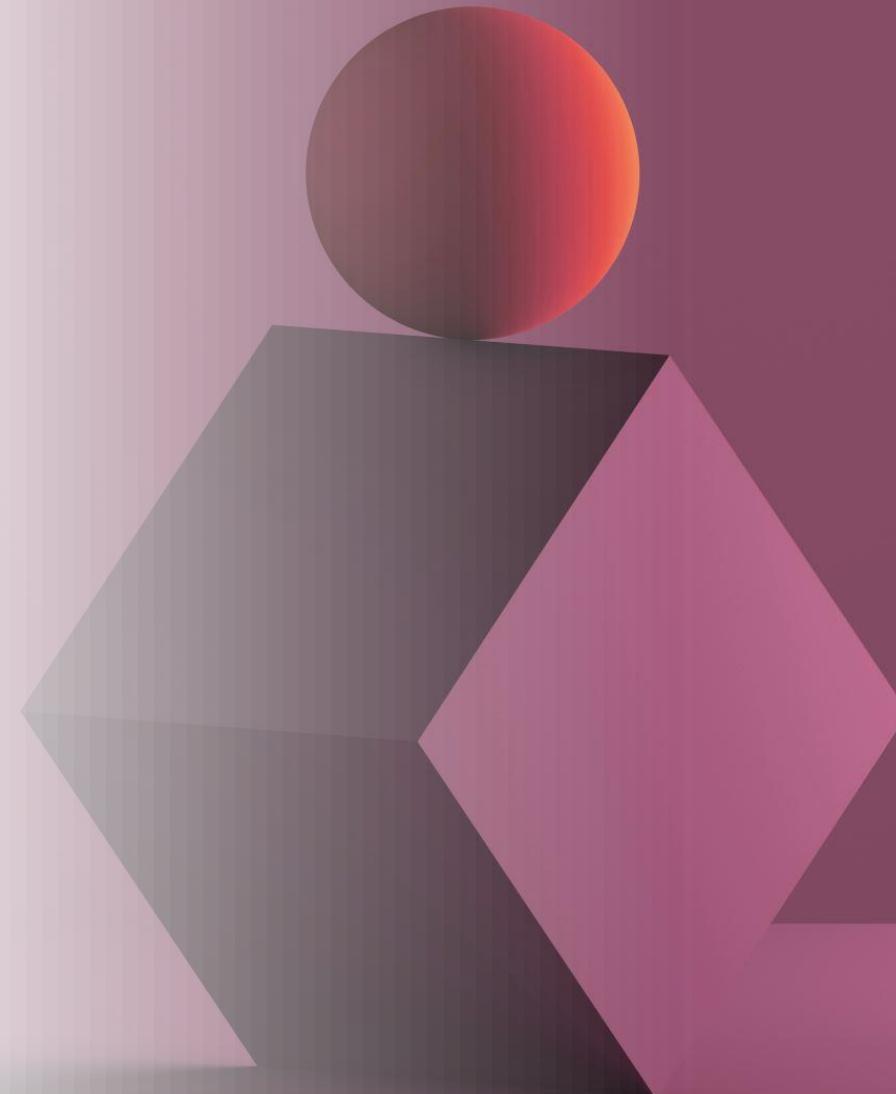


CASO CLINICO PACIENTE COM TRANSTORNO DE COMPULSAO ALIMENTAR PERIÓDICA



A paciente

- Altura 1,63
- Peso 92kg
- IMC 34,62 – obesidade grau 1
- Relata não ter controle alimentar em determinados períodos
- Peso elevado desde a infância e adolescência
- Alto sofrimento com estigma e idealização de magreza
- Evita a balança, espelho e medidas



Diagnóstico do transtorno de compulsão alimentar

- Critérios clínicos

Os critérios clínicos para o diagnóstico do transtorno de compulsão alimentar (1) requerem que

- A compulsão alimentar ocorre, em média, pelo menos 1 vez/semana por 3 meses
- Os pacientes têm sensação de falta de controle em relação à alimentação

Além disso, ≥ 3 dos seguintes deve estar presente:

- Comer muito mais rápido do que o normal
- Comer até se sentir desconfortavelmente cheio
- Comer grandes quantidades de alimento quando não se sentindo fisicamente com fome
- Comer sozinho por vergonha
- Sentir-se nauseado, deprimido ou culpado depois de comer excessivamente

O transtorno de compulsão alimentar é diferenciado da [bulimia nervosa](#) (que também envolve compulsão alimentar) pela ausência de comportamentos compensatórios (p. ex., vômitos autoinduzidos, uso de laxantes ou diuréticos, excesso de exercícios, jejum).

- **Comportamentos aparentemente irrelevantes (CAI)** ocorrem quando você diz a si mesmo(a) que o seu comportamento não tem nada a ver com a compulsão alimentar, embora saiba, no seu íntimo, que as coisas não são bem assim. Eis alguns exemplos de CAI: a compra de uma sobremesa atraente para “agradar às visitas”, enquanto você sabe que a sua preocupação com aquela sobremesa tem boa chance de levá-lo(a) a uma compulsão alimentar. Outro CAI muito frequente é evitar a balança, não se pesar, o que pode privar você de um *feedback* muito importante para compreender as consequências de sua alimentação. Além de interferir em sua consciência, o fato de não se pesar faz com que você consiga fingir que os seus comportamentos de compulsão alimentar realmente não importam tanto. Os CAI frequentemente são inconscientes e ficam cada vez mais aparentes ao longo do uso deste programa.

