utilizados em cada setor das análises, assim como as atividades realizadas como estagiária.

Palavras-chave: Análises Clínicas; Bioquímica; Imunologia; Hematologia; Microbiologia

Abstract

The aim of this report is to document the activities carried out during the internship for the Master's Degree in Clinical Analysis at the Faculty of Pharmacy of the University of Porto.

The internship took place at the Unilabs Laboratory, located in the Industrial Zone of Porto, with a total duration of 450 hours. The internship began on January 2, 2024 and ended on March 15, 2024.

During the internship, it was possible to experience different areas of the clinical analytical laboratory, including the pre-analytical, analytical and post-analytical phases, in the areas of Biochemistry, Immunology, Hematology, Microbiology, Immunohematotherapy, Screening and Special Analyses.

In the laboratory sectors presented in the paragraph above, it was possible to observe all the routine laboratory procedures for each sample, from the calibration of the equipment, control programming, the arrival and separation of the samples to the actual processes that lead to their validation.

In this context, this report describes the activities, methods and instruments used in each analysis sector, as well as the activities carried out as a trainee.

Keywords: Clinical Analysis; Biochemistry; Immunology; Hematology; Microbiology

Sumário

Agradecimentos	III
Resumo	IV
Abstract	V
Índice de Figuras	VIII
Índice de Tabelas	X
1 Introdução	1
2 Caracterização do Laboratório	1
3 Controlo de Qualidade	2
4 Pré-Analítica	2
4.1 Triagem (Soro, Plasma e Sangue Total)	3
4.1.1 Automate 2500®	3
4.1.2 Triagem (Urinas e Fezes)	4
5 Bioquímica	4
5.1.1 Aptio® Automation	5
5.1.2 Atellica® CH 930 Analyzer	6
5.1.3 Atellica® IM 1600 Analyzer	7
5.2.1 Análises Realizadas na Bioquímica Clínica	7
5.2.2 Diagnóstico da Diabetes	7
5.2.3 Metabolismo dos Lípidos e Dislipidemias	8
5.2.4 Doseamento de Iões	8
5.2.5 Avaliação da Função Renal	9
5.2.6 Avaliação da Função Hepática	10
5.2.7 Função Pancreática	10
5.2.8 Função da Tireoide	11
5.2.9 Marcadores Cardíacos	11
5.2.10 Biomarcadores Tumorais	12
6 Hematologia	12
6.1 Hemograma	13
6.1.2 XN – SERIES	14
6.2 Citometria de Fluxo	15
6.3 SP-50 e CellaVision® DM96	15
6.4 Velocidade de Sedimentação	16
7 Microbiologia	17
7.1 Exame Cultural	18

7.2	Coloração de Gram.....	18
7.3	Coloração de Ziehl-Neelsen.....	19
7.4	MALDI-TOF	19
7.5	Antibiograma.....	20
7.6	Meios de culturas.....	21
7.6.1	Gelose de sangue.....	21
7.6.2	Gelose de Chocolate.....	22
7.6.3	Sabouraud dextrose	22
7.6.4	MSA.....	22
7.6.5	MacConkey	23
7.6.6	CLED	23
7.6.7	XLD.....	24
7.6.8	CAMPY	25
7.6.9	Mueller-Hinton.....	25
7.7	Parasitologia	26
8	Urina Tipo II	26
9	Análises Especiais.....	27
9.1	PlasmaQuant MS.....	28
9.2	API 5000®.....	28
9.3	Nexera HPLC.....	29
9.4	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.....	29
9.5	Espectrometria de Massa	30
9.6	Intolerância Alimentar	30
9.7	Anticorpos antinucleares	31
10	Imuno-Hematoterapia	33
10.1	Grupos Sanguíneos.....	33
10.2	Prova de <i>Coombs</i>	34
10.3	Transfusões.....	35
11	Conclusão	35
12	Referências Bibliográficas.....	36

Índice de Figuras

Figura 1. Sistema automático de processamento de amostras AutoMate 2500® FamilySample Processing Systems da Beckman Coulter (8)	4
Figura 2. Linha de trabalho com diferentes módulos pré-analíticos e pós-analíticos Aptio®Automation da Siemens Healthineers (7).....	6
Figura 3. Autoanalisador de testes fotométricos e potenciometria Atellica® CH 930 Analyzer da Siemens Healthineers (9).....	6
Figura 4. Autoanalisador de imunoenaios por quimioluminescência Atellica® IM 1600 Analyzer da Siemens Healthineers (11)	7
Figura 5. Analisador de parâmetros hematológicos por citometria de fluxo de fluorescência e impedância por focalização hidrodinâmica XN-1000 Pure da Sysmex Europe (26)	14
Figura 6. Diagrama esquemático de como funciona a citometria de fluxo e dispersão de luz das células (28)	15
Figura 7. Dispositivo de preparação de esfregaço sanguíneo SP-50 da Sysmex (29).....	15
Figura 8. Sistema digital de morfologia celular CellaVision® DM96 da Siemens Healthineers (30).....	16
Figura 9. Instrumento CUBE 30 touch da DIESSE para a determinação da velocidade de sedimentação (32).....	17
Figura 10. Bacilos ácido-resistentes corados com coloração de Ziehl-Neelsen (37).....	19
Figura 11. Sistema MALDI-TOF (<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight</i>)microflex® da Bruker (39).....	20
Figura 12. Sistema MicroScan WalkAway 96 plus da Beckman Coulter para a realização de antibiogramas (42)	21
Figura 13. Padrões de hemólise apresentados na Gelose de Sangue (44)	21
Figura 14. Crescimento de <i>Haemophilus</i> spp. em ágar chocolate (44)	22
Figura 15. Crescimento de <i>Staphylococcus</i> em meio Manitol Salt Agar (MSA) (44).....	23
Figura 16. Placa MacConkey: fermentadora da lactose (A), não fermentadora da lactose (B) (45).....	23
Figura 17. Meio CLED com crescimento bacteriano de um organismo fermentador de lactose (46).....	24

Figura 18. Cultura de <i>Salmonella</i> spp. com colônias avermelhadas e centro negro e <i>Escherichia Coli</i> fermentadora de lactose e sacarose, transformando o meio em amarelo (47).....	25
Figura 19. Método de difusão. Discos de antibióticos colocar na placa de Mueller-Hinton (48).....	26
Figura 20. Analisador automatizado de análise química de urina UC-3500 da Sysmex Europe (49)	27
Figura 21. Citômetro de fluxo UF-5000 da Sysmex Europe (50).....	27
Figura 22. Dispositivo de imagem digital de partículas de urina totalmente automatizado UD-10 da Sysmex Europe (51).....	27
Figura 23. Espectrômetro de massa por plasma indutivamente acoplado PlasmaQuant MS Elite da Analytik Jena (52).....	28
Figura 24. Sistema de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem API5000® da AB SCIEX (53).....	29
Figura 25. Sistema cromatografia líquida de alta eficiência Nexera 40 Series da Shimadzu (54)	29
Figura 26. Instrumentação de HPLC (56)	30
Figura 27. Instrumentação e etapas de espectrometria de massa (MS)	30
Figura 28. Analisador de ImunoBlots EUROBlotOne da EUROIMMUN (61)	31
Figura 29. Padrões de fluorescência de ANA (<i>Antinuclear Antibodies</i>) num ensaio IFI (Imunofluorescência Indireta) com células Hep-2 (62).....	32
Figura 30. Analisador onde são realizados os ensaios de IFI (Imunofluorescência Indireta) Zenit PRO da A. Menarini Diagnostics (63)	32
Figura 31. Analisador de ensaios FEIA (<i>Fluoroenzyme Immunoassay</i>) ImmunoCAP® 250 da ThermoFisher Scientific (64).....	33
Figura 32. Analisador automático de testes imunohematológicos ORTHO AutoVue® Innova System através de cassetes ORTHO BioVue® da Ortho Clinical Diagnostics (65).....	33
Figura 33. Antígenos do grupo sanguíneo ABO presentes nas hemácias e anticorpos IgM presentes no soro	34

Índice de Tabelas

Tabela 1. Parâmetros usados no diagnóstico de diabetes e valores patológicos definidos na Norma da DGS.....	7
Tabela 2. Parâmetros de diagnóstico de dislipidemias segundo a Norma da DGS Nº 066/2011	8
Tabela 3. Eletrólitos e valores de referência utilizados para doseamento sódio (Na^+), potássio (K^+) e cloreto (Cl^-).....	9
Tabela 4. Parâmetros de avaliação da função renal e respetivos valores de referência	9
Tabela 5. Parâmetros de avaliação da função e lesão hepática e respetivos valores de referência	10
Tabela 6. Enzimas usadas na avaliação da função pancreática e respetivos valores de referência	10
Tabela 7. Parâmetros de avaliação da função da tiroide e respetivos valores de referência	11
Tabela 8. Parâmetros cardíacos e respetivos valores de referência	11
Tabela 9. Marcadores tumorais e o seu uso clínico.....	12
Tabela 10. Eritrograma, estudo da linha eritroide, respetiva definição e interpretação clínica	13
Tabela 11. Leucograma, estudo dos leucócitos e avaliação/contagem diferencial leucocitária	14

1 Introdução

As análises clínicas e os laboratórios de análises clínicas, desempenham um papel de fundamental importância na área da saúde.

Compreendem uma ampla variedade de exames laboratoriais que exercem um papel crucial no diagnóstico, no acompanhamento e no monitoramento de diversas condições de saúde. Esses exames compreendem a colheita de diversas amostras biológicas, como por exemplo: sangue, urina, fezes, líquidos, entre outros, com o propósito de examinar ou identificar moléculas, substâncias, células, microrganismos e outros elementos que possam sugerir anomalias ou condições patológicas.

O estágio realizou-se no Laboratório Central da Unilabs, localizada no Porto, teve início a 2 de janeiro de 2024 e finalizou a 15 de março de 2024, com duração total de 450 horas. O principal objetivo do estágio é proporcionar uma experiência profissional, através da execução e validação de técnicas.

O presente relatório apresenta as diferentes análises, métodos e instrumentos analíticos utilizados nos diferentes setores, Bioquímica, Hematologia, Microbiologia, Triagens, assim como outras valências. Foi possível acompanhar as análises de rotina realizadas no laboratório, nas quais são possíveis através da programação de controlos, calibradores e manutenção, diária e semanal dos equipamentos.

2 Caracterização do Laboratório

O laboratório Unilabs Porto Central localiza-se na zona industrial do Porto, sua gestão é feita de acordo com as referências normativas NP EN ISO 9001:2015 e NP ISO 15189:2014. Atualmente, a Unilabs detém de 900 unidades de colheita, 10 laboratórios de análises clínicas e um portfólio com 2000 análises.

O horário de atendimentos e colheitas do laboratório em dias úteis é das 7:30 horas as 12:30 horas e 13:30 as 18:30. Aos sábados, o horário é das 08:00 horas às 13:00 horas. Além disso, o laboratório conta com um serviço de urgência que funciona 24 horas, 7 dias da semana.

O laboratório é dividido em vários setores, sendo eles no piso 0: Hematologia, Bioquímica, Microbiologia, Imuno- hematoterapia, Pré-analítico (triagens) e uma sala à parte que conta com a receção e o posto de colheitas. Já no piso 3, encontram-se as Análises Especiais e o Rastreio Neonatal.

O laboratório emprega o software CLINIDATA®, uma plataforma web que facilita o acesso ágil ao fluxo laboratorial, desde a receção até a disponibilização dos resultados.

Além disso, utiliza-se regularmente outros programas, como InnovWay®, LabWay-LIMS® e Unity Real Time®, para gerenciar diversos aspectos do laboratório e garantir o controle de qualidade.

3 Controle de Qualidade

No contexto dos exames laboratoriais, assegurar a qualidade é essencial para dominar a organização de todas as etapas que contribuem para a excelência. Isso engloba necessariamente as fases pré-analítica, analítica e pós-analítica, além de incluir os procedimentos de controle, como o controle de qualidade interno e a avaliação externa da qualidade (1).

Avaliação externa da qualidade (AEQ): corresponde à avaliação, por um organismo exterior, da qualidade dos resultados fornecidos pelo laboratório. O laboratório deve participar de programas reconhecidos de avaliação externa da qualidade, tanto nacional quanto internacionalmente. Caso tais programas não estejam disponíveis, deve participar de ensaios interlaboratoriais. Qualquer desvio de desempenho identificado deve ser corrigido por meio da implementação de medidas corretivas, com monitoramento e avaliação contínuos da sua eficácia (1).

O gráfico de Levey-Jennings é um dos sistemas mais usados para controle da qualidade em laboratórios de análises clínicas, que utiliza a média e o desvio padrão de uma série de resultados de um controle. Estes gráficos permitem uma visualização rápida e clara dos resultados dos testes realizados diariamente com as amostras-controle, verificando se os valores obtidos estão dentro dos limites de controle (LC) definidos para cada analito (2).

As regras de Westgard são critérios essenciais de aceitação usados para determinar se uma análise laboratorial está dentro ou fora dos limites esperados. Essas regras são fundamentais como ferramentas indispensáveis na avaliação do controle de qualidade em testes quantitativos (3).

4 Pré-Analítica

A fase pré-analítica compreende todos os procedimentos que antecedem a análise laboratorial, requisição do exame, obtenção da amostra, acondicionamento, transporte.

Na totalidade dos erros ocorridos no laboratório de análises clínicas, a maior parte deles são acometidos na fase pré-analítica, tendo como principal razão, a dificuldade de controlar as variáveis pré-analíticas, sendo estas, a preparação do paciente e o momento da colheita. (4).

Na fase pré-analítica alguns aspetos requerem maior atenção, tais como: fornecer orientações ao paciente sobre o preparo adequado para a colheita; garantir a correta identificação das amostras, incluindo informações relevantes do paciente, como idade, sexo, raça e uso de medicamentos; assegurar a coleta, identificação e transporte do material de forma adequada; e realizar o processamento da amostra, incluindo a centrifugação e aliquotagem.

No Laboratório Unilabs, a fase pré-analítica é dividida em duas zonas: Triagem dos tubos de soros, plasma e sangue total e triagem das amostras de urinas e fezes. Nas triagens, são recebidos por dia, cerca de 8.000 a 9.000 amostras, isso porque, além de receber amostras da zona do Porto, também recebe amostras de diferentes distritos, como Lisboa, Faro, Vila Real e até mesmo de outros países, como Reino Unido e Dubai.

4.1 Triagem (Soro, Plasma e Sangue Total)

Nesse setor, foi possível visualizar e participar de todos os procedimentos realizados no mesmo, durante uma semana. Dentre os processos realizados, inclui-se: centrifugação dos tubos, verificação da qualidade da amostra, separação dos tubos para seu respetivo setor e arquivo de amostras.

A separação dos tubos requer muita atenção para que os tubos não sejam direcionados para o setor errado, além disso, tubos com erros na identificação devem ser separados para um suporte à parte, assim com os tubos que apresentam hemólise, aqueles que são urgentes, BHCG, os que possuem pouco volume, cálcio ionizado, entre outros.

4.1.1 Automate 2500[®]

Alguns tubos recebidos pelo setor da triagem são direcionados para o Automate (Figura 1). Este que, realiza o gerenciamento de tubos de amostra desde a entrada no laboratório até o arquivamento e também cria alíquotas. Esse sistema de processamento de amostras permite agilizar os processos pré-analíticos, assim como diminui os erros humanos (5).



Figura 1. Sistema automático de processamento de amostras AutoMate 2500[®] Family SampleProcessing Systems da Beckman Coulter (5).

4.1.2 Triagem (Urinas e Fezes)

Assim como no outro setor das triagens, aqui também participei durante uma semana. Dentre os processos realizados, inclui-se: centrifugação dos tubos de urina nos quais devem ir ao setor da bioquímica, verificação da qualidade das amostras, separação dos tubos de urinas ocasionais, de 24 horas e fezes.

A maior parte dos tubos de urinas ocasionais vem já triadas pelos seus respectivos postos de colheitas, aquelas que não vem triadas, procede-se a triagem nesse setor, etiquetagem e separação para os tubos. A separação das urinas ocorre consoante a análise que é pedida, sendo elas: exame sumário (urina tipo II), bacteriológico e bioquímica.

Os frascos de urinas de 24 horas são pesados para verificar o volume e também se passa a urina para um ou mais tubos, conforme as análises pedidas.

As fezes geralmente são amostras de 3 dias e as análises mais comumente realizadas são: pesquisa de sangue oculto e exame parasitológico.

5 Bioquímica

A bioquímica clínica tem por objetivo, fornecer informações sobre a composição química e funcional do corpo humano por meio de métodos laboratoriais para analisar diversos componentes bioquímicos encontrados no sangue, na urina e em outros fluidos. Isso envolve medir substâncias como glucose, proteínas, lípidos, enzimas, hormonas e metabolitos, entre outros. Os testes bioquímicos são usados para: diagnóstico, prognóstico, monitorização e rastreio (“screening”).

Nesse setor, tive a oportunidade de participar durante duas semanas. No decorrer da manhã, os procedimentos realizados são voltados para a preparação dos equipamentos: manutenções, calibrações e CQ. As manutenções são realizadas diariamente, semanalmente e até mensalmente. Foi então possível, realizar a limpeza dos aparelhos, calibração e programação dos controles de qualidade e inserção de reagentes e fluidos.

Na parte da tarde, foram realizadas as seguintes tarefas: reposição de cuvets e pipetas nos equipamentos, esvaziamento do lixo, reposição dos reagentes e fluidos que são consumidos conforme as análises das amostras são realizadas.

O Core é dividido em três linhas, sendo as linhas 1 e 2 exatamente iguais, ou seja, são constituídas pelos mesmos equipamentos: dois analisadores de química clínica (Atellica® CH Analyzer) e um analisador de imunoensaios (Atellica® IM Analyzer), a linha 3 difere das outras, possuindo apenas um analisador de química clínica e dois analisadores de imunoensaios. Todas as linhas estão vinculadas a um sistema de automação Aptio® Automation e estão equipadas com um Atellica® Sample Handler. Para além desses analisadores, o setor conta com dois aparelhos para eletroforese de proteínas, 1 equipamento Immulite 1000 e um Cobas.

5.1.1 Aptio® Automation

O Sistema de Automação é uma plataforma modular desenvolvida para automatizar tanto o processamento pré-analítico quanto o pós-analítico, a manipulação de amostras e o processamento no Laboratório Clínico. Este sistema integra diversos instrumentos analíticos em um único posto de trabalho, utilizando uma capacidade de processamento de amostras comum. Essa automatização permite a análise de um elevado volume de amostras, assim como, reduz o número de erros.

O Aptio® Automation (Figura 2), possui um módulo de Entrada/Saída que fornece um ponto único de carga e descarga do tubo de amostra, identificação de código de barras e tipo de tubo e rastreamento de amostras; RIM (*Rack Input Module*) ponto de entrada do tubo de amostra; DM (*Decapping Module*) módulo que remove as tampas e as descarta; SVD (*Sample-Volume Detection*) módulo que verifica o volume do soro/plasma no tubo de amostra; TSM (*Tube Sealer Module*) no qual envia os tubos para armazenamento no SRM (*Storage Retrieval and Disposal Module*) (6).



Figura 2. Linha de trabalho com diferentes módulos pré-analíticos e pós-analíticos Aptio® Automation da Siemens Healthineers (7).

5.1.2 Atellica® CH 930 Analyzer

O Atellica® CH 930 Analyzer (Figura 3) é um analisador químico com potenciometria IMT (Integrated Multisensor Technology) e fotometria. Permite analisar diferentes tipos de amostras: Soro, plasma, LCR, urina e sangue total. Realiza Até 1.800 testes/hora: 1.200 testes/hora fotométricos, 600 testes/hora IMT (8).



Figura 3. Autoanalisador de testes fotométricos e potenciometria Atellica® CH 930 Analyzer da Siemens Healthineers (9).

5.1.3 Atellica® IM 1600 Analyzer

Analizador de imunoensaio com metodologia de quimiluminescência (Figura 4) que utiliza a tecnologia avançada de éster de acridínio. Tipos de amostras validadas: soro, plasma, líquido amniótico e sangue total (10).