- A compulsão alimentar me ajuda a evitar a dor de ter que pensar a respeito do meu casamento difícil.
- Como a compulsão alimentar me permite esperar menos de mim mesma, não preciso tentar muita coisa. Já falho de antemão.
- A compulsão alimentar me ajuda no momento, pois me concede uma pausa das minhas preocupações com a minha saúde, inclusive do meu diabetes.
- A compulsão alimentar me distrai dos meus desafios que mais causam ansiedade, como entrevistas ou apresentações de canto.

As vantagens citadas não descrevem a totalidade da questão. Como você sabe muito bem, há desvantagens muito sérias da compulsão alimentar. Pense nas maiores desvantagens da compulsão alimentar para você e anote-as a seguir. Novamente, listaremos algumas possibilidades.

- “A compulsão alimentar me faz sentir vergonha e culpa.”
- “A compulsão alimentar faz com que eu me sinta louca e fora de mim.”
- “A compulsão alimentar me serve como razão para evitar as coisas que poderiam fazer com que a minha vida fosse mais rica e tivesse mais sentido. Perco a minha vontade de ficar com outras pessoas e só quero me isolar.”
- “A compulsão alimentar ameaça a minha saúde física (por exemplo: o peso, o colesterol, a pressão arterial e as minhas juntas).”
- “A compulsão alimentar faz com que não goste de mim ou não me respeite.”
- “A compulsão alimentar me engana, fazendo com que eu sinta que as minhas necessidades são satisfeitas embora isso não seja verdade.”
- “A compulsão alimentar prejudica a minha autoestima.”
- “A compulsão alimentar me faz sentir uma culpa muito intensa e um remorso esmagador.”
- “A compulsão alimentar faz com que eu me esconda. Não quero deixar as outras pessoas entrarem na minha vida e nem permitir que elas descubram essa parte de mim.”
- “A compulsão alimentar me afasta da possibilidade de me sentir plenamente feliz e satisfeita(a) comigo mesmo(a).”

Agora vamos reservar um tempo para prestar atenção aos valores que são mais importantes para você. Quando falamos em valores, estamos nos referindo a princípios ou critérios ou até mesmo a comportamentos que você considera importantes em sua vida. A seguir, listamos alguns exemplos de valores que as pessoas podem ter.¹ Se os seus valores mais importantes não estiverem na lista, acrescente-os, por favor. No final da lista, pediremos que escolha os cinco valores que mais representam você. Exemplos de valores:

Amor: amar as pessoas próximas e ser amado por elas.

Amizade: ter relações próximas e apoiadoras.

Autoaceitação: aceitar a mim mesmo como sou com autocompaixão.

Autocontrole: ter disciplina nas minhas próprias ações.

Autonomia: ter independência e autodeterminação.

Autoridade: ter o controle de si mesmo e responsabilidade por outros.

Aventura: ter aventuras novas e excitantes.

Beleza: apreciar (e criar) beleza.

Conforto: ter uma vida confortável e agradável.

Conhecimento: aprender e contribuir com ideias valiosas.

Contribuição: fazer uma contribuição duradoura para este mundo.

Crescimento: continuar o seu desenvolvimento e crescimento.

Criatividade: engajar-se em atividades de expressão criativa.

Cultivo: cuidar de outras pessoas e cultivar a sua própria existência.

Desafio: enfrentar tarefas e problemas difíceis.

Dever: cumprir os seus deveres e as suas obrigações.

Diversão: brincar e se entreter.

Empatia: ter habilidade de compreender e compartilhar as emoções de uma outra pessoa.

Esperança: manter uma visão positiva e otimista do futuro.

Espiritualidade: crescer e se desenvolver espiritualmente.

Família: ter uma família carinhosa e feliz.

Honestidade: ser honesto e verdadeiro.

Justiça: receber tratamento justo das outras pessoas.

Moderação: evitar excessos e achar o equilíbrio.

Mudança: ter uma grande variedade de experiências de vida.

Não conformismo: questionar e desafiar as autoridades e as normas.

Paz interior: experimentar uma paz pessoal.

Perdão: demonstrar perdão para consigo mesmo e para com os outros. **Racionalidade:** ser guiado pela razão e lógica.

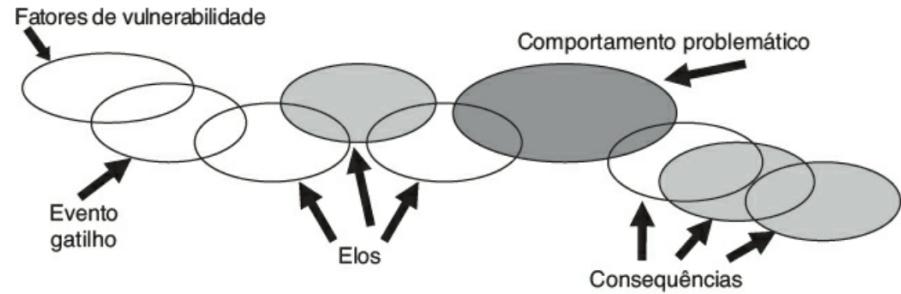
Realização: realizar metas importantes.

Romance: ter amor intenso e excitante na minha vida.

Saúde: ter saúde física.

Segurança: estar seguro e protegido.

- **Fatores de vulnerabilidade:** Fatores como doença e cansaço podem fazer com que você esteja particularmente suscetível à cadeia de eventos que leva a um episódio de compulsão alimentar. Eles deixam você menos resiliente e mais vulnerável às emoções difíceis que surgem a partir de um evento gatilho.
- **Evento gatilho:** Representa o evento que desencadeou a cadeia de eventos que levou à compulsão alimentar. Pode ser qualquer coisa, como uma discussão com seu parceiro ou sua parceira, a observação de si mesmo no espelho ou o fato de ver o seu alimento preferido.



Os componentes da cadeia comportamental.

- **Elos:** Representam as ações, os sentimentos, os pensamentos e outras experiências específicas que explicam o que aconteceu entre o evento gatilho e a própria atuação no momento do comportamento problemático. A compulsão alimentar de Letícia que envolve a comida caseira de sua mãe, como descrito no Capítulo 1, foi desencadeada pelos cheiros da comida que ela ama. Os elos da cadeia comportamental que seguiram incluíram uma vontade esmagadora (emoção) de comer mais do que aquela porção minúscula que ela jurou que iria comer, a observação de que comeu muito mais comida do que queria (ação), o reconhecimento de que teria quebrado a sua dieta (pensamento), o que fez com que ela se sentisse envergonhada (emoções). O resultado disso foi a compulsão alimentar.
- **Comportamento problemático:** Neste programa, isso geralmente é representado por um episódio de compulsão alimentar, embora possa ser qualquer outro comportamento relacionado com a alimentação (por exemplo, comer emocional, comer desatento e CAI) ou um comportamento não relacionado com a alimentação (ver Capítulo 3). Para Letícia, esse comportamento foi a compulsão alimentar que a levou a comer toda a comida que tentou evitar.
- **Consequências:** Tanto as consequências imediatas como também as de longo prazo no futuro ocorrem como resultado de uma compulsão alimentar (ou de um outro comportamento problemático). Para a Letícia, os efeitos imediatos da compulsão alimentar a levaram a entrar em um estado de quase transe em que não conseguia focar outra coisa a não ser a sensação da comida. As consequências de longo prazo foram a sensação física de plenitude e a sensação de autocritica intensa e desmoralização extrema.

4. Descreva os elos específicos da cadeia (e marque se foi uma Ação, uma sensação Corporal, um Pensamento, um Evento ou um Sentimento)

Peguei minhas coisas e entrei no carro **ACP-ES**

Questionei-me sobre a possibilidade de eu ser egoísta. Se eu deveria pedir desculpas **ACP-ES**

Fiquei triste porque as férias ficaram tão estressantes e tão complicadas. **ACP-ES**

Senti que os meus músculos estavam ficando mais tensos, apertei as mãos no volante. **ACP-ES**

Eu me senti sobre carregada, confusa, triste e com raiva. **ACP-ES**

Pensei: "Ele vai ver só! Só vou voltar bem tarde para casa. Não me importo". **ACP-ES**

Pensei: "Vou me sentir melhor se me permitir comer alguma comida". Comecei a pensar no tipo de comida eu poderia comprar.* **ACP-ES**

Senti desejo, excitação e antecipação.* **ACP-ES**

Estacionei em uma conveniência, comprei comida e acabei tendo uma compulsão alimentar no carro. **ACP-ES**

5. Comportamentos habilidosos

para substituir

Respiração diafragmática, renovar o meu comprometimento - pegar este livro!

Mente sábia - lembrar-me de que não haverá problema se eu não souber, não é complicado.

Mente sábia (provavelmente iria dizer a mi mesma que os meus sentimentos complicados são válidos)

Respiração diafragmática.

Perguntar à mente sábia: "O que de fato importa aqui?". Renovar o comprometimento.

Renovar comprometimento para interromper a compulsão alimentar, ler os meus cartões.

Pedir à mente sábia que me lembre do quanto vou me arrepender disso amanhã

Renovar o comprometimento, ler os cartões (ler o livro se eu estiver com ele), mente sábia, respiração.

Renovar o comprometimento (ler o livro se eu estiver com ele), respiração diafragmática.