Figura 4. Autoanalizador de imunoensaios por quimiluminescência Atellica® IM 1600 Analyzer da Siemens Healthineers (11).

5.2.1 Análises Realizadas na Bioquímica Clínica

5.2.2 Diagnóstico da Diabetes

Diabetes Mellitus (DM) é o termo usado para descrever um conjunto de problemas metabólicos frequentes que apresentam em comum o aumento dos níveis de glicose no sangue. A DM tipo 1 causa destruição auto-imune das células β das Ilhotas de Langerhans, resultando na deficiência de insulina. A DM tipo 2 é uma síndrome heterogênea que resulta de defeitos na secreção e na ação da insulina, caracterizando variáveis de resistência à insulina (12).

A HbA1c, hemoglobina glicada, é o método padrão para avaliar o controle glicêmico a longo prazo, seu valor representa o estado glicêmico de uma pessoa nos últimos dois a três meses (13).

Segundo a Norma da Direcção-Geral da Saúde para o Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus (Tabela 1) (14), o diagnóstico da diabetes é feito com base nos seguintes parâmetros e valores para plasma venoso na população em geral:

Tabela 1. Parâmetros usados no diagnóstico de diabetes e valores patológicos definidos na Norma da DGS Nº 002/2011.

Critério	Valor
Glicemia em jejum	≥ 126 mg/dL
Sintomas clássicos	+ Glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL
Prova de Tolerância à Glicose	Glicemia ≥ 200 mg/dL às 2 horas, na PTGO com 75g de glicose
Hemoglobina glicada A1c (HbA1c)	≥ 6,5%

5.2.3 Metabolismo dos Lípidos e Dislipidemias

As funções desempenhadas pelos lípidos são diversas e importantes. Os lípidos são componentes estruturais e funcionais de todas as membranas biológicas, são fonte de energia e seu método de armazenamento, e desempenham um papel muito importante na síntese de diversas hormonas.

Os distúrbios do metabolismo das lipoproteínas são chamados de dislipidemias. A dislipidemia é geralmente caracterizada por níveis aumentados de colesterol, triglicéridos ou ambos, com diminuição dos níveis de HDL (lipoproteína de alta densidade) (15).

Num laboratório de análises clínicas o estudo do metabolismo dos lípidos envolve principalmente os seguintes parâmetros: Colesterol Total, Colesterol-HDL, Colesterol-LDL e Triglicéridos (16).

De acordo com os critérios da DGS para prescrição de exames laboratoriais para avaliação de dislipidemia em adultos, o diagnóstico de dislipidemia é feito através de análises laboratoriais ao sangue e jejum de 12 horas: Colesterol total; Triglicéridos; Colesterol HDL e Colesterol LDL (Tabela 2) (17).

Tabela 2. Parâmetros de diagnóstico de dislipidemias segundo a Norma da DGS Nº 066/2011;

Parâmetro	Valor de Referência
Colesterol total	< 190 mg/dL
Colesterol HDL	> 40 mg/dl (para homens)
	> 45 mg/dl (para mulheres)
Colesterol LDL	< 115 mg/dL
Triglicéridos	< 150 mg/dL
Lp (a)	-
Apo B	-

Apo B – Apolipoproteína B; Lp(a) – Lipoproteína (a).

5.2.4 Doseamento de Iões

A manutenção da pressão osmótica e a distribuição de água nos diferentes compartimentos do corpo é uma das principais funções dos quatro eletrólitos: sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-) e o bicarbonato (HCO^-). Esses eletrólitos estão presentes em nosso organismo principalmente na forma de íons livres. Num laboratório de análises clínicas, a determinação de Na^+ , K^+ e Cl^- (ionograma) é uma das análises de rotina mais solicitadas (18).

Tabela 3. Eletrólitos e valores de referência utilizados para doseamento sódio (Na^+), potássio (K^+) e cloreto (Cl^-).

Eletrólito	Valor de Referência
Na^+	135 - 145 mmol/L
K^+	3,6 - 5,2 mmol/L
Cl^-	99 - 109 mmol/L

5.2.5 Avaliação da Função Renal

Os rins desempenham uma série de funções que podem ser didaticamente descritas, como a filtração, a reabsorção, a homeostase, as funções endocrinológicas e metabólicas. Os rins têm como função principal manter a homeostasia, regulando o ambiente interno, principalmente através da reabsorção de substâncias e íons filtrados nos glomérulos e da excreção de outras substâncias (19).

Num laboratório de análises os parâmetros mais determinados associados à função renal são a creatinina, a ureia, o ácido úrico e a microalbuminúria ou albumina de baixa concentração (Tabela 4).

A taxa de filtração glomerular (TFG) é uma medida da capacidade funcional do rim e é um parâmetro relevante para a avaliação da função renal, essa pode ser calculada através da dosagem de creatinina sérica ou plasmática, assim como a cistatina C, marcador indireto de filtração glomerular (20).

Tabela 4. Parâmetros de avaliação da função renal e respectivos valores de referência

Parâmetro	Valor de Referência
Creatinina sérica	0,74 - 1,35 mg/dL (♂)
	0,59 - 1,04 mg/dL (♀)
Ureia sérica	8 - 24 mg/dL (♂)
	6 - 21 mg/dL (♀)
Ácido úrico sérico	3,7 - 8,0 mg/dL (♂)
	2,7 - 6,1 mg/dL (♀)
Microalbumina	-
Cistatina C	0,63 - 1,03 mg/L
	0,67 - 1,21 mg/L (≥ 50 anos)
Proteínas totais na urina	< 229 mg/24h
Eletroforese de proteínas na urina	-

5.2.6 Avaliação da Função Hepática

O fígado é um órgão de funções fundamentais para o funcionamento do organismo, dentre elas: é um importante responsável pelo metabolismo de proteínas e aminoácidos, pois é responsável pela maioria das proteínas secretadas no sangue, armazenam a glucose, secreta a bile e transformam amônia em ureia (21).

O painel padrão abrangente de perfil metabólico inclui aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, bilirrubina e albumina. Outros exames laboratoriais podem ser úteis, como γ - glutamil transpeptidase (GGT) (Tabela 5) (22).

Tabela 5. Parâmetros de avaliação da função e lesão hepática e respectivos valores de referência

Parâmetro	Valor de Referência
ALT	7 - 55 U/L (♂)
	7 - 45 U/L (♀)
AST	8 - 48 U/L (♂)
	8 - 43 U/L (♀)
Fosfatase alcalina	40 - 129 U/L (♂)
	35 - 104 U/L (♀)
Bilirrubina direta	0,0 - 0,3 mg/dl
Bilirrubina total	≤ 1,2 mg/dl
Albumina	3,5 - 5,0 g/dl
GGT	8 - 61 U/L (♂)
	6 - 36 U/L (♀)

5.2.7 Função Pancreática

As secreções pancreáticas contêm enzimas (Tabela 6) e bicarbonato necessários para auxiliar na digestão do trato gastrointestinal e manter o pH ideal para a função dessas

enzimas. Os níveis séricos das enzimas amilase e lipase são amplamente utilizados para fins diagnósticos de pancreatite aguda (23).

Tabela 6. Enzimas usadas na avaliação da função pancreática e respectivos valores de referência.

Parâmetro	Valor de Referência
Amilase	28 - 100 U/L
Lipase	13 - 60 U/L

5.2.8 Função da Tireoide

A glândula tireoide produz duas hormonas, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Essas hormonas ajudam a manter a homeostase termogénica e metabólica no adulto. A TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*) desempenha um papel fundamental em estimular a tireoide a produzir as hormonas T3 e T4. O teste de função da tireoide mais comumente solicitado é a TSH, seguido por T4 (total ou livre) e T3 (total ou livre) (Tabela 7) (15).

Tabela 7. Parâmetros de avaliação da função da tireoide e respectivos valores de referência.

Parâmetro	Valor de Referência
T3 livre	2,8 - 4,4 pg/ml
T3 total	80 - 200 ng/dl
T4 livre	0,9 - 1,7 ng/dl
T4 total	4,5 - 11,7 µg/dl
TSH	0,3 - 4,2 µU/ml

5.2.9 Marcadores Cardíacos

Os biomarcadores cardíacos são libertados na circulação devido a dano ou morte dos miócitos cardíacos. Os marcadores de lise muscular, como a creatinacinase (CK), conseguem detetar situações de fadiga e desgaste muscular. São particularmente importantes na monitorização do músculo cardíaco através da determinação de parâmetros como a CK-MB e a troponina. Existem também biomarcadores para avaliar o estresse miocárdico: BNP (*B-type Natriuretic Peptide*) ou o seu precursor NT-proBNP (*N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide*) (15).

Tabela 8. Parâmetros cardíacos e respectivos valores de referência.

Parâmetro	Valor de Referência
CK	39 - 308 U/L (♂)
	26 - 192 U/L (♀)
CKMB (massa)	-
BNP	Consoante idade e sexo
NT-proBNP	Consoante idade e sexo
TnIH	≤ 20 ng/L (♂)
	≤ 15 ng/L (♀)
Mioglobina	≤ 90 µg/L

BNP – B-Type Natriuretic Peptide; CK – Creatine Kinase; CKMB – Creatina Cinase do Tecido Cardíaco; NT-proBNP – N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide; TnIH – High-Sensitivity Troponin I.

5.2.10 Biomarcadores Tumorais

Os biomarcadores tumorais são substâncias sintetizadas pelas células cancerígenas ou por outras células do corpo em resposta ao cancro e libertadas na circulação. A maioria dos marcadores tumorais são expressos em concentrações mínimas por tecidos saudáveis, mas expressos em concentrações elevadas no processo de desenvolvimento do cancro (24).

Esses marcadores são encontrados no sangue, na urina, fezes e/ou em fluidos corporais.

Tabela 9. Marcadores tumorais e o seu uso clínico.

Marcador Tumoral	Associação com Cancro
AFP	Cancro hepatocelular e de células germinativas
CA 125	Cancro do ovário
CA 15-3	Cancro da mama
CA 19-9	Cancros pancreáticos e gastrintestinais
CEA	Cancros colorretais, gástricos, pancreáticos, pulmonares e da mama
PSA complexado, livre e total	Cancro da próstata

AFP – Alfa-fetoproteína; CA – Cancer Antigen; CEA – Carcinoembryonic Antigen; PSA – Prostate Specific Antigen.

6 Hematologia

Assim como no CORE, o setor da Hematologia é altamente automatizado, comportando um número elevado de amostras analisadas por dia. Participei nesse setor durante duas semanas e as principais análises aqui realizadas são: Hemograma, hemoglobina glicada (HbA1c) e velocidade de sedimentação (VS). Além dessas análises, aqui também é realizado um teste de falciformação.

As atividades aqui realizadas diariamente, as quais pude participar foram: colocação de *racks* na cadeia XN-9000; arrumação de tubos de arquivo; colocação dos tubos para HbA1c em *racks*; colocação e programação de tubos de VS e esvaziamento de lixo. Além disso, foi possível visualizar a manutenção que é feita diariamente nos aparelhos, assim como a validação e interpretação dos resultados obtidos.

6.1 Hemograma

O hemograma é um estudo qualitativo e quantitativo das células sanguíneas, eritrócitos, leucócitos e plaquetas, colhido em tubo de EDTA (tampa roxa). Em caso de agregação plaquetária, a colheita deve ser feita em um tubo de EDTA e em um tubo de citrato (tampa azul). O hemograma é um exame que deve ser realizado no mesmo dia da colheita, ou então, tem de se pedir nova amostra.

Tabela 10. Eritrograma, estudo da linha eritroide, respetiva definição e interpretação clínica (3) (25).

Parâmetro	Definição e interpretação clínica	Valores de referência
RBC	Anemia (< VR) / Policitemia (> VR)	4,35 - 5,65 x 10 ¹² /L (♂) 3,92 - 5,13 x 10 ¹² /L (♀)
Hematócrito	% de eritrócitos no volume total de sangue Anemia (< VR) Policitemia (> VR)	38,3 - 48,6 % (♂) 35,5 - 44,9 % (♀)
Hb	Anemia (< VR)	13,2 - 16,6 g/dl (♂) 11,6 - 15,0 g/dl (♀)
VGM	Volume médio dos eritrócitos Microcítica (< VR) Macrocítica (> VR)	78,2 - 97,9 fL
HGM	Conteúdo de Hb média no eritrócito	27 - 33 pg
CHGM	Concentração média de Hb num determinado volume de eritrócitos Hipocromia (< VR)	31 - 36 g/dl
RDW	Amplitude de distribuição de tamanho dos eritrócitos Anisocitose eritrocitária (> VR)	11,8 - 14,5 % (♂) 12,2 - 16,1 % (♀)

CHGM – Concentração da Hemoglobina Globular Média; Hb – Hemoglobina; HGM – Hemoglobina Globular Média; RDW - *Red Cell Distribution Width*; VGM – Volume Globular Médio.

Tabela 11. Leucograma, estudo dos leucócitos e avaliação/contagem diferencial leucocitária (25).

Parâmetro	Valor Absoluto (x 10 ⁹ /L)	Valor Relativo (%)
Nº de leucócitos	3,4 - 9,6	-
Neutrófilos	1,56 - 6,45	40 - 80
Linfócitos	0,95 - 3,07	20 - 40
Monócitos	0,26 - 0,81	2 - 10
Eosinófilos	0,03 - 0,48	1 - 6
Basófilos	0,01 - 0,08	1
Plaquetas	135 - 317 (♂) 157 - 371 (♀)	-

6.1.2 XN – SERIES

Os analisadores da XN (Figura 5), permitem, através da citometria de fluxo, a análise dos diferentes parâmetros hematológicos.

Valores clínicos da Série – XN: Canal CBC → Este método é utilizado em todas as análises de hemograma. Medição volumétrica de glóbulos vermelhos e plaquetas utilizando a contagem absoluta. Canal DIFF → Diferencial leucocitária. Canal RET → Análise da quantidade e qualidade das células da série eritrocitária. Canal PLT-F → Análise das plaquetas. Modo XN-BF → Modo dedicado para análise de líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial e serosos (25).



Figura 5. Analisador de parâmetros hematológicos por citometria de fluxo de fluorescência impedância por focalização hidrodinâmica XN-1000 Pure da Sysmex Europe (26).

6.2 Citometria de Fluxo

A citometria de fluxo (FCM) é uma técnica que permite a análise multiparâmetro rápida de células individuais ou partículas. Ela mede simultaneamente as características físicas (tamanho e complexidade) e múltiplos marcadores superficiais/intracelulares de células individuais, permitindo uma caracterização fenotípica rápida e precisa de populações celulares (27).

Depois que uma amostra líquida com células coradas é injetada em um citômetro de fluxo, as células são forçadas a formar um único fluxo de arquivo por meio de focagem hidrodinâmica. As células em um único fluxo de arquivo são iluminadas à medida que viajam através de um feixe de laser, e os sinais óticos e de fluorescência de cada célula são gerados e detetados por detetores adequados que convertem fótons em impulsos elétricos. A dispersão de luz direta ou FSC (*Forward Scatter*) é proporcional ao tamanho da célula, e a dispersão em ângulo reto ou SSC (*Side Scatter*) está relacionada com a granularidade da célula e irregularidade nuclear (28).

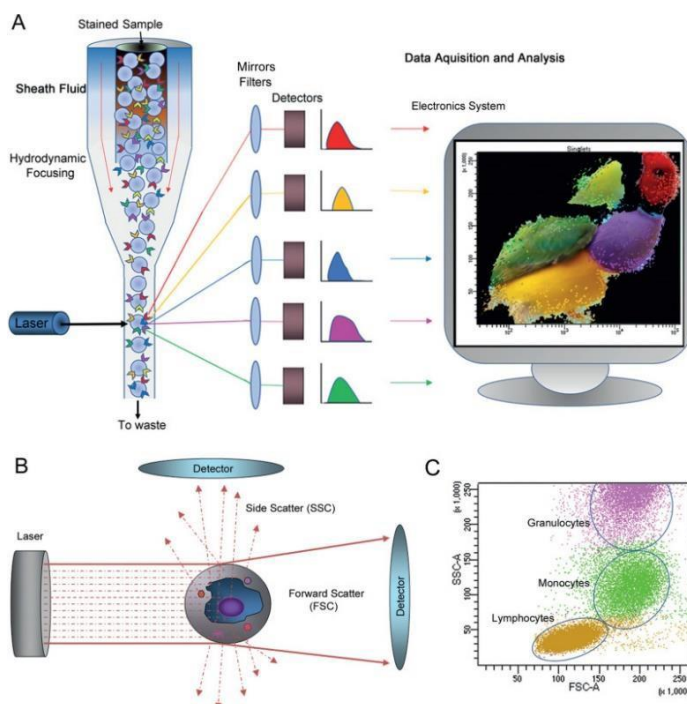


Figura 6. Diagrama esquemático de como funciona a citometria de fluxo e dispersão de luz das células (28).

6.3 SP-50 e CellaVision® DM96

O exame microscópico de um esfregaço de sangue fornece informações úteis sobre a morfologia de todos os elementos celulares presentes no sangue.

O SP-50 (Figura 7) é um sistema automatizado de preparação e coloração de lâminas de amostras de sangue total, garantindo uma preparação padronizada e mais acelerada.

Após a preparação das lâminas pelo SP-50, estas são colocadas no CellaVision® DM96 (Figura 8), o sistema aproveita a tecnologia comprovada de análise de imagens digitais para localizar e examinar células no sangue e noutros fluidos corporais.



Figura 7. Dispositivo de preparação de esfregaço sanguíneo SP-50 da Sysmex (29).

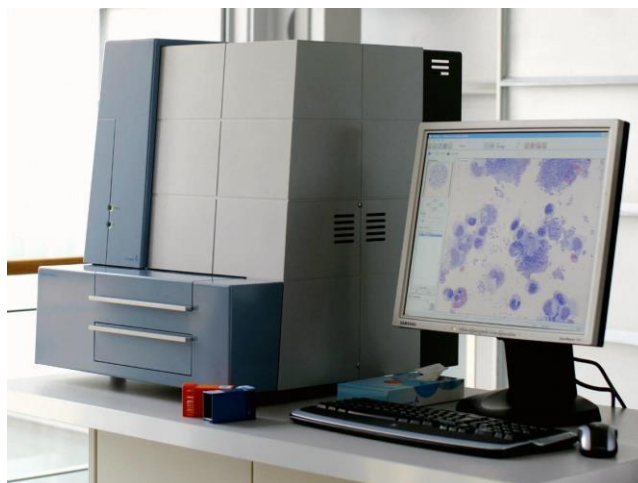


Figura 8. Sistema digital de morfologia celular CellaVision® DM96 da Siemens Healthineers (30).

6.4 Velocidade de Sedimentação

A VS (velocidade de Sedimentação) é um teste hematológico comumente realizado que pode indicar e monitorar um aumento na atividade inflamatória no corpo causada por uma ou mais condições. É um marcador útil, porém não é específico. A VS

mede a distância percorrida pelos eritrócitos durante um determinado período de tempo (31).

Normalmente, os glóbulos vermelhos tendem a separar-se. Quando a composição proteica do plasma muda com a produção de proteínas de fase aguda, após o processo inflamatório, a ligação destas proteínas à superfície dos glóbulos vermelhos altera a carga negativa, e os glóbulos vermelhos ligam-se num padrão semelhante a um *rouleaux*. Os valores de VS aumentam com proteínas de fase aguda, especialmente fibrinogénio (31).

O CUBE 30 touch (Figura 9) é um sistema automatizado para determinação direta de VS em amostras de sangue/EDTA, em 30 amostras simultaneamente, em um período de 20 minutos pelo método de referência de Westergren.



Figura 9. Instrumento CUBE 30 touch da Diesse para a determinação da velocidade de sedimentação (32).

7 Microbiologia

O Setor de Microbiologia é responsável pelos estudos bacteriológicos, micológicos e parasitológicos, bem como pela análise da urina tipo II. O setor encontra-se subdividido em várias secções: cadeia de análise de urinas tipo II, preparação de sementeiras de diversos produtos biológicos, preparação e identificação dos antibiogramas, e uma secção para a validação de resultados.