CASO CLINICO: ANEMIA POR DEFICIENCIA DE FERRO



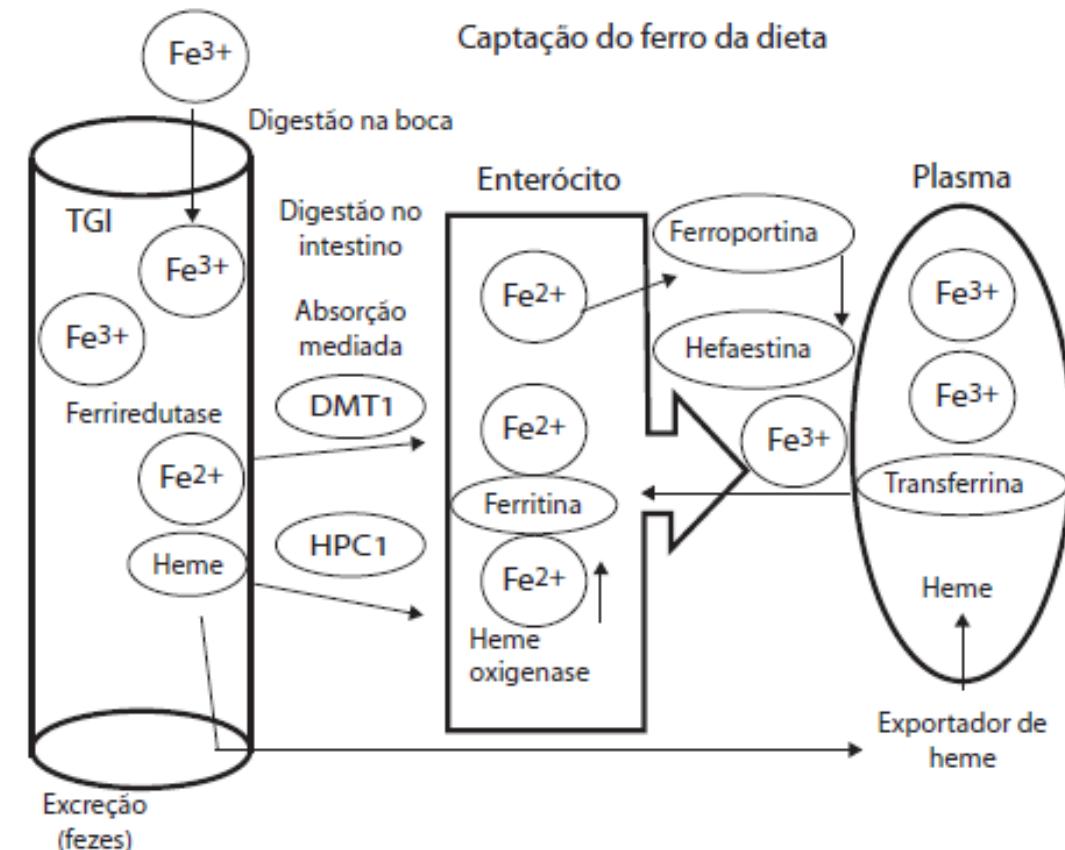
INTRODUÇÃO

A diversidade e a essencialidade das funções às quais o ferro é relacionado tornaram esse metal do grupo 8 da classificação periódica um dos micronutrientes mais estudados e de melhor caracterização quanto ao seu metabolismo. Registros históricos mostram que a deficiência em ferro e a anemia eram bastante prevalentes entre as mulheres em idade reprodutiva em muitos países desenvolvidos nos séculos XVIII e XIX. Atualmente, a anemia é de longe a maior doença causada pela deficiência em um micronutriente, atingindo de 2 a 3 bilhões de indivíduos em todo o mundo. Em países em desenvolvimento, 52% das mulheres grávidas, 39% das crianças menores de 4 anos e 48% das crianças entre 5 e 14 anos estão anêmicas. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que 2,1 milhões de crianças na idade pré-escolar estão em risco de deficiência em ferro, com reflexos no desenvolvimento mental, incluindo apatia, irritabilidade e redução da capacidade de concentração e do aprendizado³³. Outro indicador da importância funcional do ferro é a capacidade de trabalho físico reduzida. Tem-se demonstrado que modificações histológicas, como atrofia muscular, são cumulativas e não reversíveis, além de constituir medida excelente do grau

Cerca de dois terços do ferro do organismo são encontrados sob a forma de hemoglobina; a mioglobina com as enzimas representam cerca de 15%; e o restante é representado pelas formas de reserva do ferro no organismo, que podem ser rapidamente disponibilizadas. A hemoglobina tem alta afinidade pelo oxigênio nos pulmões sob condição de alta tensão, transportando dessa forma o oxigênio para os músculos e para outros tecidos em que a condição

ABSORÇÃO, TRANSPORTE E ARMAZENAMENTO

O balanço do ferro é controlado inicialmente pela absorção intestinal, mas o mecanismo exato ainda não está claro. O processo de absorção pode ser dividido em três fases. Na primeira, inicialmente o ferro solúvel do lúmen é captado pela célula da mucosa, na superfície apical, envolvendo receptores específicos, como transportador de metal bivalente DMT-1 (*divalent metal transporter-1*) para o ferro não heme, e receptores de ferro heme, como a recém-identificada proteína de membrana HCP1 (*heme carrier protein* – proteína carreadora do heme), que promove a absorção do ferro como metaloporfirina intacta⁴⁴. Na segunda fase, dentro da célula da mucosa, o ferro heme sofre ação da heme oxigenase, liberando o ferro da porfirina, e segue a incorporação em compartimentos funcionais ou de armazenamento, como a ferritina. Na terceira etapa, o ferro é transportado para o plasma através da membrana basolateral (serosa), possivelmente envolvendo um homólogo da ceruloplasmina, ou é removido do organismo quando a célula intestinal é descamada⁴⁵.



TGI: trato gastrintestinal; Fe³⁺: ferro férrico ou não heme; Fe²⁺: ferro ferroso ou heme; DMT1: transportador de metais bivalente 1; HCP1: proteína carreadora de heme 1

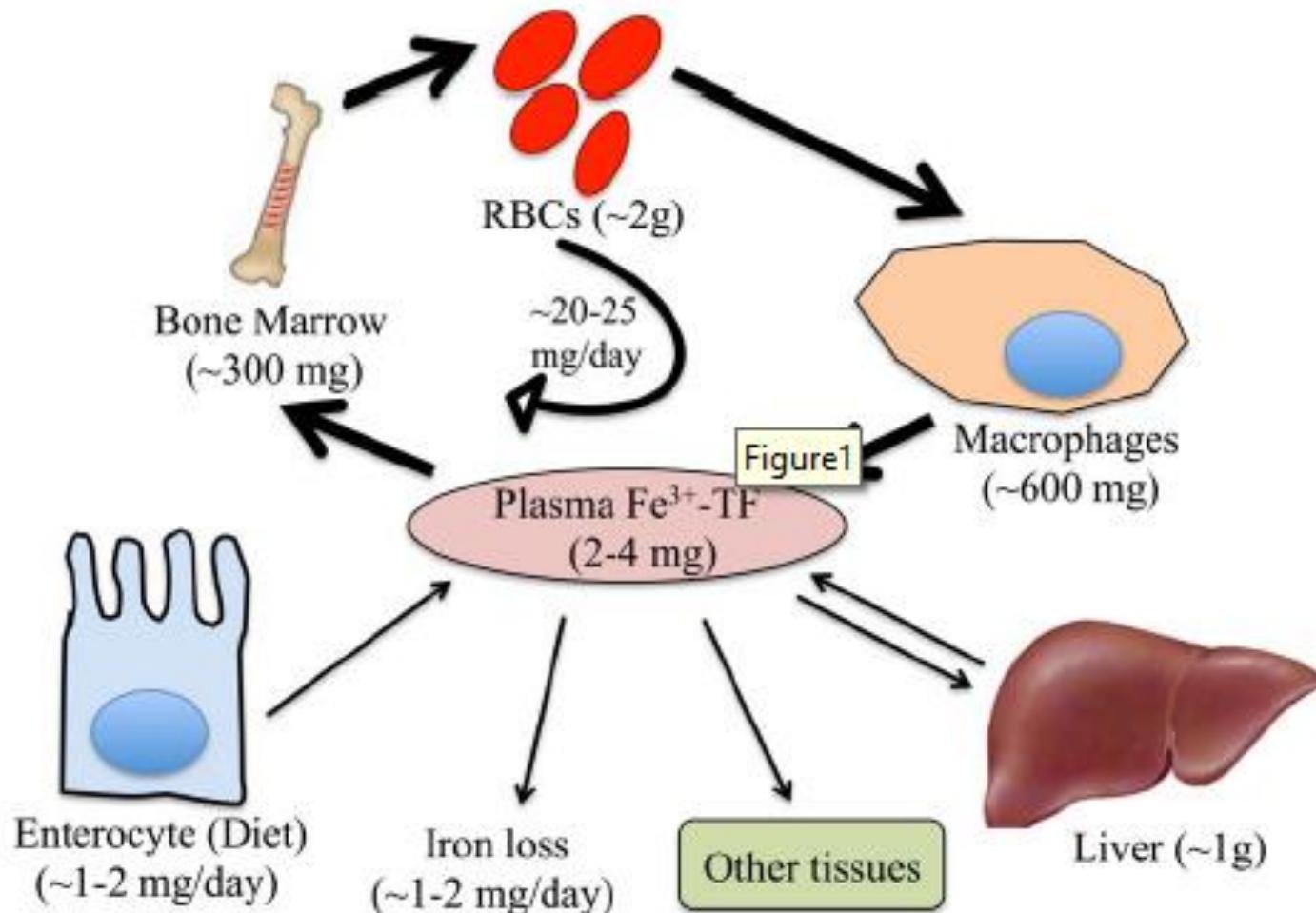


Figure 1. Systemic iron homeostasis

Iron (Fe) circulates in the bloodstream bound to transferrin (TF). The majority of iron is delivered to the bone marrow for red blood cell (RBC) production, with lesser amounts going to other tissues for fundamental cellular processes and the excess transported to the liver for storage. Systemic iron homeostasis is maintained predominantly by recycling iron from RBCs via reticuloendothelial macrophages. A smaller amount of iron is provided by dietary absorption via duodenal enterocytes, which is matched by an unregulated loss of iron through desquamation and blood loss.