Foi possível participar e visualizar as diferentes atividades realizadas nesse setor durante 2 semanas. Essas atividades foram: autoanalisador de urina tipo II, visualização do processo de sementeira de vários produtos biológicos e realização de uma sementeira; visualização e participação na identificação dos microrganismos por MALDI-TOF; visualização da preparação dos antibiogramas, visualização e interpretação de resultados de sementeiras e antibiogramas.

Após a sementeira e incubação das amostras de urina, há uma interpretação do crescimento em placa procedendo a sua separação em: cultura pura (positiva), polimicrobiana (quando há o crescimento de mais de uma colónia) e negativa. No caso de a cultura ser polimicrobiana, deve-se isolar aquela que tem interesse clínico. Caso a cultura seja negativa, deve-se olhar o sedimento urinário e se houver uma leucocitose, é necessário semear em meio de gelose de chocolate, pois o microrganismo pode ser fastioso e não crescer em CLED.

Para fazer a validação dos resultados, é preciso colocar o nº de colónias ($<10^3$, 10^4 , $>10^5$), se a cultura é pura ou polimicrobiana (com ou sem predomínio) e verifica-se o antibiograma, histórico do doente e o sedimento urinário.

7.1 Exame Cultural

É necessário destacar a importância de fornecer condições ideais para o crescimento dos patógenos que habitualmente são encontrados nos diferentes tipos de amostras, por isso, faz-se necessário a escolha de um meio de cultura ideal, podendo este ser seletivo ou diferencial. Além disso, a escolha da temperatura ideal também é de extrema importância.

A temperatura é um fator físico-químico chave que afeta o ambiente bacteriano, tornando as incubadoras indispensáveis em laboratórios clínicos. Os agentes patogénicos humanos geralmente multiplicam-se melhor a temperaturas semelhantes às do hospedeiro humano $35^{\circ}\text{C} - 37^{\circ}\text{C}$, sendo analisadas inicialmente após 18 a 24 horas (33).

Algumas bactérias exigem a adição de 5% a 10% de dióxido de carbono ou um sistema de cultura anaeróbio. As placas ou tubos de culturas micológicas devem ser incubados a $25^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$. Em caso de suspeitas de fungos endémicos, a incubação deve ser feita à 37°C . A maioria dos fungos cresce dentro de um período de incubação de 2 semanas, mas alguns fungos podem demorar até 28 dias (34).

7.2 Coloração de Gram

A coloração de Gram é uma das técnicas de coloração mais cruciais em microbiologia.

O primeiro passo na coloração de Gram é a utilização do corante cristal violeta para a coloração inicial da lâmina. O passo seguinte, também conhecido como fixação do corante, envolve a utilização de iodo para formar um complexo violeta cristal-iodo que impede a fácil remoção do corante. Subsequentemente, é utilizado um descolorante, frequentemente um solvente de etanol e acetona, para remover o corante. O princípio básico da coloração de Gram envolve a capacidade da parede celular

bacteriana para reter o corante violeta de cristal durante o tratamento com solvente. Os microrganismos Gram-positivos têm um teor mais elevado de peptidoglicanos, enquanto os organismos Gram-negativos têm um teor mais elevado de lípidos (35).

As bactérias Gram-positivas apresentam-se na cor roxa, enquanto as bactérias Gram negativas apresentam-se na cor vermelha.

7.3 Coloração de Ziehl-Neelsen

O método de coloração de Ziehl-Neelsen é utilizado para a detecção dos bacilos álcool-ácido-resistentes. Após a fixação do esfregaço, este é corado com carbolfucsina básica e posteriormente aquecendo-o, isso facilita a penetração do corante dentro de cada bactéria, em seguida deve-se deixar arrefecer, estes passos tornam todo o esfregaço, incluindo os bacilos álcool-ácido resistentes, vermelho. Após a fixação da coloração, lava-se o excesso de coloração do esfregaço com álcool ácido, esse tem a capacidade de descolorir completamente todos os organismos não ácido-resistentes, deixando apenas organismos ácido-resistentes de cor vermelha, por fim, as lâminas são então coradas uma segunda vez com azul de metileno que serve como contra corante (36).

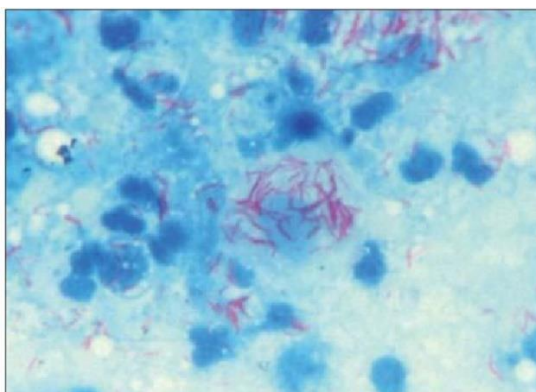


Figura 10. Bacilos ácido-resistentes corados com coloração de Ziehl-Neelsen (37).

7.4 MALDI-TOF

A espectrometria de massa MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight*) é uma forte e rápida abordagem para determinar sequências de RNA, DNA e proteínas.

DNA ou RNA é introduzido no instrumento, é ionizado e fragmentado, os fragmentos são separados com base na razão carga/massa e a sequência de nucleotídeos é determinada pela análise da massa dos fragmentos ionizados. A comparação de genes específicos ou sequências amplificadas por PCR com bibliotecas de sequências genéticas permite a detecção rápida de microrganismos e a identificação e diferenciação de estirpes específicas (38).

No Laboratório, a identificação por MALDI-TOF é realizada através do aparelho o MALDITOF microflex® (figura 12).



Figura 11. Sistema MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight*) microflex® da Bruker (39).

7.5 Antibiograma

O teste de suscetibilidade antimicrobiana (AST) é uma função crítica do laboratório de microbiologia clínica e é essencial para otimizar os cuidados prestados aos doentes com doenças infecciosas, monitorizar as tendências da resistência antimicrobiana (RAM) e informar a saúde pública. Vários métodos estão disponíveis para realizar AST, incluindo microdiluição em caldo, diluição em ágar, difusão em disco ou Etest (40).

O exame para diluição em caldo envolve a preparação de diluições em série de um antibiótico em um meio rico em nutriente que são, então, inoculadas com uma concentração padronizada de microrganismo. O mínimo de concentração de antibiótico que inibe o crescimento bacteriano é a concentração inibitória mínima (CIM) (41).

No Laboratório Unilabs Porto, as placas de microtitulação são incubadas e interpretadas através do aparelho MicroScan WalkAway 96 *plus* (Figura 13).



Figura 12. Sistema MicroScan WalkAway 96 plus da Beckman Coulter para a realização de antibiogramas (42).

Para os testes de difusão em ágar, uma sementeira de uma concentração padronizada do microrganismo a ser testado é feita e, em seguida, discos ou tiras de papel de filtro impregnados com diferentes concentrações de antibiótico são acondicionados na superfície. O tamanho da área de inibição é correlacionado com a atividade do antibiótico, quanto mais sensível o organismo for ao agente, maior será a área de crescimento inibido. (41).

7.6 Meios de culturas

7.6.1 Gelose de sangue

Utilizado na identificação dos microrganismos causadores de hemólise e/ou degradação dos eritrócitos, proporcionando o crescimento de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bem como os fungos. Contêm dois componentes primários: um meio básico (e.g. infusão de cérebro e coração) e o sangue (e.g. de ovelha, cavalo ou coelho) (43).

Beta hemólise: presença de halo transparente ao redor das colônias semeadas (lise total dos eritrócitos). Alfa hemólise: presença de halo esverdeado ao redor das colônias semeadas (lise parcial dos eritrócitos). Gama hemólise (sem hemólise): ausência de halo ao redor das colônias (eritrócitos permanecem íntegros) (43).



Figura 13. Padrões de hemólise apresentados na Gelose de Sangue (44).

7.6.2 Gelose de Chocolate

Consiste em um meio de cultura modificado solidificado à base de agar, no qual as hemácias, quando aquecidas, são lisadas, libertando a hemina e hematina, compostos fundamentais para o crescimento dos microrganismos exigentes e conferindo coloração acastanhada ao meio (43).

É considerado mais enriquecido do que a gelose de sangue. Esse meio é comumente utilizado para o cultivo de bactérias fastidiosas exigentes que podem não se desenvolver no convencional agar sangue, exemplo disso são a *Neisseria gonorrhoeae* e a *Haemophilus influenzae* (43).



Figura 14. Crescimento de *Haemophilus* spp. em agar chocolate (44).

7.6.3 Sabouraud dextrose

É o meio básico no laboratório utilizado para a micologia, enriquecido e composto por caseína digerida e tecido animal suplementado com glicose, utilizado no isolamento de fungos. O pH é reduzido e é feita a adição de um antibiótico, por exemplo o cloranfenicol que é o mais indicado, para inibir o crescimento de bactérias (43).

7.6.4 MSA

É um meio seletivo para estafilococos e diferencial para *Staphylococcus aureus*. A propriedade de *Staphylococcus* spp crescer em meios com altas concentrações de sal é utilizado neste teste, além de inibir o crescimento de outros microrganismos. O *S. aureus* capazes de fermentar o manitol, apresentam colônias amareladas e os de outras espécies de *Staphylococcus* são incapazes de fermentar o manitol e apresentam colônias incolores (43).

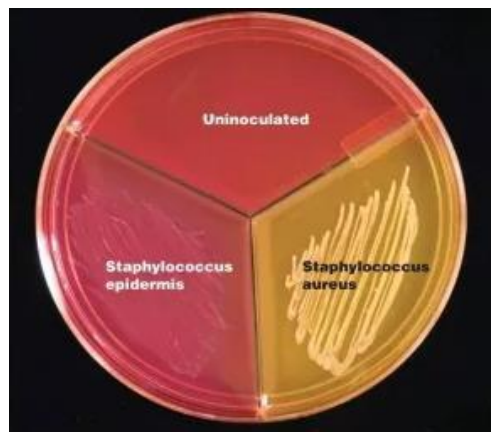


Figura 15. Crescimento de *Staphylococcus* em meio Manitol Salt Agar (MSA) (44).

7.6.5 MacConkey

O meio, que é seletivo e diferencial, contém cristal violeta e sais biliares, assim como açúcar lactose e um indicador de pH, no qual torna as colônias fermentadoras da lactose em cor vermelha e as colônias não fermentadoras da lactose incolores ou translúcidas. Além disso, ele inibe o crescimento das bactérias Gram-positivas e permite o de Gram-negativas (43).

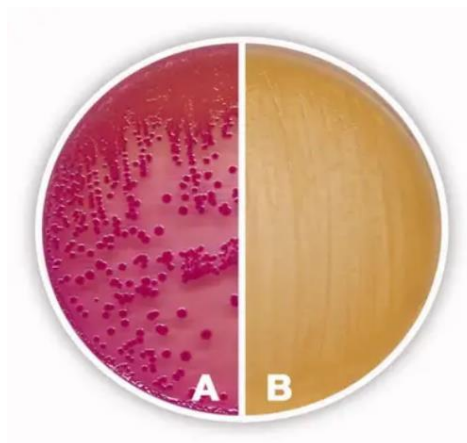


Figura 16. Placa MacConkey: fermentadora da lactose (A), não fermentadora da lactose (B) (45).

7.6.6 CLED

Usado para isolamento e quantificação de microrganismos presentes em amostras de urina. A sementeira é feita a partir das urinas de 2º jato. O sedimento urinário, número de leucócitos e células epiteliais de descamação, são levados em consideração para o exame cultural.

Um elevado número de células epiteliais de descamação geralmente tende a indicar uma má colheita da amostra.

Os principais organismos responsáveis por infecções do trato urinário são bactérias da família Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.,

Pseudomonas aeruginosa, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* e Estafilococos coagulase-negativos) (43).

O agar CLED é um meio de identificação que contém azul de bromotimol, um indicador de pH que distingue entre fermentadores de lactose e não fermentadores. Interpretação → Colónias lactose positiva: cor amarela. Colónias lactose negativa: cor azul.



Figura 17. Meio CLED com crescimento bacteriano de um organismo fermentador de lactose (46).

7.6.7 XLD

O Agar XLD (Agar Xilose Lisina Desoxicolato) é um meio diferencial moderadamente seletivo utilizado para o isolamento e a diferenciação de patógenos entéricos gram-negativos, particularmente *Salmonella* spp. e *Shigella* spp. O desoxicolato de sódio no meio inibe o crescimento da maioria das bactérias não patogénicas (43).

Baseia-se na fermentação de xilose, lactose e sacarose, na descarboxilação da lisina e na produção de sulfureto de hidrogénio. A *Shigella* spp. não fermenta a xilose, colónias aparecem vermelhas. A *Salmonella* spp. fermenta a xilose, mas também descarboxila a lisina, neutralizando os produtos da fermentação ácida. Como a maioria das espécies de *Salmonella* produz sulfeto de hidrogénio a partir do tiosulfato de sódio, as colónias ficam pretas na presença de citrato de amónio ferroso, distinguindo-as assim de *Salmonella* spp. (43).



Figura 18. Cultura de *Salmonella* spp. com colônias avermelhadas e centro negro e *Escherichia Coli* fermentadora de lactose e sacarose, transformando o meio em amarelo (47).

7.6.8 CAMPY

O meio seletivo CAMPY é empregado no isolamento exclusivo de *Campylobacter* spp., impedindo o desenvolvimento da microbiota fecal comum.

O desenvolvimento de *C. jejuni*, *C. coli* e *C. upsaliensis* necessita de uma atmosfera microaerofílica (com 5-7% de oxigênio e 5-10% de dióxido de carbono), a uma temperatura de incubação alta (42°C), em um meio de agar seletivo para eliminar bactérias entéricas não patogênicas. Portanto, o meio seletivo deve ter sangue ou carvão para eliminar os radicais tóxicos de oxigênio, além de antibióticos para impedir o desenvolvimento de organismos contaminantes (43).

7.6.9 Mueller-Hinton

Meio empregado em testes de rotina de suscetibilidade bacteriana aos antibióticos (antibiograma). Composto por extratos de caseína e carne, sais, catião divalente e amido solúvel essencial para a reprodutibilidade dos resultados (43).

O antibiograma pode ser realizado pela técnica de difusão em disco e E-test. Interpretação → Resistente: o microrganismo apresenta resistência ao antimicrobiano, Intermediária: o microrganismo apresenta resistência intermediária ao antibiótico, Sensível com o aumento de exposição: o microrganismo apresenta sensibilidade ao antimicrobiano, nesse caso apenas quando ocorre exposição a altas dosagens do fármaco e Sensível: o microrganismo é suscetível ao antibiótico colocado no disco (43).

A análise do sedimento urinário, podem ser observadas as células epiteliais, leucócitos, eritrócitos, cilindros, cristais e leveduras. Essas análises são feitas através do UF-5000(Figura 21), por meio da citometria de fluxo fluorescente e a microscopia automatizada é realizada no UD-10 (Figura 22).



Figura 21. Citômetro de fluxo UF-5000 da Sysmex Europe (50).



Figura 22. Dispositivo de imagem digital de partículas de urina totalmente automatizado UD-10 da Sysmex Europe (51).

9 Análises Especiais

Nesse setor, estive presente durante uma semana, não foi possível participar ativamente dos processos realizados, devido à complexidade dos mesmos e o tempo ser escasso. Todavia, foi possível visualizar as diversas etapas realizadas em cada equipamento, bem como a validação dos resultados obtidos.

O setor das análises especiais é assim chamado devido a gama de análises que aqui são realizadas e que não são habitualmente feitas em laboratório de rotina, são por vezes efetuados 1 ou 2 vezes na semana. O setor possui aparelhos que realizam imunoensaios (IDS-iSYS), LC-MS/MS (*Liquid Chromatography With Tandem Mass*

Spectrometry), ICP-MS (*Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*), HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) e eletroforese.

9.1 PlasmaQuant MS

Espectrômetro de massa (Figura 23), que determina as concentrações de até 75 elementos químicos por ICP-MS.



Figura 23. Espectrômetro de massa por plasma indutivamente acoplado PlasmaQuant MS Elite da Analytik Jena (52).

9.2 API 5000®

O sistema API 5000 (Figura 24) foi concebido para a análise quantitativa de pequenas moléculas através cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa (53).

Esta aplicação consiste na medição de compostos com peso molecular específico, normalmente um fármaco ou metabolito presente na urina ou em outro fluido corporal, assim como os seus iões fragmentados resultantes. O objetivo é determinar a quantidade exata do composto na amostra de interesse, sendo a quantificação efetuada utilizando uma curva padrão da intensidade do sinal do espectrômetro de massa (53).



Figura 24. Sistema de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem API5000® da AB SCIEX (53).

9.3 Nexera HPLC

O sistema Nexera HPLC (Figura 25) utiliza colunas em cromatografia líquida de ultra performance. É composto por: Detetor UV-VIS, Autosampler, Bomba de distribuição de solvente (54).



Figura 25. Sistema de cromatografia líquida de alta eficiência Nexera 40 Series da Shimadzu (54).

9.4 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

A cromatografia líquida de alta eficiência é uma técnica analítica usada para separar, identificar ou quantificar cada componente de uma mistura. A mistura é separada utilizando o princípio básico da cromatografia em coluna e depois identificada e quantificada por espectroscopia. Oferece vantagens sobre as cromatografias líquida e gasosa, sendo o tempo de análise geralmente mais curtos (55).

A HPLC (Figura 26) utiliza suportes pequenos e rígidos e bombas mecânicas especiais que passam a fase móvel pela coluna sob alta pressão. Um sistema típico de HPLC é composto por: uma fase móvel líquida; um injetor de amostra; uma bomba mecânica; uma coluna; um detetor e um gravador de dados (55).

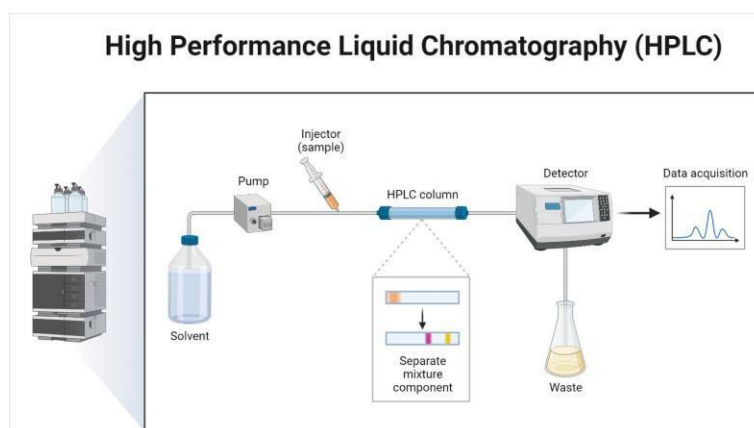


Figura 26. Instrumentação de HPLC (56).

9.5 Espetrometria de Massa

A espectrometria de massas (MS) (Figura 27), baseia-se na criação de íons em estado líquido, originados de moléculas ou átomos presentes em uma determinada amostra. Os íons são separados de acordo com a relação entre massa/carga (m/z) e, posteriormente, têm suas abundâncias relativas determinadas (57).

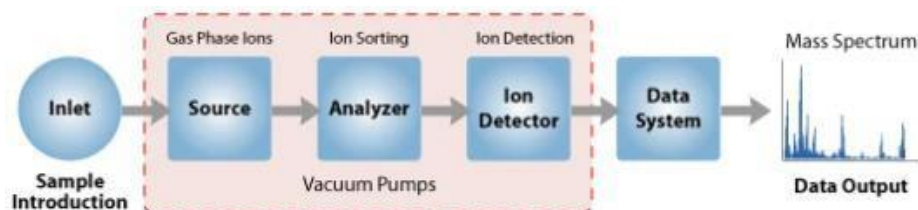


Figura 27. Instrumentação e etapas de espectrometria de massa (MS) (58).