A regulação da absorção de ferro é muito importante, pois a deficiência resulta em anemia e na diminuição de enzimas dependentes deste mineral. Por outro lado, o excesso de ferro pode causar danos aos tecidos, presumivelmente pela geração de radicais livres derivados do possível excesso de ferro livre. Nos últimos anos, foi descoberta uma proteína envolvida no aproveitamento do ferro. Trata-se de um peptídio rico em cisteína, sintetizado no fígado, denominado hepcidina. Por ser sintetizado em um local específico e ter ação em vários outros, pode ser caracterizado como de função endócrina, tratando-se, portanto, de um hormônio. A hepcidina pode ser mensurada facilmente no plasma e na urina de humanos. Os mecanismos pelos quais este hormônio parece afetar o metabolismo do ferro consistem na regulação da absorção do ferro nos enterócitos, regulação do *turnover* de ferro em macrófagos e controle dos estoques de ferro hepático e durante a gravidez. Há evidências que mostram a hepcidina como uma das principais mediadoras da transferência de ferro placentário³¹. Nos enterócitos a hepcidina liga-se à proteína basolateral de exportação de ferro, a ferroportina, dando início à sua internalização e degradação, bloqueando efetivamente o fluxo de ferro da célula e reduzindo a absorção do mineral. A superexpressão da hepcidina está associada com a anemia observada em processos inflamatórios e anemia ferropriva grave. Young *et al.*⁵¹, utilizando marcações com isótopos estáveis de ferro, determinaram que, quando fontes alimentares de ferro não heme são

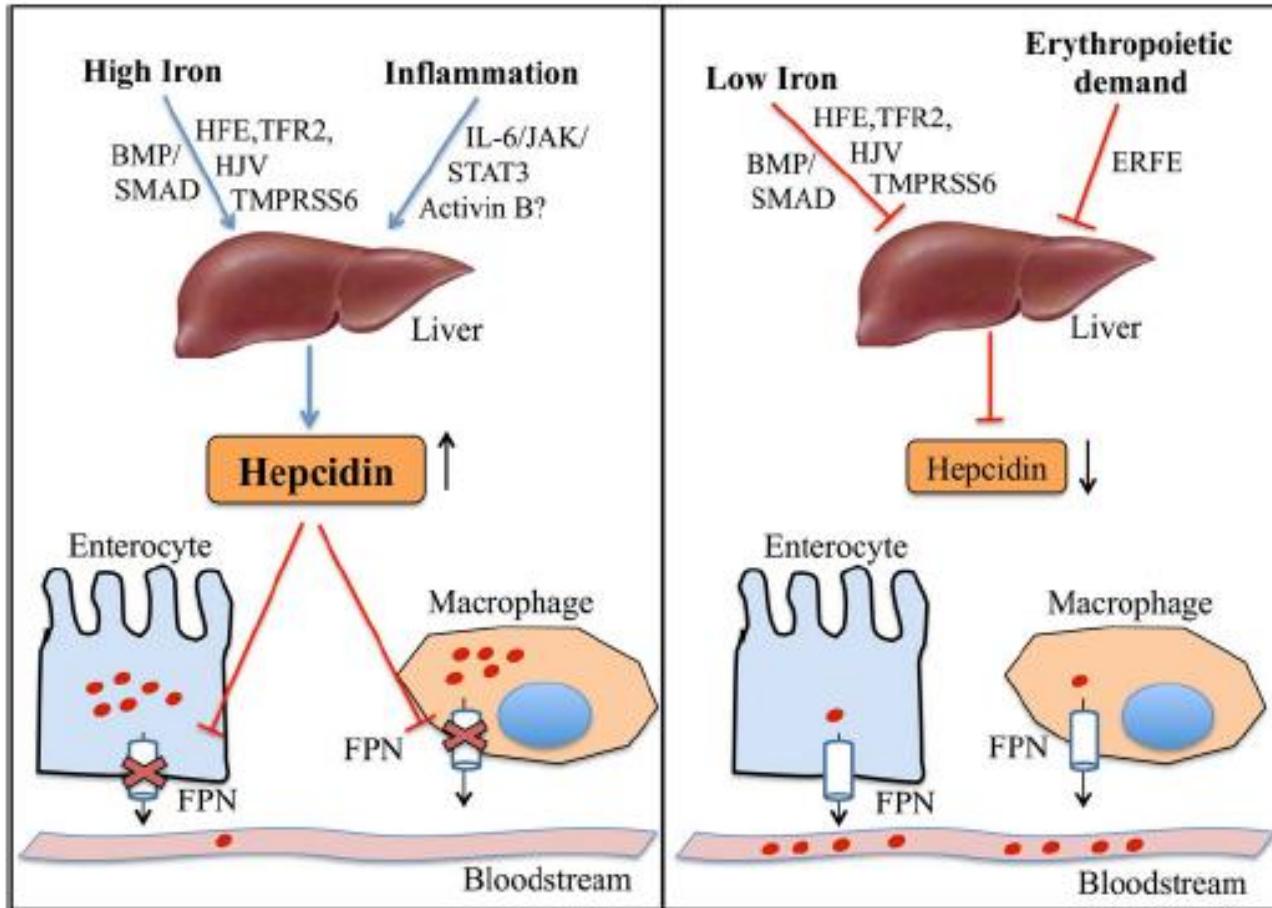


Figure 4. Regulation of systemic iron homeostasis
 Secreted by the liver, hepcidin is a key iron hormone controls iron entry into circulation from absorptive enterocytes and iron-recycling macrophages by inducing FPN degradation. Iron loading and inflammation stimulate hepcidin transcription to prevent iron overload and sequester iron from pathogenic microorganisms (left panel). Iron deficiency and erythropoietic drive inhibit hepcidin transcription to provide adequate iron for erythropoiesis

ANEMIAS

O conceito de anemia diz respeito à diminuição do teor de hemoglobina total funcional no sangue a valores inferiores aos das necessidades fisiológicas determinadas pela demanda de oxigênio tecidual. Também pode ser definida como o estado clínico no qual há uma redução das taxas de hemoglobina e/ou dos eritrócitos. Um indivíduo pode ser considerado anêmico quando suas concentrações de hemoglobina forem menores que 11 g/dL, se for adulto do gênero feminino, ou criança, e menores que 12 g/dL, se for homem adulto. Há pelo menos 12 tipos diferentes investigados de anemia de etiologia diversa e com evidências comprovadas sobre suas implicações sobre o metabolismo humano. Merecem destaque os dois tipos mais frequentes: a anemia ferropênica ou ferropriva e a anemia das doenças inflamatórias.

A primeira é causada pela deficiência em ferro proveniente da alimentação e tem como características ser microcítica (os eritrócitos são menores que o normal) e hipocrômica (há diminuição da quantidade de hemoglobina por unidade de eritrócito, bem como tamanho e número reduzidos). A anemia hipocrômica também pode se desenvolver (raramente) em casos de deficiência em vitamina B₆, como resultado da diminuição na síntese do heme, ou na deficiência em vitamina C, em virtude de seu papel na absorção do ferro. A deficiência em ferro atinge proporção significativa de mulheres na idade fértil.

No Brasil, estudos evidenciaram índices de prevalência de anemia variando de 22 a 80% em crianças menores de cinco anos de idade. A ingestão de ferro por meio da alimentação é limítrofe em relação às recomendações, o que se soma à biodisponibilidade, que é baixa por causa da presença de fatores inibidores. Estudos realizados com padrões alimentares brasileiros apontam ingestão de ferro variando em cerca de 6 a 12 mg/dia e a biodisponibilidade ao redor de 5% em alimentações mistas. Atualmente, a anemia ferropriva é, de longe, a maior doença causada pela deficiência em um micronutriente, atingindo de 2 a 3 bilhões de indivíduos em todo o mundo. Em países em desenvolvimento, 52% das mulheres grávidas, 39% das crianças menores de 4 anos e 48% das crianças entre 5 e 14 anos estão anêmicas. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que

Anemia ferropriva:

- Sulfato ferroso:
 - Crianças: 3 a 6 mg/kg/dia de ferro elementar, sem ultrapassar 60 mg/dia;
 - Gestantes: 60 a 200 mg/dia de ferro elementar associadas a 400 mcg/dia de ácido fólico;
 - Adultos: 120 mg/dia de ferro elementar;
 - Idosos: 15 mg/dia de ferro elementar.

Ferritina sérica

A ferritina é uma proteína globular, cuja função primordial é a de acumular o ferro intracelular, protegendo a célula dos efeitos tóxicos do metal livre, constituindo uma reserva de ferro rapidamente mobilizável. A dosagem de ferritina sérica (FS) é um parâmetro utilizado para avaliar as reservas corporais de ferro, sendo considerada medida útil por apresentar forte correlação com o ferro em depósito nos tecidos (fígado e baço), além do fato de ser avaliada por métodos com alta precisão. Acredita-se que 1 $\mu\text{g}/\text{L}$ de FS corresponda a 8 a 10 mg de ferro em estoque em um indivíduo adulto.^{9,16} Concentrações reduzidas de FS são um forte indicador de depleção de ferro, e valores elevados podem ser observados na presença de infecções, neoplasias, doenças hepáticas, leucemias, ingestão de álcool e hipertireoidismo. A concentração de FS varia de 15 a 300 $\mu\text{g}/\text{L}$. Os valores de normalidade são superiores nos homens (15 a 300 $\mu\text{g}/\text{L}$) em relação às mulheres em idade fértil (15 a 200 $\mu\text{g}/\text{L}$). Após a menopausa, esses valores são similares para ambos os gêneros. Em crianças (menores de 15 anos), valores inferiores a 12 $\mu\text{g}/\text{L}$ são indicativos da deficiência em ferro.⁴³