O espectrômetro de massa possui 3 componentes básicos: uma fonte de íons, um analisador de massa e um detetor de íons. Os espectrômetros de massa modernos estão ligados a um sistema de cromatografia líquida e podem realizar separações em tandem (LC-MS/MS), uma etapa de ionização suave adicional permite a separação dos íons formados inicialmente, que podem ser identificados pelos seus padrões de fragmentação individuais (57)

A espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) é uma técnica analítica que pode ser usada para medir elementos em níveis vestigiais (metais e não metais encontrados na tabela periódica) em fluidos biológicos. As amostras líquidas são primeiro nebulizadas no sistema de introdução de amostras, criando um aerossol fino que é posteriormente transferido para o plasma de argônio. O plasma de alta temperatura atomiza e ioniza a amostra, gerando íons que são então extraídos através da região de interface e para um conjunto de lentes eletrostáticas chamadas de ótica iônica. A ótica iônica focaliza e guia o feixe de íons para o analisador de massa quadrupolo. O analisador de massa separa os íons de acordo com sua relação massa-carga (m/z), e esses íons são medidos no detetor (59).

9.6 Intolerância Alimentar

A Intolerância alimentar (hipersensibilidade alimentar) é uma reação imunológica para certos alimentos e aditivos alimentares. O sistema imune identifica as estruturas dos antígenos como estranhas e começa a produzir anticorpos específicos da classe IgG (sensibilização). Essa resposta imune, que ocorre geralmente após um certo período, provoca uma reação inflamatória, que pode se tornar crônica (60).

O teste EUROLINE-FOOD identifica anticorpos específicos para alimentos no soro ou plasma, o que ajuda a reconhecer intolerâncias a alimentos e aditivos alimentares. O kit EUROLINE-FOOD contém tiras de teste contendo 54 alimentos e aditivos alimentares (60).

As tiras de testes são analisadas no EUROBlotOne (figura 29). Se as amostras apresentarem anticorpos específicos da classe IgG, estes estarão ligados aos componentes antigénicos da tira. Uma segunda incubação é realizada com uma IgG anti-humana marcada com uma enzima, o que provoca uma reação colorimétrica (60).



Figura 28. Analisador de ImunoBlots EUROBlotOne da EUROIMMUN (61).

9.7 Anticorpos antinucleares

ANA (Antinuclear Antibodies) são anticorpos dirigidos contra componentes do núcleo das células. Um teste ANA é solicitado para ajudar a diagnosticar doenças autoimunes, como: Lúpus eritematoso sistêmico (LES), Artrite reumatoide, Esclerodermia, entre outras. Pode ser realizado por ensaio de imunofluorescência indireta (IFI) em células Hep-2 e o resultado é relatado em títulos (62).

Em um ensaio IFI, o soro do paciente é incubado com células Hep-2 (uma linhagem de células epiteliais humanas), seguida de uma globulina anti-humana marcada com fluoresceína. O soro é diluído em série até que se torne negativo, o que fornece uma estimativa da intensidade da positividade (62).

ANA aparece nos ensaios IFI como um padrão fluorescente em células que são fixadas a uma lâmina. Embora existam diversas sobreposições, diferentes padrões, podem estar relacionados a certas doenças autoimunes (62).

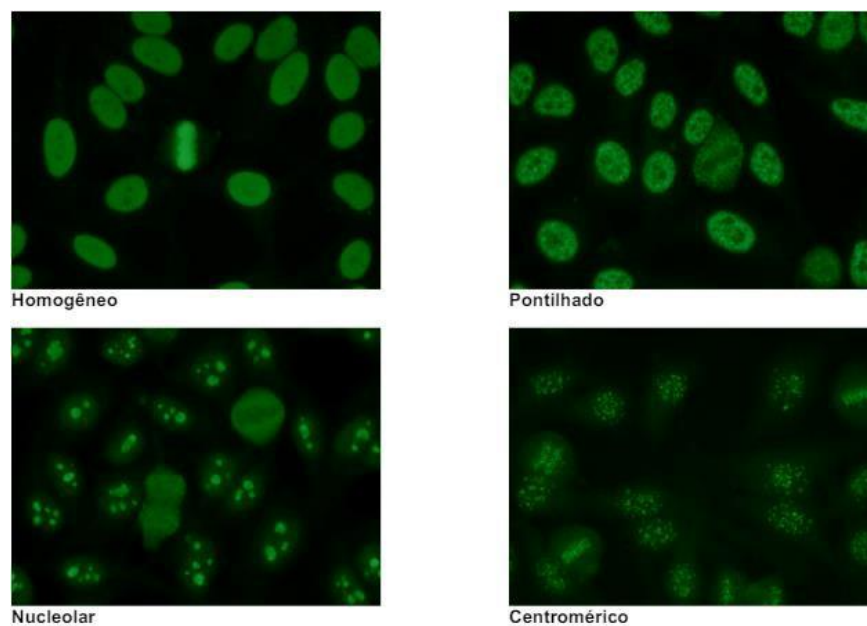


Figura 29. Padrões de fluorescência de ANA (*Antinuclear Antibodies*) num ensaio IFI (Imunofluorescência Indireta) com células Hep-2 (62).



Figura 30. Analisador onde são realizados os ensaios de IFI (Imunofluorescência Indireta) Zenit PRO da A. Menarini Diagnostics (63).

Se um teste de ANA for positivo, devem ser realizados testes para vários outros anticorpos, os quais são realizados através de técnicas FEIA (*Fluoroenzyme Immunoassay*), realizado no aparelho ImmunoCAP® 250.



Figura 31. Analisador de ensaios FEIA (*Fluoroenzyme Immunoassay*) ImmunoCAP® 250 da ThermoFisher Scientific (64).

10 Imuno-Hematoterapia

Nesse setor, foi possível visualizar e participar das atividades aqui efetuadas durante o período de 2 semanas. As atividades realizadas incluem: prova de *Coombs*, determinação dos grupos sanguíneos e preparação das unidades de sangue para as transfusões.

O laboratório Unilabs possui acordo com vários hospitais no Porto e também em outras zonas, fazendo com que esses hospitais solicitem unidades de sangue para transfusão em caso de cirurgias, sendo uma amostra de sangue do paciente enviada pelos mesmos para que possa ser realizado com provas de compatibilidade sanguínea, determinação do grupo sanguíneo completo e a prova de *Coombs*. Esses testes mencionados, são realizados no analisador automático ORTHO AutoVue® Innova System (figura 34).



Figura 32. Analisador automático de testes imunohematológicos ORTHO AutoVue® Innova System através de cassetes ORTHO BioVue® da Ortho Clinical Diagnostics (65).

10.1 Grupos Sanguíneos

Atualmente são conhecidos 36 sistemas sanguíneos. A maioria dos genes de grupos sanguíneos está localizada nos cromossomos autossômicos e é herdada de acordo com as regras de Mendel (34).

Os antígenos ABO são expressos a nível da membrana eritrocitária, endotelial e epitelial, desempenhando um papel muito importante como antígenos de histocompatibilidade. Existem quatro grupos principais de tipos sanguíneos ABO: A, B, AB e O. Esses grupos sanguíneos são determinados pelo antígeno na superfície das células sanguíneas e pelos anticorpos presentes no plasma sanguíneo (34).

Além dos antígenos do grupo ABO, existe outro antígeno do grupo sanguíneo localizado nas superfícies dos glóbulos vermelhos. Conhecido como fator Rhesus ou fator Rh, esse antígeno pode estar presente ou ausente nos glóbulos vermelhos (34).

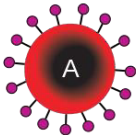
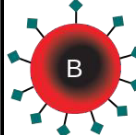
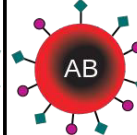
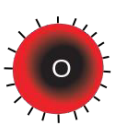
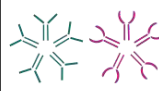
	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in Plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens in Red Blood Cell	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None

Figura 33. Antígenos do grupo sanguíneo ABO presentes nas hemácias e anticorpos IgM presentes no soro (34).

10.2 Prova de *Coombs*

O teste de *Coombs* também é conhecido como teste de globulina anti-humana, é utilizado para detetar a presença de anticorpos contra os glóbulos vermelhos circulantes no corpo. A prova de *Coombs* pode ser classificada em direta ou indireta (34).

A prova de *Coombs* direta tem como princípio, detetar a presença de anticorpos ligados diretamente às hemácias. Pode ser usada para: diagnóstico de doença hemolítica do feto e do recém-nascido, diagnóstico de anemia hemolítica autoimune e investigação de hemólise induzida por drogas (34).

A prova de *Coombs* indireta tem como princípio, detetar anticorpos não ligados aos eritrócitos, que podem estar presentes no soro do paciente. Pode ser usada para:

deteção e identificação de anticorpos no recipiente de transfusão, prova cruzada ou *crossmatching* e tipagem de antígenos eritrocitários do dador ou paciente (34).

A prova de *Coombs* é realizada automaticamente no ORTHO AutoVue® Innova System e no caso de a prova ser positiva, os anticorpos são identificados manualmente usando painéis da Ortho Clinical Diagnostics.

10.3 Transfusões

Os testes pré-transfusionais incluem obrigatoriamente: determinação ABO e Rh (D), pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) e a prova de compatibilidade. Esses testes, bem como a colheita e identificação das unidades transfusionais devem ser feitas de forma cautelosa e precisa, de modo que se evite os erros e ocorra reações transfusionais provenientes dos mesmos.

A etapa final do teste de compatibilidade pré-transfusional é a prova cruzada. O objetivo da prova cruzada é uma verificação final da compatibilidade ABO e, a deteção de anticorpos não identificados.

As reações transfusionais podem ser imediatas ou tardias. Imediata → Reação alergia, reação febril. Tardia → Transmissão de doença infecciosa, Aloimunização, Doença do enxerto contra o hospedeiro.

11 Conclusão

Durante esse período de estágio realizado na Unilabs Porto Central, foi possível pôr em prática tudo aquilo que aprendemos em teoria e nas aulas práticas durante a componente letiva do curso.

O estágio foi realizado em um período de 8 horas diárias, o que permitiu acompanhar e realizar os diversos processos pelo qual passam as diferentes amostras no laboratório sejam elas realizadas por rotineiramente e aquelas análises não são realizadas por rotina, contemplando as fases pré-analítica que conta com a receção das amostras e verificação da qualidade desde a validação dos resultados obtidos.

O laboratório realiza a maioria dos procedimentos nas diversas amostras analisadas de maneira automática, isso permite com que a demanda da quantidade de amostras realizadas no dia seja em torno de 9 mil. Com a disponibilidade de um grande número de equipamentos, foi possível visualizar e participar da manutenção, programação dos controlos e calibradores, manuseamento das amostras e substituição dos reagentes e fluidos dos equipamentos.

O laboratório de Análises Clínicas tem papel fundamental no diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças. As amostras passam por um processo de

qualidade, através dos técnicos, de modo a garantir uma confiabilidade dos resultados obtidos para o paciente.

12 Referências Bibliográficas

1. Despacho n.º 10009/2019. Manual de Boas Práticas Laboratoriais de Patologia Clínica ou Análises Clínicas. 2019.
2. MOTTA, Valter T.; CORRÊA, José A.; MOTTA, Leonardo R. Gestão da qualidade no laboratório clínico. 2ed. Caxias do Sul: Editora Médica Missau, 2001. 256 p.
3. "Westgard Rules" and Multirules. Disponível em <https://www.westgard.com/mltirule.htm> [Acedido em 25/03/2024]
4. Stankovic AK. The laboratory is a key parter in assuring patient safety. Clin Lab Med, 2004.
5. AutoMate 2500 Family. Disponível em <https://www.beckmancoulter.com/products/automation/automate-2500-family-sample-processingsystems> [Acedido em 26/03/2024]
6. Aptio Automation Technical Specifications. Siemens Healthcare Diagnostics. 2019.
7. Aptio Automation Disponível em <https://www.siemens-healthineers.com/laboratoryautomation/systems/aptio-automation> [Acedido em 25/03/2024]
8. Atellica Solution. Siemens Healthcare Diagnostics. 2018
9. Atellica Solution Immunoassay & Clinical Chemistry Analyzers. Disponível em <https://www.siemens-healthineers.com/pt/integrated-chemistry/systems/atellica-solution-analyzers> [Acedido em 25/03/2024]
10. Atellica Solution. Siemens Healthcare Diagnostics. 2018
11. Atellica Solution Immunoassay & Clinical Chemistry Analyzers. Disponível em <https://www.siemens-healthineers.com/pt/integrated-chemistry/systems/atellica-solution-analyzers> [Acedido em 25/03/2024]
12. GUYTON, A. C. ; HALL, J. E. Insulina, glucagon e diabetes mellitus. Tratado de fisiologia médica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002. p. 827-840.
13. Nitin S. HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it. Singapore Med J. 2010 Aug;51(8):616-22.
14. Norma da Direcção-Geral da Saúde, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus, N° 002/2011, 14/01/2011.
15. Jameson L, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J.

Harrison's Principles of Internal Medicine. 20 ed: McGraw-Hill Education; 2018

16. Rifai N., Warnick G., Remaley A., Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Other Cardiovascular Risk Factors In Burtis, C.A., Ashwood, E.R., Bruns, D.E. (Eds.) Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, Saunders Elsevier, St Louis, Missouri, 6th Ed. (2008), pp 402-430.

17. Norma da Direcção-Geral da Saúde, Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação de Dislipidemias no Adulto, Nº 066/2011, 30/12/2011 atualizada a 26/02/2015.

18. Scott M., Le Grys V., Klutts J., Electrolytes and Blood Gases In Burtis, C.A., Ashwood, E.R., Bruns, D.E. (Eds.) Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, Saunders Elsevier, St Louis, Missouri, 6th Ed. (2008), pp 431-440.
19. SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. *Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial*, v. 43, n. 5, p. 329–337, 2007.
20. KIRSZTAJN, G. M. Avaliação de função renal evaluation of renal function. Disponível em https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v31n1s1a04.pdf [Acedido em 26/03/2024]
21. Trefts, E., Gannon, M. e Wasserman, D. H. (2017) “The liver”, *Current biology: CB*, 27(21), p. R1147–R1151.
22. Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 1955;34:126.
23. GOLDBERG, D. M.; DURIE, P. R. Biochemical tests in the diagnosis of chronic pancreatitis and in the evaluation of pancreatic insufficiency. *Clinical biochemistry*, v. 26, n. 4, p. 253–275, 1993.
24. Nagpal M, Singh S, Singh P, Chauhan P, Zaidi MA. Tumor markers: A diagnostic tool. *Natl J Maxillofac Surg*. 2016 Jan-Jun;7(1):17-20.
25. XN-Series Flagging Interpretation Guide. Disponível em https://www.https://uk.caresphere-academy.com/system/files/kb/file/91416/XN_Series_Flagging_Interpretation_Guide_v2.0.pdf?v=1654787551 [Acedido em 15/03/2024]
26. XN-1000 Pure Disponível em <https://www.sysmex-europe.com/products/productsdetail/xn-1000-pure.html> [Acedido em 15/03/2024]
27. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–1748
28. Li W. Flow Cytometry in the Diagnosis of Leukemias. In: Li W, editor. *Leukemia* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Oct 16. Chapter 4.
29. Dispositivo de preparação de esfregaço sanguíneo Sysmex SP-50™. Disponível em <https://www.sysmex.com/la/pt/Products/Hematology/XNSeries/Pages/SP-50.aspx> [Acedido em 17/03/2024]
30. CellaVision DM96 Digital Cell Morphology System. Disponível em <https://www.siemenshealthineers.com/br/hematology/systems/cellavision-dm96->

digital-cell- morphology-system [Acedido em 17/03/2024]

31. Tishkowski, K., & Gupta, V. (2023). Erythrocyte Sedimentation Rate. In StatPearls. StatPearls Publishing.
32. Cube 30 touch. Disponível em <https://www.diesse.it/en/products/cube-30-touch/> [Acedido em 17/03/2024]
33. Gutierrez, C., Somoskovi, A., Natarajan, K., & Bell, D. (2018). Need for better adherence to optimal incubation temperature for quality laboratory diagnostics and antibiotic resistance monitoring. *African journal of laboratory medicine*, 7(2), 789.

34. McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22 ed: Saunders; 2011.
35. Tripathi, N., & Sapra, A. (2023). Gram Staining. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
36. Bayot ML, Mirza TM, Sharma S. Acid Fast Bacteria. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
37. Hasan, S., & Saeed, S. (2017). CONVENTIONAL AND RECENT DIAGNOSTIC AIDS IN TUBERCULOUS LYMPHADENITIS: A BRIEF OVERVIEW. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10, 78-81.
38. Dingle, T. C., & Butler-Wu, S. M. (2013). Maldi-tof mass spectrometry for microorganism identification. *Clinics in laboratory medicine*, 33(3), 589–609.
39. Microflex™ LRF | Bruker Daltonics. 2017.
40. Wenzler, E., Maximos, M., Asempa, T. E., Biehle, L., Schuetz, A. N., & Hirsch, E. B. (2023). Antimicrobial susceptibility testing: An updated primer for clinicians in the era of antimicrobial resistance: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*, 43(4), 264–278.
41. Gajic, I., Kabic, J., Kekic, D., Jovicevic, M., Milenkovic, M., Mitic Culafic, D., Trudic, A., Ranin, L., & Opavski, N. (2022). Antimicrobial Susceptibility Testing: A Comprehensive Review of Currently Used Methods. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(4), 427.
42. MicroScan WalkAway plus System | Beckman Coulter Disponível em <https://www.beckmancoulter.com/en/products/microbiology/microscan-walkaway-plus-system> [Acedido em 22/03/2024]
43. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 8 ed: Elsevier; 2016.
44. ALTERTHUM, Flavio. Microbiologia 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.
45. MacConkey Agar | Principle | Preparation | Interpretation. Disponível em <https://microbiologie-clinique.com/macconkey-agar.html> [Acedido em 22/03/2024]
46. Cled Agar (cystine lactose electrolyte deficient agar). Disponível em <https://interlab.lt/en/cled-agar-cystine-lactose-electrolyte-deficient-agar.html> [Acedido em 22/03/2024]
47. XLD Agar | Principle | Preparation | Interpretation. Disponível em <https://microbiologie-clinique.com/xld-agar-xylose-lysine-desoxycholate.html> [Acedido em 22/03/2024]
48. Mueller Hinton Agar : Composition, Preparation and Uses. Disponível em

<https://microbiologie-clinique.com/mueller-hinton-agar.html> [Acedido em 22/03/2024]

49. UC-3500 Disponível em <https://www.sysmex-europe.com/products/products-detail/uc3500.html> [Acedido em 22/03/2024]

50. UF-5000 Disponível em <https://www.sysmex-europe.com/products/products-detail/uf50004000.html> [Acedido em 24/03/2024]

51. UD-10. Disponível em <https://www.sysmex-europe.com/products/products-detail/ud10.html> [Acedido em 24/03/2024]

52. Operating Manual PlasmaQuant MS product family. Analytik Jena GmbH. 2020.

53. API 5000™ System Hardware Guide | AB SCIEX. 2010.
54. Nexera Series - Modular UHPLC/HPLC Systems. Disponível em <https://www.ssi.shimadzu.com/products/liquid-chromatography/nexera/nexera-uhplc-system.html> [Acedido em 24/03/2024]
55. Moldoveanu, S. C., & David, V. (2013). *HPLC Analysis. Essentials in Modern HPLC Separations*, 465–519.
56. HPLC: Principle, Parts, Types, Uses, Diagram. Disponível em <https://microbenotes.com/high-performance-liquid-chromatography-hplc/> [Acedido em 02/05/2024]
57. De Hoffmann, E. e Stroobant, V. (2013) *Mass Spectrometry: Principles and Applications*. 3º ed. Hoboken, NJ, USA: Wiley-Blackwell.
58. Mass Spectrometry (MS)- Principle, Working, Parts, Steps, Uses. Disponível em <https://microbenotes.com/mass-spectrometry-ms-principle-working-instrumentation-steps-applications/> [Acedido em 02/05/2024]
59. Wilschefski SC, Baxter MR. Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: Introduction to Analytical Aspects. Clin Biochem Rev. 2019 Aug;40(3):115-133.
60. EUROLINE-FOOD Profile 216 (IgG) Test instruction. EUROIMMUN; 2017.
61. EUROBlotOne. Disponível em <https://www.euroimmun.com/products/automation/immunoblot/euroblotone/> [Acedido em 09/04/2024]
62. SISTEMA DE TESTE HEp-2000® IgG FLUORESCENTE ANA-Ro. Immuno Concepts 2018.
63. Zenit PRO. Disponível em <https://www.menarinidiag.pt/pt-pt/home/produtos-paralaborat%C3%B3rio/autoimunidade/zenit-pro/caracter%C3%ADsticas> [Acedido em 09/04/2024]
64. Immunocap 250 Disponível em <http://diagnocel.com.br/diagnostico-in-vitro/immunocap250/> [Acedido em 09/04/2024]
65. ORTHO AutoVue® Innova. Ortho Clinical Diagnostics

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

Anemia na Gravidez

Ana Clara Zambon Alves

M

2024



Monografia do 2º Ciclo de Estudos Conducente ao Grau de
Mestre em Análises Clínicas

Anemia na Gravidez

Trabalho realizado sob a orientação
da Prof. Doutora Alice Santos Silva
e da Prof. Doutora Cristina Catarino

Ana Clara Zambon Alves

Outubro de 2024

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA MONOGRAFIA, APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Agradecimentos

Quero agradecer as professoras Alice Santos e Cristina Catarino pela solicitude e orientação no desenvolvimento desta monografia.

Agradeço a Deus e a todos os meus familiares e amigos que sempre me apoiaram e me deram forças para superar todas as dificuldades encontradas durante a minha jornada.

Por fim, agradeço à faculdade, a todo corpo docente e aos meus colegas, por todo o suporte e aprendizado prestados durante o curso.

Anemia na Gravidez

Resumo

A anemia é uma condição patológica caracterizada por valores reduzidos na concentração da hemoglobina, que resulta com frequência da insuficiência de um ou mais nutrientes essenciais à eritropoiese. A anemia é uma complicação frequente na grávida.

No contexto da gravidez, as anemias mais comuns são a anemia por deficiência em ferro, a anemia megaloblástica por deficiência em folato e/ou em vitamina B12 sendo a mais comum a anemia por deficiência em ferro, visto que esta se pode desenvolver ou agravar, devido ao aumento das necessidades em ferro durante a gravidez.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a anemia é definida para valores da concentração de hemoglobina inferiores a 11 g/dL no sangue; no entanto, este valor é diferente para os três trimestres de gravidez - <11 g/dL no primeiro trimestre e terceiro trimestre, enquanto no segundo trimestre o valor é de <10,5 g/dL.

A anemia pode gerar efeitos adversos na mãe e no feto. Para a mãe, os efeitos adversos podem incluir deficiências nutricionais, complicações no parto, mortalidade materna. Para o feto, os efeitos adversos podem incluir comprometimento da transferência de nutrientes, baixo peso ao nascimento e mortalidade perinatal.

Esta monografia tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a anemia na gravidez, com o foco no seu conceito, etiologia, alterações fisiológicas e diagnóstico.

Palavras-chave: Anemia; gravidez; deficiência em ferro; deficiência em folato; deficiência em vitamina B12.

Anemia in Pregnancy

Abstract

Anemia is a pathological condition characterized by reduced hemoglobin concentration, which often results from a lack of one or more nutrients essential for erythropoiesis. Anemia is a frequent complication in pregnant women.

In the context of pregnancy, the most common anemias are iron deficiency anemia, megaloblastic anemia due to folate and/or vitamin B12 deficiency, and iron deficiency anemia is the most common, as it can develop or worsen due to the increased iron requirements during pregnancy.

According to the World Health Organization (WHO), anemia is defined as a hemoglobin concentration of less than 11 g/dL in the blood; however, this value is different for the three trimesters of pregnancy - <11 g/dL in the first trimester, <10.5 g/dl in the second trimester, <11 g/dL in the third trimester.

Anemia can have adverse effects on both mother and fetus. For the mother, adverse effects can include nutritional deficiencies, birth complications and maternal mortality. For the fetus, adverse effects can include impaired nutrient transfer, low birth weight and perinatal mortality.

The aim of this monograph is to review the literature on anemia in pregnancy, focusing on its concept, etiology, physiological changes and diagnosis.

Keywords: Anemia; pregnancy; iron deficiency; folate deficiency; vitamin B12 deficiency.

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
1. Introdução.....	1
2. Alterações fisiológicas no sangue materno durante a gestação.....	4
3. Definição e classificação da anemia na gravidez.....	7
4. Etiologia e fatores de risco da anemia durante a gestação.....	10
5. Fisiopatologia da anemia na gravidez.....	12
6. Prevalência e impacto na saúde materna e fetal.....	15
7. Diagnóstico e triagem da anemia na gravidez.....	16
8. Prevenção e tratamento da anemia na gravidez.....	22
9. Intervenções de saúde pública e programas de educação para prevenção da anemia na gravidez.....	28
10. Efeitos adversos para a mãe e para o feto.....	33
11. Conclusão.....	33
12. Referências.....	35

1 Introdução

A anemia na gravidez é uma patologia prevalente e de grande relevância na saúde pública, devido às suas consequências adversas, tanto para a mãe como para o feto. Caracterizada pela redução na concentração de hemoglobina no sangue, a anemia compromete a capacidade de transporte de oxigênio para os tecidos maternos e também a transferência de oxigênio para o feto. A anemia durante a gestação pode determinar em complicações significativas, como parto prematuro, baixo peso ao nascimento e mortalidade materna e perinatal. Estudos indicam que a prevalência da anemia na gravidez pode variar amplamente, com estimativas situadas entre 15% a 50%, dependendo da região (1).

A etiologia da anemia na gravidez é multifatorial, sendo a principal causa a deficiência em ferro. Durante a gestação, as necessidades em ferro aumentam significativamente, para sustentar a expansão do volume sanguíneo materno, a formação da placenta e o desenvolvimento fetal. Esta demanda adicional pode não ser compensada pela dieta, levando a uma diminuição das reservas de ferro e, eventualmente, no desenvolvimento de anemia ferropriva. O tratamento com sais ferrosos, por via oral, como o sulfato ferroso, é uma estratégia amplamente utilizada para prevenir e tratar esta anemia, sendo eficaz na maioria dos casos (2). Além das estratégias nutricionais, a suplementação com ácido fólico e vitamina B12 também desempenha um papel importante na prevenção e tratamento da anemia na gravidez. Estudos indicam que a suplementação com ácido fólico pode reduzir significativamente o risco de defeitos do tubo neural no feto, além de contribuir para a prevenção da anemia megaloblástica. A suplementação com vitamina B12 é particularmente importante em populações onde a deficiência dessa vitamina é prevalente, como em vegetarianos estritos ou em comunidades com acesso limitado a produtos de origem animal (3).

Além da deficiência de ferro, outras causas podem contribuir para o desenvolvimento da anemia na gravidez. A deficiência de ácido fólico e vitamina B12 são também importantes fatores etiológicos. O ácido fólico e a vitamina B12 são essenciais para a síntese de DNA e para a proliferação celular, processos críticos durante a gestação. A deficiência em ácido fólico e/ou vitamina B12 pode levar ao desenvolvimento de anemia megaloblástica, um tipo específico de anemia caracterizada por macrocitose, com glóbulos vermelhos de dimensões superiores ao normal. A vitamina B12 é também fundamental para a manutenção do sistema nervoso central (3).

Como referido, a prevalência da anemia na gravidez varia globalmente. Em países desenvolvidos, onde as condições nutricionais são melhores e o acesso à suplementação

é mais fácil, as taxas de anemia gestacional são relativamente baixas. No entanto, em países em desenvolvimento, onde fatores como a nutrição inadequada, infecções parasitárias e condições socioeconômicas desfavoráveis são comuns, as taxas de anemia durante a gravidez podem ser significativamente mais altas. Em algumas regiões, até 50% das gestantes podem ser afetadas, sublinhando a necessidade de intervenções eficazes para combater essa patologia, que pode afetar a mãe e o feto (1).

A detecção precoce e o tratamento adequado da deficiência em ferro são fundamentais para prevenir esta anemia, comum na gravidez. A triagem de rotina para esta anemia deve ser realizada em todas as gestantes, especialmente durante o primeiro trimestre, para identificar e tratar precocemente a deficiência em ferro. Além disso, a educação das gestantes sobre a importância da suplementação e a adoção de uma dieta rica em ferro são componentes fundamentais das estratégias preventivas. Alimentos ricos em ferro, como carnes vermelhas, vegetais de folhas verdes-escuras, legumes e grãos integrais, devem ser recomendados como parte da dieta diária das gestantes. A combinação de abordagens preventivas e terapêuticas ajuda a mitigar os riscos associados à anemia gestacional (5).

Apesar da disponibilidade de estratégias eficazes para a prevenção e tratamento da anemia na gravidez, a implementação dessas intervenções enfrenta diversos desafios. A adesão ao tratamento suplementar pode ser baixa devido a vários fatores, incluindo efeitos secundários dos suplementos, falta de informação adequada e barreiras socioeconômicas. É essencial que os programas de saúde pública sejam adaptados às necessidades específicas das populações-alvo, proporcionando educação contínua às gestantes e garantindo o acesso a suplementos de qualidade (4).

Nesse sentido, este estudo visa fornecer uma revisão abrangente da literatura sobre a anemia na gravidez, focando a sua prevalência, causas, consequências e

estratégias de tratamento. Pretende-se contribuir para a compreensão desta patologia e destacar a importância de intervenções eficazes para melhorar a saúde materna e fetal. Através de uma abordagem integrada que inclua detecção precoce, suplementação adequada e educação nutricional, é possível reduzir significativamente a prevalência da anemia na gravidez e seus impactos adversos (5).

2 Alterações fisiológicas no sangue materno durante a gestação

Durante a gravidez, o corpo da mulher passa por diversas mudanças fisiológicas para assegurar o desenvolvimento do feto e preparar-se para o parto e para a lactação. Essas alterações incluem modificações significativas no sistema hematológico, na resposta inflamatória e nos níveis de lípidos no sangue, entre outras.

O sistema hematológico da mulher grávida sofre adaptações importantes para acomodar as necessidades aumentadas de oxigênio e nutrientes do feto. Uma das principais alterações é a expansão do volume sanguíneo, que pode aumentar até 50% durante a gestação. Essa expansão é necessária para manter um fluxo sanguíneo adequado para o útero em crescimento e para a placenta, e, ainda, para preparar o corpo da mulher para o parto, durante o qual é frequente a perda de sangue (6). A adaptação do volume sanguíneo é mediada principalmente pelo aumento na retenção de sódio e água, resultando num aumento significativo do volume plasmático.

A expansão do volume sanguíneo é acompanhada por um aumento no volume plasmático e, em menor grau, por um aumento do número de glóbulos vermelhos. No entanto, o aumento no volume plasmático é mais pronunciado que o aumento de glóbulos vermelhos, o que determina hemodiluição e, conseqüentemente, diminuição relativa na concentração de hemoglobina e de glóbulos vermelhos. Esta redução fisiológica nas concentrações de hemoglobina e glóbulos vermelhos explica o desenvolvimento de uma anemia, que pode tratar-se apenas de uma anemia fisiológica da gravidez (7). Esta anemia fisiológica, embora esperada e geralmente sem impacto negativo significativo, pode ser exacerbada pela deficiência em ferro, ácido fólico, vitamina B12 ou pela coexistência de outro tipo de anemia.

Ocorrem também mudanças que afetam o processo de coagulação sanguínea e que associam um estado hipercoagulante. Esse estado de hipercoagulabilidade é uma adaptação para o parto, para minimizar a perda de sangue durante o parto; é comum observar-se uma diminuição da atividade fibrinolítica e aumento da agregação plaquetária. A estas modificações associa-se um aumento do risco de eventos tromboembólicos. As gestantes apresentam habitualmente níveis elevados de fatores de coagulação, como o fibrinogênio, e uma diminuição na atividade fibrinolítica (8).

A gravidez associa também a ativação do sistema imunológico, o que pode contribuir para o desenvolvimento/agravamento de anemia. Neste processo observa-se um aumento de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6, que estimula a produção de hepcidina, uma proteína que controla o metabolismo do ferro. A hepcidina inibe a mobilização das reservas de ferro armazenado nos macrófagos do sistema

reticuloendotelial e reduz a absorção de ferro no duodeno. Nos processos inflamatórios, em que ocorre um aumento de hepcidina, haverá menos ferro disponível para uma eritropoiese adequada, o que poderá contribuir para o desenvolvimento de anemia (9).

A gravidez é acompanhada por uma modulação significativa da resposta inflamatória. Inicialmente, há um estado pró-inflamatório, necessário para a implantação do embrião e placentação. Durante o segundo trimestre, essa resposta inflamatória inicial é regulada para um estado anti-inflamatório, que facilite o crescimento e desenvolvimento fetal (10). No final da gravidez, a inflamação aumenta novamente, para preparação para o parto, observando-se o aumento de marcadores inflamatórios, como a interleucina-6 (11).

A resposta inflamatória, modificada durante a gravidez, é também importante para proteger tanto a mãe como o feto de infecções, mas pode, em alguns casos, predispor a gestante para condições inflamatórias exacerbadas, que podem determinar complicações graves, como a pré-eclâmpsia. Esta complicação grave que pode ocorrer na gravidez, é caracterizada por hipertensão e proteinúria que em casos mais graves pode causar danos a órgãos e desencadear uma resposta inflamatória inadequada (12). Este equilíbrio delicado entre estados pró e anti-inflamatórios é fundamental para uma gravidez saudável.

Marcadores de estresse oxidativo, como malondialdeído (MDA), durante a gravidez, especialmente no final do terceiro trimestre. O MDA é um subproduto da peroxidação lipídica, um processo em que os lípidos das membranas celulares sofrem a ação de radicais livre; o aumento de MDA é, portanto, um biomarcador de danos oxidativos às células e tecidos. A comparação desse marcador em diferentes compartimentos, como sangue materno, colostro e cordão umbilical, revela variações que refletem a adaptação oxidativa do organismo materno (13). O aumento do estresse oxidativo pode estar associado à maior demanda metabólica e ao aumento da produção de radicais livres durante a gestação, que pode decorrer, pelo menos em parte, da resposta inflamatória.

Os níveis de lipídios no sangue também sofrem alterações significativas durante a gravidez. Essas mudanças são importantes para fornecer energia suficiente e substratos para o desenvolvimento fetal. Durante a gestação, os níveis de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL) aumentam. Estes aumentos são mais pronunciados no terceiro trimestre, coincidindo com a fase de rápido crescimento fetal e desenvolvimento de órgãos (14).

A hipertrigliceridemia gestacional é também uma resposta fisiológica, que resulta

do aumento da síntese hepática de triglicerídeos e da mobilização de ácidos gordos livres do tecido adiposo materno. Essa alteração é mediada por hormonas como a insulina, o estrogénio e o hormona lactogénica placentária, que modulam o metabolismo lipídico para garantir a disponibilidade de nutrientes para o feto (15). Os triglicerídeos são particularmente importantes para o fornecimento de ácidos gordos, essenciais ao feto, para o desenvolvimento adequado do sistema nervoso central e de outros tecidos.

Essas alterações nos níveis de lípidos também têm implicações para a saúde cardiovascular da gestante. Embora sejam adaptativas e geralmente revertam após o parto, níveis muito elevados de lípidos podem associar um risco aumentado de complicações, como a pré-eclâmpsia e a diabetes gestacional. A dislipidemia gestacional é um fator de risco para doenças cardiovasculares futuras, tanto para a mãe, como para o filho, sublinhando a importância da monitorização desses níveis durante a gravidez (8).

As mudanças fisiológicas no sangue materno durante a gravidez (Tabela 1) (6), são complexas e abrangem adaptações no sistema hematológico, hemostático, na resposta inflamatória e nos níveis de lípidos. Essas adaptações são essenciais para assegurar o desenvolvimento fetal e preparar a grávida para o parto e para a lactação. No entanto, estas modificações podem aumentar a suscetibilidade para certas complicações, pelo que é recomendada uma adequada monitorização das grávidas.

Tabela 1: Alterações fisiológicas no sangue materno durante a gestação

Parâmetro Hematológico	Valores de Referência em Não Gestantes	Alterações durante a Gestação
Hemoglobina (g/dL)	12-16	11-14
Hematócrito (%)	37-47	32-42
Volume Plasmático (%)	N/A	Aumento de 40-50%
Eritrócitos (nx10 ¹² /L)	4,2-5,4	3,5-4,5
Leucócitos (nx10 ⁹ /L)	4-10	6-16

3 Definição e classificação da anemia na gravidez

A anemia é definida por uma diminuição na concentração de hemoglobina e no número de glóbulos vermelhos para valores inferiores aos de referência, de que resulta uma capacidade reduzida de transporte de oxigênio para os tecidos. Na gravidez, esta patologia é especialmente preocupante, devido às necessidades aumentadas de oxigênio e nutrientes para a placenta e para o feto. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define anemia na gravidez quando a gestante apresenta uma concentração de hemoglobina inferior a 11 g/dL no primeiro e terceiro trimestres, e inferior a 10,5 g/dL no segundo trimestre (16).

A anemia pode ser classificada com base em sua etiologia, morfologia dos glóbulos vermelhos e fisiopatologia. Durante a gravidez, as causas mais frequentes estão associadas a deficiências nutricionais, embora também possam ser hereditárias ou adquiridas. As anemias nutricionais, como a ferropriva e a megaloblástica, decorrem da falta de nutrientes essenciais para a eritropoiese, como ferro, ácido fólico e vitamina B12. Em contrapartida, as anemias hereditárias, como a falciforme e as talassemias, resultam de mutações genéticas que comprometem a composição ou a síntese da hemoglobina. (17).

Do ponto de vista morfológico, a anemia é classificada de acordo com o volume, hemoglobinação e morfologia dos glóbulos vermelhos. As anemias microcíticas, normocíticas e macrocíticas apresentam glóbulos vermelhos de volume menor, normal e superior ao normal, respetivamente. A anemia ferropriva, por exemplo, é tipicamente microcítica e hipocrômica, indicando que os glóbulos vermelhos são de menor volume e com menos hemoglobina (18).

A fisiopatologia da anemia na gravidez envolve várias adaptações e mecanismos. Durante a gestação, o volume plasmático da mulher aumenta aproximadamente 50%, enquanto o número de glóbulos vermelhos aumenta apenas cerca de 25%, o que determina uma redução na concentração de glóbulos vermelhos e de hemoglobina; estas modificações explicam a anemia fisiológica da gravidez, a qual pode exacerbar uma anemia já existente. A anemia ferropriva ocorre quando as reservas de ferro são insuficientes para assegurar o aumento da eritropoiese, para produção de um maior número de glóbulos vermelhos (e hemoglobina), necessária para uma gestação normal (19).

Além da deficiência em ferro, a deficiência em ácido fólico e vitamina B12, podem também ocorrer durante a gravidez, determinando anemia. Estes dois nutrientes eritropoiéticos são fundamentais para a síntese de DNA e, portanto, para uma

hematopoiese normal. A deficiência em qualquer um destes nutrientes leva ao desenvolvimento de anemia, do tipo macrocítico, caracterizada pela presença de glóbulos vermelhos de dimensões superiores ao normal (20).

A anemia da gravidez tem uma elevada prevalência, afetando aproximadamente 41,8% das mulheres grávidas, em todo o mundo. A prevalência é maior em países em desenvolvimento, devido a diferentes fatores, como nutrição inadequada, infecções parasitárias e acesso limitado a cuidados de saúde. Pelo contrário, nos países desenvolvidos, a prevalência é significativamente menor, refletindo melhores condições nutricionais e acesso mais fácil a suplementos e cuidados médicos (21).

Há estudos que mostram que a anemia na gravidez está associada a um maior risco de desfechos adversos, tanto para a mãe como para o feto. Mulheres com anemia grave têm um risco aumentado de complicações obstétricas, incluindo parto prematuro, baixo peso ao nascimento, mortalidade materna e infantil. A anemia também pode afetar negativamente o desenvolvimento neurocognitivo do feto, levando a deficiências a longo prazo (22).

O diagnóstico de anemia na gravidez envolve uma abordagem laboratorial abrangente, para determinar a causa subjacente à anemia e a sua gravidade. Os testes laboratoriais incluem hemograma completo, contagem de reticulócitos e, de acordo com as características morfológicas da anemia, da história clínica e familiar da gestante, pode ainda incluir o estudo do metabolismo do ferro (ferro sérico, transferrina, ferritina, saturação da transferrina), doseamento de ácido fólico e vitamina B12, e eletroforese de hemoglobina, entre outros. A ferritina sérica é um marcador particularmente útil para avaliar as reservas de ferro do organismo, sendo os níveis baixos indicadores de depleção de ferro (18).

O tratamento da anemia na gravidez depende de sua etiologia e gravidade (Tabela 2) (6). Para a anemia ferropriva, a suplementação de ferro é a abordagem principal, geralmente com preparações orais, como o sulfato ferroso, ou, em casos de má absorção ou intolerância, com ferro intravenoso (20). Anemias decorrentes de deficiência de ácido fólico ou vitamina B12 são tratadas com folatos e hidroxycobalamina, respetivamente. Já as anemias hereditárias, como talassemias e anemia falciforme, requerem acompanhamento especializado em consultas pré-natais de alto risco, para minimizar complicações. As alterações fisiológicas da gravidez frequentemente agravam essas condições, destacando a importância de uma monitorização (17).

Tabela 2: Classificação da anemia na gravidez

Classificação	Nível de Hemoglobina (g/dL)
Normal	>11
Anemia Leve	10-10,9
Anemia Moderada	7-9,9
Anemia Grave	<7

A educação e o aconselhamento das gestantes sobre a importância de uma nutrição adequada e da adesão à suplementação são componentes fundamentais para a prevenção ou agravamento da anemia. Estratégias de saúde pública, como a fortificação de alimentos com ferro e ácido fólico, também têm mostrado ser eficazes na redução da prevalência de anemia em populações vulneráveis (19).

A anemia na gravidez tem impactos profundos tanto na saúde materna quanto na fetal. Para a mãe, a anemia pode resultar em fadiga extrema, diminuição da capacidade física e maior suscetibilidade a infecções. Complicações obstétricas, como a pré-eclâmpsia e a hemorragia pós-parto, também são mais comuns em mulheres anêmicas (23).

Para o feto, a anemia materna pode levar a um crescimento intrauterino restrito, prematuridade e baixo peso ao nascimento. A insuficiência de oxigênio durante o desenvolvimento fetal pode ter efeitos adversos no desenvolvimento neurológico e cognitivo, com efeitos a longo prazo, podendo afetar o desempenho escolar e o desenvolvimento socio emocional na infância (22).

A anemia na gravidez é uma patologia complexa, com múltiplas etiologias e que pode associar diversas complicações para a saúde materna e fetal. O diagnóstico precoce de anemia e o seu tratamento eficaz são fundamentais, para minimizar os riscos e complicações associadas, garantindo desfechos positivos para a mãe e para o recém-nascido. Para além do diagnóstico precoce de anemia, suplementação nutricional adequada, monitorização laboratorial, além da educação em saúde, da gestante, informando-a sobre a importância da alimentação rica em nutrientes essenciais, os fatores de risco associado à anemia, os sinais e sintomas precoces de anemia e a importância de acompanhamento médico regular. Desta forma é possível reduzir significativamente a prevalência e as complicações associadas à anemia na gravidez.

4 Etiologia e fatores de risco da anemia durante a gestação

A anemia na gravidez, especialmente a anemia ferropriva, é uma condição amplamente prevalente que, como se referiu, pode ter implicações sérias para a mãe e para o feto. Conhecer a etiologia da anemia e os fatores de risco associados é importante para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento.

A anemia ferropriva é a forma mais comum de anemia durante a gravidez, uma vez que, durante a gestação as necessidades em ferro aumentam significativamente para assegurar o desenvolvimento fetal adequado. Quando a ingestão dietética de ferro não é suficiente para assegurar essa demanda aumentada, as reservas de ferro são mobilizadas e podem esgotar-se, instalando-se a anemia, por deficiência em ferro (24).

Mulheres que foram submetidas a cirurgia bariátrica, estão em risco aumentado de desenvolver anemia ferropriva durante a gravidez. Essas cirurgias podem afetar a absorção de nutrientes, incluindo o ferro, exacerbando a deficiência nutricional durante a gestação. É essencial que essas mulheres recebam aconselhamento nutricional adequado e, se necessário, suplementação de ferro para prevenir a anemia (25).

Diversos fatores de risco (Tabela 3) (26), estão associados ao desenvolvimento de anemia na gravidez. Um dos principais fatores é a ingestão insuficiente de ferro na dieta. Mulheres que seguem dietas vegetarianas ou veganas, ou que têm acesso limitado a alimentos ricos em ferro, são particularmente vulneráveis. Além disso, condições que aumentam a perda de sangue, como menstruações intensas antes da gravidez ou hemorragias gastrointestinais, também podem predispor as mulheres à anemia (26).

Tabela 3: Fatores de risco para anemia durante a gestação

Fator de Risco	Prevalência Estimada (%)
Dieta pobre em ferro	30%
Gestação múltipla	15%
Intervalo curto entre gestações	25%
Perdas sanguíneas	10%
Baixa adesão à suplementação	40%

As gravidezes múltiplas, aumentam ainda mais a demanda de ferro e, portanto, a suscetibilidade para o desenvolvimento de anemia ferripriva. De igual modo, intervalos de tempo reduzidos entre gestações elevam o risco de ocorrência dessa condição. Nas gestantes com doenças inflamatórias crônicas, em que a absorção de ferro, bem como a mobilização de ferro das reservas para uma eritropoiese adequada, está comprometida, e, eventualmente, também a absorção de outros nutrientes, pode aumentar o risco de desenvolvimento de anemia(27).

A anemia durante a gravidez está associada a um risco aumentado de complicações obstétricas, incluindo parto prematuro, pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto e descolamento prematuro da placenta. As gestantes com anemia podem apresentar fadiga extrema, astenia e maior suscetibilidade a infecções, comprometendo sua qualidade de vida durante a gestação, o que pode ter impacto significativo na saúde física, mental e emocional da gestante (28).

Para o feto, como se referiu, a anemia materna pode resultar em restrição de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascimento e parto prematuro. A anemia por deficiência de ferro durante o desenvolvimento fetal pode ter impacto no desenvolvimento neurocognitivo, e a longo prazo afetar o desempenho escolar e o desenvolvimento socioemocional do indivíduo (27).

5 Fisiopatologia da anemia na gravidez

A fisiopatologia da anemia na gravidez envolve diferentes adaptações biológicas e mecanismos que resultam num aumento da capacidade de transportar oxigénio pelos glóbulos vermelhos, em maior número no sangue. Na anemia fisiológica da gravidez há um crescimento no número de glóbulos vermelhos para atender às necessidades fisiológicas, tanto da gestante quanto do feto. Contudo, um aumento ainda maior no volume plasmático leva a uma diminuição relativa na concentração de glóbulos vermelhos no sangue. A seguir, são explorados os mecanismos fisiopatológicos associados ao desenvolvimento de anemia na gravidez, destacando a importância de uma nutrição adequada e a identificação dos fatores de risco.

Durante a gravidez, o volume sanguíneo da mulher aumenta significativamente, podendo chegar a um aumento de até 50%. Este aumento é essencial para garantir um fluxo sanguíneo adequado para o útero e placenta, bem como para acomodar as necessidades metabólicas do feto. Como esse aumento do volume plasmático é frequentemente maior do que o aumento observado no número de glóbulos vermelhos, observa-se uma redução na concentração de glóbulos vermelhos e de hemoglobina, para valores inferiores aos de referência; esta pseudoanemia é designada por anemia fisiológica da gravidez (29).

A deficiência de ferro é a causa mais comum de anemia na gravidez e ocorre quando a ingestão ou absorção de ferro é insuficiente para atender às necessidades aumentadas do organismo e as reservas de ferro estão esgotadas. O ferro é um dos componentes da molécula de hemoglobina, responsável pelo transporte de oxigénio, pelo que, quando as reservas de ferro se esgotam, será insuficiente para assegurar um processo eritropoiético adequado às maiores necessidades da gestação, desenvolvendo-se uma anemia ferropriva (30).

É reconhecido que a suplementação de ferro pode prevenir e tratar eficazmente a anemia ferropriva na gravidez. No entanto, a adesão à suplementação pode ser prejudicada por efeitos secundários adversos a nível gastrointestinal e pela falta de conhecimentos sobre a importância do tratamento (31).

Além do ferro, a deficiência de ácido fólico e vitamina B12 também pode causar anemia durante a gravidez. O ácido fólico é necessário para a síntese de DNA e a divisão celular, processos críticos durante a rápida divisão celular do feto e da placenta. A deficiência de ácido fólico pode resultar em anemia megaloblástica, caracterizada por glóbulos vermelhos anormalmente grandes e disfuncionais (32).

A vitamina B12 é essencial para a maturação adequada dos glóbulos vermelhos e para o funcionamento normal do sistema nervoso. A deficiência de vitamina B12 pode

levar a uma anemia perniciosa, que é rara, mas grave, e pode ter consequências significativas tanto para a mãe quanto para o feto. Mulheres que seguem dietas vegetarianas ou veganas, ou que têm absorção comprometida de vitamina B12, estão em risco aumentado de desenvolver essa condição (33).

Diversos fatores de risco contribuem para o desenvolvimento de anemia na gravidez. Estes incluem fatores nutricionais, socioeconômicos, e de saúde geral, que se refere às condições de saúde anteriores da gestante e ao estado geral de bem-estar, que podem aumentar o risco e a gravidade da anemia. Mulheres que não consomem quantidades adequadas de alimentos ricos em ferro, como carnes vermelhas, vegetais de folhas verde-escuras e leguminosas, estão em risco aumentado. Além disso, condições que afetam a absorção de nutrientes, como doenças inflamatórias intestinais e cirurgias bariátricas, também podem predispor as mulheres à anemia (34).

A baixa condição socioeconômica é outro fator de risco significativo (Tabela 4) (29). Mulheres com dificuldades econômicas podem ter acesso limitado a alimentos mais nutritivos e suplementos, aumentando o risco de deficiências nutricionais. Além disso, a falta de acesso a cuidados pré-natais adequados pode impedir o diagnóstico e tratamento precoces da anemia (35).

Tabela 4: Prevalência da anemia na gravidez por região

Região Geográfica	Prevalência (%)
América Latina	40%
África Subsaariana	55%
Sudeste Asiático	50%
Europa Ocidental	20%
América do Norte	10%

A anemia na gravidez está associada a uma série de desfechos adversos tanto para a mãe quanto para o feto. Mulheres anêmicas têm um risco aumentado de complicações obstétricas (incluindo parto prematuro), a insuficiência cardíaca, hemorragia pós-parto, pré-disposição para a infecção, atraso na recuperação pós-cesariana, risco de embolia, e mortalidade materna e perinatal. A anemia severa pode comprometer a capacidade de trabalho e a qualidade de vida da mulher, aumentando a fadiga, a fraqueza e a suscetibilidade a infecções (31).

Para o feto, a anemia materna pode resultar em restrição de crescimento intrauterino e desenvolvimento neurocognitivo prejudicado. A deficiência de ferro durante

o desenvolvimento fetal pode ter efeitos duradouros, afetando o desempenho escolar e o desenvolvimento socioemocional na infância. Estudos têm mostrado que crianças nascidas de mães anêmicas têm maior risco de desenvolver anemia na infância, perpetuando um ciclo de deficiências nutricionais (36).

A fisiopatologia da anemia na gravidez envolve adaptações biológicas complexas para sustentar o crescimento fetal e a saúde materna. A deficiência de ferro é a causa mais comum, mas deficiências de ácido fólico e vitamina B12 também são significativas. Identificar e abordar os fatores de risco é fundamental para a prevenção e tratamento eficazes da anemia na gravidez. Através de uma combinação de suplementação nutricional, educação e cuidados pré-natais adequados, é possível reduzir a prevalência de anemia e melhorar os desfechos para mães e bebês.

6 Prevalência e impacto na saúde materna e fetal

A anemia na gravidez, é uma condição amplamente prevalente que apresenta riscos significativos para a saúde materna e fetal. Compreender a prevalência e o impacto dessa condição é fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento.

A prevalência da anemia na gravidez varia significativamente entre diferentes regiões geográficas e populações. Em muitos países subdesenvolvidos, a anemia na gravidez é um problema de saúde pública comum, afetando até metade das gestantes. Pelo contrário, em países desenvolvidos, a prevalência é geralmente menor, refletindo melhores condições nutricionais e acesso mais fácil a cuidados de saúde (37).

A prevalência global de anemia entre mulheres grávidas é de aproximadamente 41,8%, com variações consideráveis dependendo do contexto socioeconômico e dos sistemas de saúde. No Brasil, a prevalência de anemia ferropriva entre gestantes é alarmante, com estimativas que variam de 25% a 50%, dependendo da região e da população estudada (38).

7 Diagnóstico da anemia na gravidez

O diagnóstico precoce da anemia na gravidez é fundamental para prevenir complicações graves e assegurar a saúde da mãe e do feto. A sua detecção atempada permite intervenções adequadas, melhorando significativamente o prognóstico materno e fetal.

O diagnóstico precoce da anemia na gravidez é essencial para prevenir complicações severas, incluindo parto prematuro, baixo peso ao nascer e mortalidade materna e infantil. A detecção precoce permite que os profissionais de saúde intervenham rapidamente com suplementação nutricional e outras terapias necessárias. Estudos indicam que a triagem regular durante as consultas pré-natais pode reduzir significativamente a incidência e a severidade da anemia na gravidez (43).

O diagnóstico de anemia na gravidez é baseado em exames laboratoriais que avaliam os níveis de hemoglobina, hematócrito, ferritina sérica, e outros indicadores de reservas de ferro. A ferritina sérica é particularmente útil para diagnosticar a deficiência de ferro, enquanto a dosagem de ácido fólico e vitamina B12 pode ajudar a identificar outras causas de anemia. A triagem regular para anemia durante a gravidez é essencial para identificar e tratar precocemente qualquer deficiência nutricional (30).

A avaliação periódica da anemia durante as consultas pré-natais é indispensável para a identificação precoce e o manejo adequado de carências nutricionais. Em muitos casos, a suplementação de ferro é iniciada profilaticamente para prevenir a anemia, especialmente em populações de alto risco (38).

O diagnóstico de anemia ferropriva na gravidez é baseado em exames laboratoriais que medem os níveis de hemoglobina, hematócrito e ferritina sérica. A ferritina sérica é um indicador importante das reservas de ferro no corpo, e níveis baixos sugerem depleção de ferro. Além disso, a avaliação da saturação de transferrina e dos níveis de ferro sérico pode ajudar a confirmar o diagnóstico (26).

Os estudos laboratoriais para diagnóstico de anemia na gravidez incluem o hemograma – número de GV/L, concentração de hemoglobina, hematócrito, volume globular médio (VGM, volume médio dos glóbulos vermelhos), hemoglobina globular média (HGM, quantidade média de hemoglobina por glóbulo vermelho) concentração de hemoglobina globular média (CHGM, concentração média de hemoglobina dos glóbulos vermelhos), observação e estudo citológico e morfológico das células sanguíneas em esfregaço de sangue periférico; contagem total e diferencial de leucócitos e número de plaquetas/L, coeficiente de variação nas dimensões dos glóbulos vermelhos (RDW, red cell distribution width, indicador de anisocitose, quando elevado). Avaliação do metabolismo do ferro, incluindo o doseamento de ferro sérico

(valor de ferro ligado à transferrina), transferrina (proteína transportadora do ferro), saturação de transferrina e ferritina (marcador das reservas de ferro) (Tabela 5) (30).

Tabela 5. Parâmetros usados para avaliar o metabolismo do ferro.

Parâmetro	Valores de Referência
Ferro Sérico	10 a 25 $\mu\text{mol/L}$ (50 a 150 $\mu\text{g/dL}$)
Transferrina	2,0 a 3,6 g/L
Saturação da Transferrina	15% a 45%
Ferritina	15 a 150 ng/mL

O estudo do hemograma completo, nomeadamente o estudo dos índices hematimétricos (Tabela 6) (30), é fundamental para o diagnóstico e classificação morfológica da anemia observada na gravidez, pois indicam a causa ou causas mais prováveis da anemia, orientando para a identificação da causa da anemia e, identificada a causa, para o tratamento mais adequado. Para além destes índices hematimétricos, é de extrema importância o estudo do esfregaço sanguíneo para observação da morfologia dos glóbulos vermelhos, e pesquisa das alterações morfológicas características da anemia em estudo.

Na anemia por deficiência em ferro, os valores de VGM, CHGM e HGM (Tabela 6) são baixos e no esfregaço de sangue observam-se glóbulos vermelhos microcíticos e hipocrómicos (Figura 1). Já no caso de anemia por deficiência em folatos ou em vitamina B12, o VGM é elevado e a HGM e CHGM (Tabela 6) apresentam valores normais; no esfregaço de sangue observam-se glóbulos vermelhos macrocíticos normocrómicos (Figura 2).

Tabela 6. Valores de referência dos índices hematimétricos e alterações observadas nas anemias

Índice hematimétrico	Valores de referência	Anemia ferropriva	Anemia megaloblástica
VGM	80 a 100 fL	Baixo	Alto
HGM	27 a 33 pg	Baixo	Alto
CHGM	32% a 36%	Baixo	Normal ou levemente elevado
RDW	11,5% a 14,5%	Elevado	Elevado

CHGM – Concentração da Hemoglobina Globular Média; HGM – Hemoglobina Globular Média; RDW - *Red Cell Distribution Width*; VGM – Volume Globular Médio.

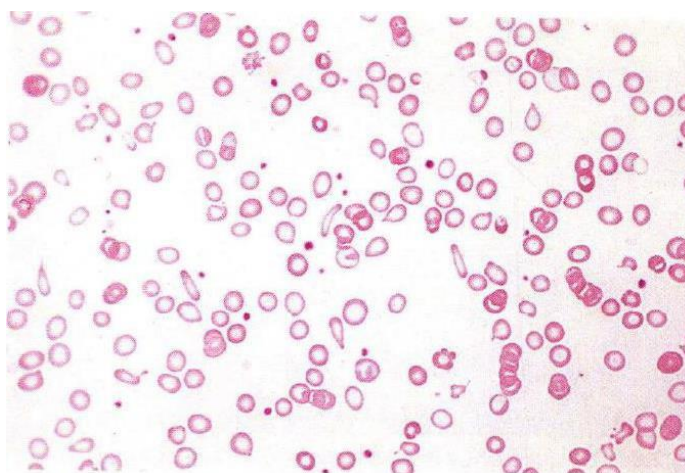


Figura 1. Anemia por deficiência em ferro. Glóbulos vermelhos hipocrômicos e microcíticos. Presença de algumas células em forma de “lápiz”, dacriócitos e células em alvo. Adaptado de *Essential Haematology*”, AV Hoffbrand, David P. Steensma, Editora Blackwell Science.

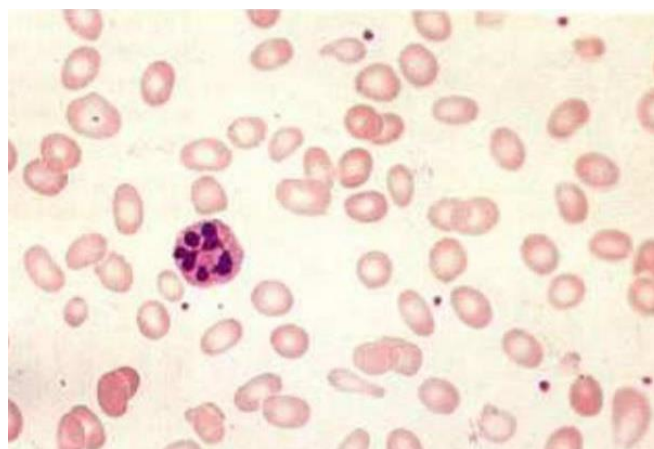


Figura 2. Anemia megaloblástica. Glóbulos vermelhos macrocíticos e normocrômicos. Presença de neutrófilo hipersegmentado. Adaptado de *Essential Haematology*”, AV Hoffbrand, David P. Steensma, Editora Blackwell Science.

Para a anemia falciforme, a eletroforese de hemoglobina (Figuras 4 e 5) (56), é o teste diagnóstico padrão. Este exame permite identificar a presença de hemoglobina S, característica da doença falciforme. A triagem para anemia falciforme é particularmente importante em populações onde a prevalência da doença é alta, permitindo a intervenção precoce e o tratamento adequado das complicações associadas (16).

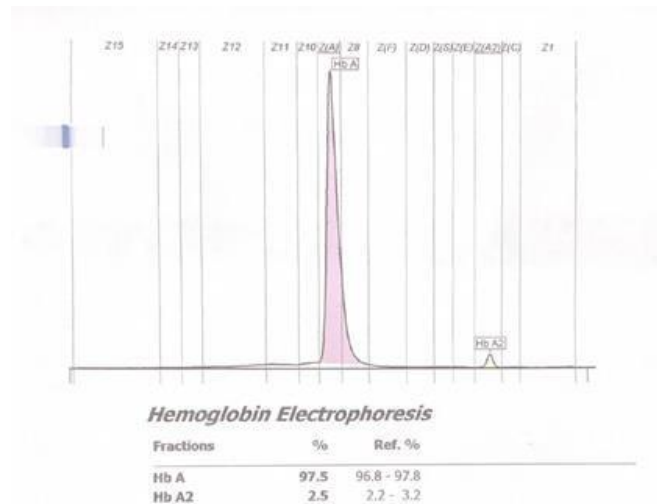


Figura 3. Eletroforese normal de hemoglobina em um adulto por eletroforese capilar (56).

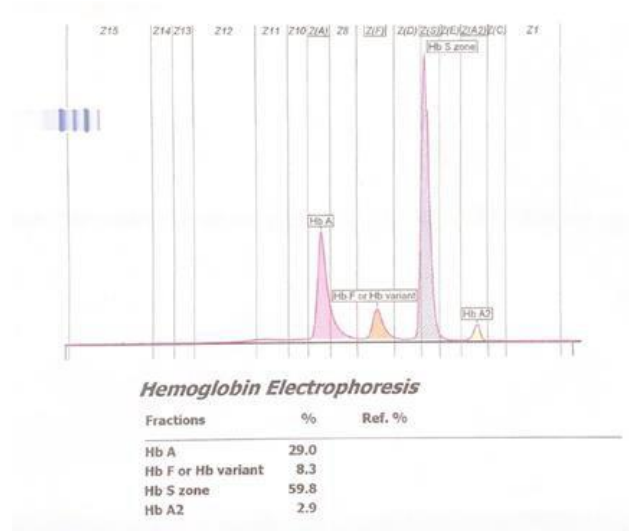


Figura 4. Eletroforese capilar de hemoglobina anormal mostrando anemia falciforme com um pico significativo visto na zona HbS (56).



Figura 5. Anemia falciforme. Glóbulos vermelhos normocíticos e normocrômicos. Presença de células em formato de foice e em alvo. Adaptado de *Essential Haematology*”, AV Hoffbrand, David P. Steensma, Editora Blackwell Science.

O despiste de anemia deve ser uma parte integral do cuidado pré-natal. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o despiste para anemia em todas as gestantes durante o primeiro trimestre e novamente no terceiro trimestre da gravidez. A triagem regular é especialmente importante para identificar casos de anemia ligeira a moderada que podem não ser clinicamente evidentes, mas ainda assim representam um risco significativo para a saúde materna e fetal (16).

A falta de triagem adequada pode ser exacerbada por fatores socioeconômicos, como é o caso de mulheres de baixos recursos socioeconômicos, apresentando maior risco de não serem devidamente monitorizadas. As estratégias para melhorar a triagem incluem educação dos profissionais de saúde e a implementação de protocolos de triagem mais rigorosos (20).

O diagnóstico precoce e a triagem regular da anemia na gravidez são essenciais para prevenir complicações graves e melhorar o prognóstico materno e fetal. A identificação oportuna da anemia permite intervenções adequadas, como suplementação nutricional e outras terapias necessárias. A educação nutricional, a suplementação profilática e o acompanhamento regular são estratégias fundamentais para a prevenção e o tratamento eficaz da anemia na gravidez.

Uma vez diagnosticada a anemia, um tratamento eficaz é essencial para prevenir complicações. A triagem regular para anemia durante as consultas pré-natais é essencial para identificar e tratar precocemente qualquer deficiência nutricional. Em muitos casos, a suplementação de ferro é iniciada profilaticamente para prevenir a anemia, especialmente em populações de alto risco (38). O tratamento pode abranger não apenas a suplementação de ferro, mas também o aumento da ingestão de ácido fólico e vitamina B12, essenciais para a formação de glóbulos vermelhos saudáveis. Também é crucial acompanhar regularmente os níveis de hemoglobina e ferritina

durante a gravidez, certificando-se de que o tratamento está produzindo resultados e prevenindo problemas como parto antecipado, baixo peso ao nascer e cansaço materno.

8 Prevenção e tratamento da anemia na gravidez

A prevenção e o tratamento da anemia na gravidez são aspectos fundamentais para assegurar a saúde materna e fetal e prevenir outras complicações decorrentes da anemia.

A prevenção da anemia na gravidez começa com a educação nutricional e a promoção de uma dieta balanceada rica em ferro. Alimentos como carnes vermelhas, aves, peixes, leguminosas, vegetais de folhas verde-escuras e cereais fortificados são boas fontes de ferro. A absorção de ferro pode ser melhorada consumindo alimentos ricos em vitamina C junto com fontes de ferro, enquanto a ingestão de inibidores de absorção de ferro, como café e chá, deve ser minimizada (27).

A prevenção da anemia na gravidez envolve a promoção de uma dieta balanceada rica em ferro, ácido fólico e vitamina B12, além da suplementação quando necessário. A educação nutricional é fundamental para garantir que as mulheres entendam a importância de uma dieta adequada e a adesão à suplementação. A suplementação de ferro é recomendada para todas as gestantes, independentemente dos níveis de hemoglobina, devido à alta prevalência de anemia ferropriva (29).

A OMS, no seu último relatório, em 2011, sobre a prevalência global de anemia, recomenda a suplementação diária de ferro, de 30–60 mg, para todas as grávidas e para as mulheres que pretendem engravidar, para diminuir o risco de desenvolvimento de anemia por deficiência em ferro, bem como as complicações a ela associadas, com impacto negativo para a mãe e para a criança.

A prevenção da anemia na gravidez é uma abordagem multifacetada que inclui educação nutricional, suplementação profilática e monitoramento regular. A educação nutricional é fundamental para garantir que as mulheres entendam a importância de uma dieta balanceada rica em nutrientes essenciais (44).

A suplementação profilática de ferro é recomendada para todas as gestantes, independentemente dos níveis de hemoglobina, especialmente em áreas com alta prevalência de anemia. A suplementação de ácido fólico é igualmente importante, não apenas para prevenir a anemia, mas também para reduzir o risco de defeitos do tubo neural no feto. Além disso, estratégias de saúde pública, como a fortificação de alimentos com ferro e ácido fólico, têm mostrado ser eficazes na redução da prevalência de anemia em populações vulneráveis (43).

Além da suplementação de ferro, é fundamental considerar outras formas de intervenção para o manejo da anemia na gravidez. A suplementação de ácido fólico, por

exemplo, é essencial para prevenir anemias megaloblásticas, que podem surgir devido à deficiência dessa vitamina. O ácido fólico desempenha um papel fundamental na síntese de DNA e na proliferação celular, processos críticos durante a gestação. Suplementos combinados que contenham ferro e ácido fólico são frequentemente recomendados para maximizar os benefícios e prevenir múltiplas deficiências nutricionais. Além disso, o uso de preparações intravenosas de ferro pode ser necessário em casos de má absorção ou intolerância aos suplementos orais, proporcionando uma alternativa eficaz para mulheres que não toleram bem as formas orais de ferro (43).

A suplementação ácido fólico e de vitamina B12 também é uma consideração importante no tratamento da anemia durante a gravidez, são fundamentais para prevenir anemias específicas, megaloblástica e perniciosa respectivamente, especialmente em gestantes que seguem dietas vegetarianas ou veganas, ou em casos de má absorção desta vitamina. A vitamina B12 é essencial para a formação adequada dos glóbulos vermelhos e para a manutenção do sistema nervoso central. A deficiência de vitamina B12 pode levar a anemias megaloblásticas e a complicações neurológicas, tanto para a mãe quanto para o feto. A OMS recomenda a suplementação de ácido fólico, com dose diária de 0,4 mg para todas as gestantes, começando preferencialmente antes da concepção e continuando até o final do primeiro trimestre, Já em relação a vitamina B12, a dose geralmente varia entre 2,6 a 4 µg/dia. (43).

Mulheres com risco aumentado de deficiência de ferro, como aquelas com histórico de anemia, múltiplas gravidezes ou após cirurgia bariátrica, devem ser aconselhadas a iniciar a suplementação de ferro antes de engravidar ou no início da gestação. A triagem regular para anemia durante a gravidez é fundamental para identificar e tratar precocemente qualquer deficiência, prevenindo complicações (28).

O tratamento da anemia na gravidez depende da causa subjacente e da gravidade da condição. A suplementação oral de ferro é a primeira linha de tratamento para a anemia ferropriva. Preparações orais de ferro, como sulfato ferroso, são comumente utilizadas devido à sua eficácia e custo relativamente baixo. No entanto, a adesão à suplementação pode ser limitada por efeitos colaterais gastrointestinais, como obstipação e náusea (39).

A suplementação de ferro é a primeira linha de tratamento para a anemia ferropriva. Preparações orais de ferro, como sulfato ferroso, são amplamente utilizadas devido à sua eficácia e baixo custo. No entanto, a adesão à suplementação pode ser um desafio devido aos efeitos colaterais gastrointestinais, como náusea e obstipação (18).

Em casos de anemia grave ou quando a suplementação oral não é tolerada, a administração intravenosa de ferro pode ser necessária. Essa abordagem permite a correção rápida da deficiência de ferro e melhora significativamente os níveis de

hemoglobina. A suplementação de ácido fólico e vitamina B12 também pode ser necessária para tratar anemias megaloblásticas, que são menos comuns, mas igualmente importantes durante a gravidez (30).

A prevenção da anemia na gravidez também envolve a promoção de uma dieta balanceada rica em nutrientes essenciais. Alimentos como carnes vermelhas, vegetais de folhas verde-escuras, leguminosas e cereais fortificados são boas fontes de ferro. A absorção de ferro pode ser melhorada pelo consumo concomitante de alimentos ricos em vitamina C, enquanto a ingestão de inibidores de absorção de ferro, como café e chá, deve ser minimizada (37).

A educação nutricional é fundamental para garantir que as mulheres entendam a importância de uma dieta adequada e a adesão à suplementação. Estratégias de saúde pública, como a fortificação de alimentos com ferro e ácido fólico, têm mostrado ser eficazes na redução da prevalência de anemia em populações vulneráveis (41).

O diagnóstico precoce da anemia na gravidez é fundamental para prevenir complicações graves. A detecção oportuna permite a implementação de intervenções eficazes, como a suplementação de ferro, que podem melhorar significativamente os desfechos maternos e fetais (45). A triagem para anemia deve ser realizada durante as consultas pré-natais, com exames laboratoriais que incluem hemograma completo, dosagem de ferritina sérica, e outros indicadores de reservas de ferro (46).

O manejo da anemia ferropriva na gravidez envolve a suplementação de ferro, que pode ser administrada por via oral ou intravenosa, dependendo da gravidade da deficiência e da tolerância da paciente. A suplementação oral de ferro é geralmente a primeira linha de tratamento, mas pode ser limitada por efeitos colaterais gastrointestinais, como obstipação e náusea. Em casos de anemia grave ou intolerância à suplementação oral, a administração intravenosa de ferro pode ser necessária para corrigir rapidamente a deficiência (25).

A suplementação de ferro é a intervenção mais comum para prevenir e tratar a anemia ferropriva durante a gravidez. O sulfato ferroso, geralmente recomendado na dose de 200 a 300 mg por dia, é amplamente utilizado devido à sua eficácia e baixo custo. Estudos demonstram que a suplementação com sulfato ferroso pode aumentar significativamente os níveis de hemoglobina e reduzir a prevalência de anemia entre gestantes (44). No entanto, a adesão ao tratamento pode ser um desafio, pois o sulfato

ferroso pode causar efeitos colaterais, como náusea, obstipação e desconforto abdominal (47).

A baixa adesão ao uso de suplementos de ferro é um problema comum que pode comprometer a eficácia das intervenções. Diversos fatores contribuem para a baixa adesão, incluindo efeitos colaterais gastrointestinais, falta de conhecimento sobre a importância da suplementação e barreiras socioeconômicas (48). Para melhorar a adesão, é essencial fornecer educação adequada às gestantes sobre os benefícios da suplementação de ferro e como gerenciar os efeitos colaterais. Além disso, a suplementação pode ser ajustada para formas de ferro mais toleráveis ou a administração intravenosa em casos de intolerância severa (49).

Além da suplementação de ferro, intervenções dietéticas desempenham um papel importante na prevenção e tratamento da anemia ferropriva na gravidez. Uma dieta rica em alimentos com alto teor de ferro, como carnes vermelhas, aves, peixes, legumes, vegetais de folhas verde-escuras e cereais fortificados, pode ajudar a aumentar as reservas de ferro. A absorção de ferro pode ser melhorada com o consumo de alimentos ricos em vitamina C, como frutas cítricas, tomates e pimentões (50).

Recentemente, a lactoferrina, uma proteína encontrada no leite, tem sido estudada como uma alternativa para a prevenção e tratamento da anemia e inflamação em mulheres grávidas. A lactoferrina tem propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, além de melhorar a absorção de ferro. Estudos sugerem que a suplementação com lactoferrina pode ser eficaz na redução da anemia e na melhoria da saúde geral das gestantes (51).

A educação nutricional desempenha um papel crucial nas estratégias de prevenção e manejo da anemia durante a gestação.. As gestantes devem ser informadas sobre a importância de uma dieta equilibrada e rica em ferro, bem como sobre as fontes alimentares de ferro e como maximizar sua absorção. Programas de educação nutricional devem ser integrados aos cuidados pré-natais para garantir que todas as mulheres grávidas recebam orientação adequada (44).

O tratamento da anemia na gravidez deve envolver uma abordagem multidisciplinar, incluindo médicos, nutricionistas e educadores de saúde. Essa abordagem integrada assegura que as gestantes recebam cuidados abrangentes que abordem todos os aspectos da prevenção e tratamento da anemia. Os médicos podem diagnosticar e prescrever suplementos de ferro, enquanto os nutricionistas podem fornecer aconselhamento dietético e os educadores de saúde podem promover a adesão ao tratamento (52).

A fortificação de alimentos com ferro e ácido fólico é outra estratégia eficaz para prevenir a anemia na gravidez. Em muitos países, alimentos básicos como farinha e arroz são fortificados para garantir que a população em geral, incluindo mulheres grávidas, receba quantidades adequadas desses nutrientes essenciais. A fortificação de alimentos é

uma medida de saúde pública eficaz que pode alcançar grandes populações e reduzir significativamente a prevalência de anemia (45). Estas estratégias de saúde pública, com fortificação de alimentos com ferro e ácido fólico, têm mostrado ser eficazes na redução da prevalência de anemia em populações vulneráveis (41).

Embora existam várias estratégias eficazes para prevenir e tratar a anemia na gravidez, ainda há desafios a serem superados. A baixa adesão à suplementação de ferro, a falta de acesso a cuidados pré-natais de qualidade e as barreiras socioeconômicas são obstáculos significativos. No entanto, essas barreiras também representam oportunidades para melhorar os programas de saúde materna através da educação, aumento do acesso aos cuidados de saúde e fortalecimento das políticas de saúde pública (47).

A prevenção e o tratamento da anemia na gravidez são essenciais para garantir a saúde materna e fetal (Tabela 7) (4). A suplementação de ferro, intervenções dietéticas, e o diagnóstico precoce são estratégias eficazes que devem ser integradas aos cuidados pré-natais. A educação nutricional e a fortificação de alimentos são medidas adicionais que podem ajudar a reduzir a prevalência de anemia entre gestantes. Uma abordagem multidisciplinar e o acompanhamento da gestante são fundamentais para o sucesso dessas estratégias. Ao abordar os desafios existentes e aproveitar as oportunidades para melhorar os programas de saúde materna, é possível melhorar significativamente os desfechos de saúde para mães e bebês.

Tabela 7: Estratégias de prevenção e tratamento da anemia na gravidez

Estratégia	Eficácia (%)
Suplementação com Ferro Oral	70%
Dietas Enriquecidas com Ferro	50%
Administração de Ferro Intravenoso	85%
Educação em Saúde	60%
Suplementação com Ácido Fólico	45%

Recentemente, a lactoferrina, uma glicoproteína encontrada no leite, tem sido utilizada na prevenção e tratamento da anemia durante a gravidez, principalmente em casos de anemia por deficiência em ferro e anemia inflamatória. A capacidade de controlar a homeostase do ferro e reduzir a inflamação são os principais fatores que contribuem para sua eficácia. A lactoferrina, ao contrário do sulfato ferroso, não tem tantos efeitos colaterais gastrointestinais, o que a torna mais segura para gestantes. A lactoferrina funciona impedindo a produção de hepcidina, uma proteína que controla o metabolismo do ferro, e

diminuindo os níveis de citocinas inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6). Ao permitir que o ferro seja liberado a partir de células como os macrófagos, isso ajuda a aumentar a disponibilidade de ferro no sangue. Além disso, ela estimula a produção de hemoglobina e aumenta a concentração de ferro sérico, o que melhora o transporte de oxigênio e a formação de glóbulos vermelhos. Sua dose recomendada é de 100 mg, sendo três vezes ao dia, a depender da gravidade (57).

9 Intervenções de saúde pública e programas de educação para prevenção da anemia na gravidez

A anemia na gravidez é um problema de saúde pública significativo que afeta milhões de mulheres em todo o mundo. Para complementar a fundamentação teórica apresentada, é essencial explorar as intervenções de saúde pública e os programas de educação voltados para a prevenção e tratamento desta patologia, de particular importância para as gestantes. Este tópico aborda estratégias de saúde pública, programas de educação nutricional e a importância da colaboração entre diferentes setores para reduzir a prevalência da anemia na gravidez.

As estratégias de saúde pública desempenham um papel fundamental na prevenção da anemia na gravidez, como é o caso, já referido, da fortificação de alimentos com micronutrientes essenciais, como o ferro e ácido fólico. Em muitos países, alimentos básicos como farinha e arroz são fortificados para garantir que a população receba quantidades adequadas desses nutrientes (45). Esta medida tem-se mostrado eficaz para reduzir a prevalência de anemia em populações vulneráveis, especialmente em áreas com alta incidência de desnutrição (50).

Os programas de suplementação são outra intervenção de saúde pública importante. A suplementação de ferro e ácido fólico é recomendada para todas as gestantes, independentemente dos níveis de hemoglobina, especialmente em regiões com alta prevalência de anemia (44). Estudos demonstram que a suplementação regular pode aumentar significativamente os níveis de hemoglobina e reduzir a incidência de anemia ferropriva (4). No entanto, a adesão à suplementação pode ser um desafio devido a efeitos colaterais e barreiras socioeconômicas (47).

Para melhorar a adesão, é fundamental que os programas de suplementação sejam acompanhados por um profissional de saúde, que esclareça as grávidas sobre a importância da suplementação e como minimizar esses efeitos. Além disso, é essencial garantir que os suplementos sejam acessíveis e distribuídos de maneira eficiente (45).

A educação nutricional é uma ferramenta poderosa para a prevenção da anemia na gravidez. Programas de educação nutricional devem ser integrados nos cuidados pré-natais para garantir que todas as gestantes recebem orientação adequada sobre uma dieta equilibrada e rica em nutrientes essenciais (50).

O consumo simultâneo de alimentos ricos em ferro e ricos em vitamina C, como frutas cítricas, alimentos de origem vegetal (leguminosas, produtos de soja, oleaginosas, cereais e grãos), favorece a absorção de ferro a nível duodenal, podendo desta forma aumentar a biodisponibilidade do ferro. Por outro lado, a ingestão de alimentos ou bebidas ricos em inibidores de absorção de ferro, como o café e o chá, deve ser

minimizada (44).

Programas de educação nutricional também devem abordar a importância do ácido fólico e da vitamina B12, que são essenciais para a prevenção de anemias megaloblásticas (42).

As intervenções comunitárias são também essenciais para levar informação a populações em áreas rurais e de difícil acesso, podendo incluir oficinas de educação nutricional, distribuição de suplementos e campanhas de conscientização sobre a importância da saúde materna. A participação ativa de líderes comunitários e de profissionais de saúde locais é fundamental para o sucesso destas intervenções (48).

Além disso, programas de visitas domiciliares por agentes comunitários de saúde podem ajudar a identificar precocemente casos de anemia e garantir que as gestantes recebam os cuidados necessários. Essas visitas também oferecem uma oportunidade para fornecer orientação personalizada e apoio contínuo às gestantes (45).

A prevenção da anemia na gravidez requer, portanto, a colaboração de diferentes setores, nomeadamente, de saúde, educação, agricultura e políticas públicas. A integração de esforços entre esses setores pode maximizar o impacto das intervenções de saúde pública e garantir uma abordagem abrangente e sustentável. Por exemplo, a colaboração entre os setores de saúde e educação pode levar à implementação de programas de educação nutricional em escolas e comunidades (44).

A parceria com o setor agrícola pode ajudar a promover a produção e o consumo de alimentos ricos em nutrientes. Políticas públicas que incentivam a fortificação de alimentos e a distribuição de suplementos são essenciais para criar um ambiente favorável à prevenção da anemia (50). Além disso, a colaboração com organizações não governamentais e internacionais pode fornecer recursos adicionais e apoio técnico para a implementação de programas de saúde materna (48).

A monitorização e a avaliação são componentes críticos de qualquer intervenção de saúde pública. Programas de prevenção da anemia na gravidez devem incluir sistemas de monitorização para avaliar a eficácia das intervenções e identificar áreas que precisam de melhorias (45).

A avaliação contínua permite ajustes oportunos nas estratégias de intervenção e garante que os programas se tornem eficazes. Além disso, a recolha de dados pode fornecer evidências para a defesa de políticas públicas e o financiamento de programas de saúde materna (44).

Apesar das várias estratégias eficazes, existem barreiras e desafios na prevenção da anemia na gravidez. A baixa adesão à suplementação de ferro é um dos principais desafios, muitas vezes devido a efeitos colaterais gastrointestinais e falta de conscientização sobre a importância da suplementação (47). Além disso, as barreiras

socioeconómicas podem limitar o acesso a alimentos nutritivos e cuidados pré-natais de qualidade.

Outro desafio é a falta de recursos e infraestrutura em áreas rurais e de baixa renda. A escassez de profissionais de saúde treinados e a falta de acesso a serviços de saúde podem dificultar a implementação de programas de prevenção da anemia (48). Para superar esses desafios, é necessário um esforço contínuo para fortalecer os sistemas de saúde e garantir que todas as gestantes tenham acesso a cuidados adequados.

A anemia na gravidez é uma condição prevalente e previsível que requer uma abordagem integrada de saúde pública e educação nutricional. As estratégias de saúde pública, como a fortificação de alimentos e programas de suplementação, são eficazes para reduzir a prevalência de anemia. A educação nutricional é fundamental para garantir que as gestantes entendam a importância de uma dieta equilibrada e rica em nutrientes essenciais. Intervenções comunitárias e a colaboração entre diferentes setores são fundamentais para alcançar populações vulneráveis e garantir uma abordagem abrangente e sustentável. A monitorização e a avaliação contínuas são essenciais para avaliar a eficácia das intervenções e fazer ajustes conforme necessário. Ao abordar as barreiras e desafios existentes, é possível melhorar significativamente os desfechos de saúde para mães e bebês. Este estudo destaca a importância de políticas de saúde pública eficazes e programas de educação contínua para prevenir a anemia na gravidez e promover a saúde materna e infantil.

10 Efeitos adversos para a mãe e para o feto

A anemia grave está associada a diversas complicações, tanto para a mãe quanto para o feto. As principais complicações maternas estão fortemente associadas a níveis de hemoglobina inferiores a 6 g/dL, resultando em morbidade significativa, infecções e aumento das hospitalizações (53). No entanto, diversos sintomas e sinais clínicos podem surgir mesmo em valores superiores a 6 g/dL. Os mais comuns incluem cefaleia, fadiga, letargia, parestesia, além de sinais clínicos como taquicardia e taquipneia. Complicações graves também podem ocorrer em níveis de hemoglobina não tão baixos, dependendo da condição geral da gestante.

A anemia na gravidez pode ter vários efeitos adversos na saúde materna. Mulheres grávidas anêmicas frequentemente experimentam fadiga, fraqueza e redução da capacidade física. Esses sintomas podem afetar negativamente a qualidade de vida da mulher durante a gestação e aumentar o risco de complicações obstétricas. A anemia grave está associada a um risco aumentado de mortalidade materna, hemorragia pós-parto, e infecções puerperais (39).

Além disso, a anemia pode exacerbar condições preexistentes, como doenças cardíacas e hipertensão, complicando ainda mais a gestação. A anemia ferropriva, em particular, tem sido associada a um aumento no risco de pré-eclâmpsia, uma condição grave caracterizada por hipertensão e danos a órgãos vitais (40).

Os efeitos da anemia materna no feto são igualmente preocupantes. A anemia durante a gravidez está associada a um risco aumentado de restrição de crescimento intrauterino (RCIU), baixo peso ao nascer e prematuridade. Esses desfechos adversos podem ter consequências a longo prazo para a saúde e o desenvolvimento do recém-nascido (41).

A deficiência de ferro durante o desenvolvimento fetal pode afetar negativamente o desenvolvimento neurológico e cognitivo da criança, resultando em déficit de desempenho escolar e problemas de desenvolvimento socioemocional. Estudos demonstraram que crianças nascidas de mães anêmicas têm maior risco de desenvolver anemia na infância, perpetuando um ciclo de deficiências nutricionais e problemas de saúde (41).

Em casos mais graves, podem ocorrer problemas significativos e com risco de vida, secundários à insuficiência cardíaca congestiva de alto débito e à diminuição da oxigenação dos tecidos, incluindo o músculo cardíaco, tais condições são raras em decorrência de anemias por deficiência nutricional. Entretanto, a anemia grave por deficiência de ferro pode ser provocada por complicações da gravidez, como placenta

prévia, descolamento prematuro da placenta e hemorragia pós-parto. Se não tratadas com suplementação de ferro ou transfusão de sangue, essas condições podem levar a complicações graves (54). A redução do nível de hemoglobina durante a gravidez está relacionada com a prematuridade, abortos espontâneos, baixo peso ao nascer e óbitos fetais.

A insuficiência de ferro fetal, seja devido à deficiência de ferro materna ou a condições gestacionais que comprometem a transferência de ferro da mãe para o feto, resulta em três riscos para o feto: o risco imediato é para o desenvolvimento do cérebro fetal; o segundo risco é para o desenvolvimento cerebral a longo prazo; o terceiro risco é a deficiência de ferro pós-natal na infância e na primeira infância e as sequelas de neuro desenvolvimento que lhe estão associadas (55).

11 Conclusão

A anemia na gravidez é uma patologia prevalente e multifacetada que pode ter impactos significativos tanto na saúde materna quanto na saúde fetal. Através desta revisão, ficou evidente que a anemia ferropriva é a forma mais comum de anemia na gravidez, que resulta, na maioria dos casos, do aumento das necessidades fisiológicas em ferro durante a gestação. A sua prevalência elevada a nível mundial varia, sendo mais alta em países mais pobres, devido a fatores nutricionais e socioeconómicos.

A importância do diagnóstico precoce não deve ser subestimada, pois permite intervenções atempadas que podem prevenir a sua evolução e o desenvolvimento de complicações graves, como parto prematuro, baixo peso ao nascimento e aumento da mortalidade materna e infantil. A triagem regular de anemia durante as consultas pré-natais, utilizando testes laboratoriais adequados, é essencial para identificar e tratar a anemia de forma eficaz.

A suplementação de ferro, particularmente com sulfato ferroso, é a principal estratégia de tratamento e prevenção da anemia ferropriva. No entanto, a adesão à suplementação pode ser comprometida por efeitos secundários e dificuldades socioeconómicas. Melhorar a adesão através de educação adequada, e, eventualmente, o uso de formas de ferro mais toleráveis, é fundamental para o sucesso dessas intervenções.

Além da suplementação, intervenções dietéticas que promovem uma dieta rica em ferro e vitamina C, juntamente com a fortificação de alimentos, são estratégias eficazes para combater a anemia na gravidez. A lactoferrina emergiu como uma nova opção para a prevenção e tratamento da anemia e inflamação durante a gravidez, oferecendo uma alternativa ou complemento à suplementação tradicional de ferro.

A educação nutricional desempenha um papel vital na prevenção da anemia, ajudando as gestantes a entenderem a importância de uma dieta balanceada e da adesão à suplementação. Programas de educação nutricional devem ser integrados nos cuidados pré-natais para garantir que todas as gestantes recebam orientação adequada.

A abordagem multidisciplinar na prevenção/tratamento da anemia na gravidez, envolvendo médicos, nutricionistas e educadores de saúde, é fundamental para fornecer cuidados abrangentes e eficazes. A monitorização contínua dos níveis de hemoglobina e de ferritina durante a gravidez permite ajustes oportunos no tratamento, melhorando o prognóstico materno e fetal.

A anemia na gravidez é uma patologia que pode prevenir-se e ser tratada. Com estratégias de diagnóstico precoce, suplementação adequada, intervenções dietéticas, educação nutricional e uma abordagem multidisciplinar, é possível reduzir

significativamente a prevalência e as complicações associadas à anemia na gravidez, melhorando assim a saúde e o bem-estar de mães e bebês em todo o mundo. Este estudo destaca também a necessidade de políticas de saúde pública eficazes e de programas de educação contínua para abordar as dificuldades e aproveitar as oportunidades para melhorar a saúde materna e infantil.

12 Referências bibliográficas

- (1) De Oliveira LB Maia, et al. Anemia ferropriva na gravidez e a suplementação de sulfato ferroso. *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(5):48225-33.
- (2) Galdino RGS Lira Gomes, Da Silva JD. Anemia ferropriva na gestação uma revisão da literatura. *Revista Multidisciplinar do Sertão*. 2023;5(1):64-72.
- (3) Da Silva LCL, et al. Anemia Ferropriva na Gravidez: Prevalência, Fatores de risco e Implicações para a saúde materna e fetal. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 2024;6(6):153-63.
- (4) Matos L, et al. A suplementação de sulfato ferroso durante a anemia ferropriva na gravidez/Iron deficiency anemia in pregnancy and ferrous Sulfhate supplementation. *Braz J Dev [Internet]*. 2021;7(10):99974-81.
- (5) Rocha RIR, Gontijo EEL. Diagnóstico precoce de deficiência de ferro na gestação e prevenção de anemia. *Research, Society and Development*. 2022;11(10):e523111030988.
- (6) Reis GFF. Alterações fisiológicas maternas da gravidez. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2020;43(1):3-9.
- (7) De Oliveira TL, et al. Desvelando as alterações fisiológicas da gravidez: Estudo Integrativo com foco na consulta de enfermagem. *Research, Society and Development*. 2020;9(12):e18291210836.
- (8) Kazma JM, et al. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2020;47(4):271-85.
- (9) Dockree S, et al. White blood cells in pregnancy: reference intervals for before and after delivery. *EBioMedicine*. 2021;74.
- (10) Chen M, et al. Changes in physiology and immune system during pregnancy and coronavirus infection: A review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;255:124-28.
- (11) Zakaria ZZ, et al. Physiological changes and interactions between microbiome and the host during pregnancy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:824925.
- (12) Obeagu EI, Ogunnaya FU. Pregnancyinduced Haematological Changes: A Key To Marternal And Child Health. *European Journal of Biomedical*. 2023;10(8):42-3.
- (13) Vendrame SA, et al. Comparação de marcadores de estresse oxidativo em sangue, colostro e cordão umbilical após parto vaginal e cesáreo. 2021. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Maria. 2021.

- (14) Oliveira JJN. Avaliação do perfil bioquímico de gestantes saudáveis em dois períodos da gestação. 2020. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Departamento de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2020.
- (15) Silva EH. Perfil hematológico da grávida e do recém-nascido: abordagens terapêuticas. 2023. Tese de Doutorado. 2023.
- (16) Dos Santos MEAT, et al. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*. 2024;7(1):4197-4209.
- (17) Da Silva Bomfim VV, et al. Assistência a gestante com anemia falciforme. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 2023;9(4):1409-16.
- (18) Agarwal AM, Rets A. Laboratory approach to investigation of anemia in pregnancy. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021;43:65-70.
- (19) Thuraiasu V, Marimuthoo P, Kumareswaran S. A Pragmatic Approach to Anemia in Pregnancy: An Overview. *European Journal of Medical and Health Sciences*. 2023;5(1):23-27.
- (20) Dey MP. Management of anaemia in pregnancy. *Safe Motherhood and Its Significance in the Contemporary Perspective: Safe Motherhood and Its Significance*. 2024;41.
- (21) Sharma AJ, et al. Use of the electronic health record to assess prevalence of anemia and iron deficiency in pregnancy. *The Journal of Nutrition*. 2021;151(11):3588-95.
- (22) Shi H, et al. Severity of anemia during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes. *JAMA Network Open*. 2022;5(2):e2147046.
- (23) Pradhan N, Tamrakar SR, Karmacharya SB. Effect of anemia in pregnancy and its perinatal outcome: A prospective cohort study. *Journal of Lumbini Medical College*. 2021;9(2):6 pages.
- (24) Da Silva LCL, et al. Anemia ferropriva na gravidez: Prevalência, fatores de risco e implicações para a saúde materna e fetal. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 2024;6(6):153-63.
- (25) Amaral-Moreira CFA, et al. Anemia ferropriva na gestação após cirurgia bariátrica: Etiologia, fatores de risco e como tratar. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2023;45:562-67.
- (26) Brauwiers A, et al. Investigando o panorama da anemia na gestação: uma revisão da literatura. *Promoção e proteção da saúde da mulher, ATM 2026/1*. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. 2023;15-32.
- (27) Da Silva JVCP, et al. Fatores de risco e complicações relacionados à mortalidade materna. *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-ALAGOAS*. 2020;6(2):87-87.

- (28) Galdino RGS Lira Gomes, Da Silva JD. Anemia ferropriva na gestação: uma revisão da literatura. *Revista Multidisciplinar do Sertão*. 2023;5(1):64-72.
- (29) Zhang J, et al. Nutritional factors for anemia in pregnancy: A systematic review with meta-analysis. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:1041136.
- (30) James AH. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2021;138(4):663-74.
- (31) Eweis M, et al. Prevalence and determinants of anemia during the third trimester of pregnancy. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021;44:194-99.
- (32) Sinha A, et al. A study on anemia and its risk factors among pregnant women attending antenatal clinic of a rural medical college of West Bengal. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2021;10(3):1327-31.
- (33) Hess SY, et al. Accelerating action to reduce anemia: Review of causes and risk factors and related data needs. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2023;1523(1):11-23.
- (34) Osman MO, et al. Risk factors for anemia among pregnant women attending the antenatal care unit in selected jigjiga public health facilities, somali region, east ethiopia 2019: Unmatched case–control study. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2020;769-77.
- (35) Alreshidi MA, Haridi HK. Prevalence of anemia and associated risk factors among pregnant women in an urban community at the North of Saudi Arabia. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2021;62(3):E653.
- (36) Woldegabriel AG, et al. Determinants of anemia in pregnancy: findings from the Ethiopian health and demographic survey. *Anemia*. 2020;2020(1):2902498.
- (37) Kirthan JPA, Somannavar MS. Pathophysiology and management of iron deficiency anemia in pregnancy: a review. *Annals of Hematology*. 2023;1-10.
- (38) De Freitas MD, et al. Anemias na gestação. *Brazilian Journal of Health Review*. 2024;7(1):241-55.
- (39) Alexandre JS, Bonani SA. Anemia ferropriva na gestação e o uso de suplementação de ferro. *Revista Mato-grossense de Saúde*. 2023;2(1):176-92.
- (40) Neto BLC, et al. Anemia na gestação associada a deficiência nutricional. *Brazilian Journal of Health Review*. 2024;7(3):e69407-e69407.
- (41) De Castro SSBM, et al. Os riscos da anemia ferropriva durante a gestação e a importância do diagnóstico clínico-laboratorial. *Research, Society and Development*. 2022;11(14):e314111436351.
- (42) Ferreira TB, et al. Carência de vitaminas B9 e B12 na gravidez: Anemia megaloblástica. *Anais do Seminário Científico do UNIFACIG*. 2020;6.
- (43) Peace JM, Banayan JM. Anemia in pregnancy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *International Anesthesiology Clinics*. 2021;59(3):15-21.

- (44) De Oliveira LB Maia, et al. Anemia ferropriva na gravidez e a suplementação de sulfato ferroso. *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(5):48225-33.
- (45) Rocha RIR, Gontijo EEL. Diagnóstico precoce de deficiência de ferro na gestação e prevenção de anemia. *Research, Society and Development*. 2022;11(10):e523111030988.
- (46) Agarwal AM, Rets A. Laboratory approach to investigation of anemia in pregnancy. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021;43:65-70.
- (47) Dantas MKL, et al. Baixa adesão ao uso de sulfato ferroso na gestação associado à anemia ferropriva. *Research, Society and Development*. 2022;11(7):e7511729597.
- (48) Mishra A, et al. A cross-sectional study of barriers in prevention of anemia in pregnancy. *Cureus*. 2021;13(1).
- (49) Matos L, et al. A suplementação de sulfato ferroso durante a anemia ferropriva na gravidez/Iron deficiency anemia in pregnancy and ferrous Sulfhate supplementation. *Braz J Dev [Internet]*. 2021;7(10):99974-81.
- (50) Skolmowska D, et al. Effectiveness of dietary interventions in prevention and treatment of iron-deficiency anemia in pregnant women: A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2022;14(15):3023.
- (51) Artym J, Zimecki M, Kruzel ML. Lactoferrin for prevention and treatment of anemia and inflammation in pregnant women: A comprehensive review. *Biomedicines*. 2021;9(8):898.
- (52) Da Silva LCL, et al. Anemia ferropriva na gravidez: Prevalência, fatores de risco e implicações para a saúde materna e fetal. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 2024;6(6):153-63.
- (53) WILLIAMS, M.D. et al. 1992. Anemia in pregnancy. *Med. Clin. N. Am.* 76(3): 631–647.
- (54) FLESSA, H.C. 1974. Hemorrhagic disorders and pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 17: 236.
- (55) Georgieff MK, Wewerka SW, Nelson CA, deRegnier R-A. Iron status at 9 months of infants with low iron stores at birth. *J Pediatr* 2002;141: 405–9.
- (56) Dasgupta D, Wahed A. Hemoglobinopathy. In: Dasgupta D, Wahed A, Eds. *Clinical chemistry, immunology and laboratory quality control*, 1st Ed. Cambridge, MA: Elsevier. 2014;2:363-390.
- (57) Artym J, Zimecki M, Kruzel ML. Lactoferrin for prevention and treatment of anemia and inflammation in pregnant women: A comprehensive review. *Biomedicines*. 2021;9(8):898.