Ferro sérico

O ferro é transportado no plasma pela transferrina. Para determinar a concentração do ferro circulante, ele deve ser dissociado dessa proteína transportadora pela adição de um ácido que agirá precipitando-a. O ferro liberado será, então, quantificado pela adição de um cromógeno, resultando em uma reação de cor. Na redução das reservas corporais de ferro, há um correspondente declínio da concentração do ferro sérico (FeS).⁴² Esse é um parâmetro bastante utilizado, apesar de muito instável, já que a concentração de FeS é alterada, podendo reduzir após o desencadeamento de processos inflamatórios agudos ou crônicos, de processos neoplásicos e após infarto agudo do miocárdio.¹⁶ Altas concentrações são encontradas na doença hepática, na anemia hipoplásica, na eritropoiese ineficaz e na sobrecarga de ferro.⁴³ O intervalo de referência normal depende, sobretudo, do método utilizado e, em geral, varia entre 75 e 175 µg/dL (13 a 31 µmol/L) em homens adultos, e aproximadamente entre 65 e 165 µg/dL (12 a 29 µmol/L) em mulheres. A determinação do FeS de forma isolada é de valor limitado, devendo ser analisada em combinação com os outros parâmetros, como a saturação da transferrina e a FS.¹⁸

Capacidade total de ligação do ferro

A capacidade total de ligação do ferro (CTLF) é uma medida indireta da transferrina circulante. Na deficiência em ferro, há um aumento na síntese de transferrina, cuja capacidade de ligação estará elevada. Havendo diminuição da síntese de transferrina, como acontece em casos de processos inflamatórios ou de aumento do ferro circulante, como na hemocromatose, a CTLF estará reduzida, fornecendo, assim, evidência para diferenciação das duas situações. Porém, deve ser avaliada criteriosamente, uma vez que pode estar dentro da faixa de normalidade quando ambas, inflamação e deficiência, coexistirem. A faixa normal de CTLF varia entre 45 e 70 $\mu\text{mol/L}$ (250 a 390 $\mu\text{g/dL}$). Em função da especificidade e da sensibilidade reduzidas da avaliação da concentração do FeS e da CTLF, costuma-se considerar a relação entre as duas medidas (FeS/CTLF), ou seja, a saturação da transferrina

Saturação da transferrina

A ST é definida como a relação entre o FeS e a CTLF, que é expressa em porcentagem. Normalmente, essa relação é de 16 a 50%, e valores inferiores a 16% são indicativos de um déficit de suprimento de ferro para o desenvolvimento das células vermelhas. A especificidade do teste é limitada, porque tanto o FeS como a CTLF têm seus valores reduzidos na inflamação. Alguns autores sugerem que a ST é mais útil na identificação da sobrecarga de ferro (ST maior que 55%) do que em sua deficiência. A ST é de grande valor no diagnóstico diferencial da talassemia e da anemia ferropriva. Ambas as doenças apresentam microcitose e hipocromia, mas a ST é invariavelmente elevada na talassemia.

Uma avaliação precisa e eficaz, em âmbito populacional, frequentemente necessita da combinação dos diferentes parâmetros apontados, no sentido de se aumentar a especificidade do diagnóstico da deficiência em ferro. Não existe, porém, parâmetro ou combinação ideal para o diagnóstico do *status* de ferro.

Deficiência de ferro e anemia ferropriva

A principal característica da anemia ferropriva franca são os níveis baixos de hemoglobina (homens, < 13 g/dL; mulheres, < 12 g/dL). A saturação da transferrina (< 20%) e a ferritina sérica (< 30 ng/mL) tipicamente estão baixas, enquanto a inflamação deve estar ausente (ver adiante). A hemoglobina corpuscular média (MCH) e o volume corpuscular médio (VCM) são indicadores de deficiência de ferro em hemácias. A deficiência de vitamina B₁₂ ou de folato também pode promover anemia com ou sem deficiência de ferro, e o tamanho celular (microcitose) é importante para a distinção da anemia ferropriva. Na deficiência de ferro sem anemia, os níveis de hemoglobina podem estar normais por causa da

grande quantidade de ferro armazenada no corpo. A ferritina sérica diminuída é o principal indicador de depleção de ferro, porque sua proteína de armazenamento circula de modo dependente da disponibilidade de ferro. A deficiência de ferro tipicamente é caracterizada por níveis de ferritina inferiores a 30 ng/mL. Na presença de inflamação, os níveis de ferritina podem permanecer normais ou até aumentar, porque a ferritina é uma proteína reagente de fase aguda. Nesse contexto, a deficiência de ferro é positivamente identificada pela baixa saturação da transferrina (20-50% da faixa normal).

Table 2 Proposed guidelines by Peeling and colleagues for iron deficiency severity in athletes [112]

Stage 1: Iron deficiency	Iron stores in bone marrow, liver, spleen depleted Ferritin $< 35 \text{ ng mL}^{-1}$ Hemoglobin $> 11.5 \text{ ng dL}^{-1}$ Transferrin saturation $> 16\%$
Stage 2: Iron-deficient non-anemia	Erythropoiesis diminishes as the iron supply to the erythroid marrow is reduced Ferritin $< 20 \text{ ng mL}^{-1}$ Hemoglobin $> 11.5 \text{ ng dL}^{-1}$ Transferrin saturation $< 16\%$
Stage 3: Iron-deficient anemia	Hemoglobin production falls, resulting in anemia Ferritin $< 12 \text{ ng mL}^{-1}$ Hemoglobin $< 11.5 \text{ ng dL}^{-1}$ Transferrin saturation $< 16\%$

TABLE 1 Dietary Reference Intakes for Iron by Life Stage Group

Life stage group	DRI values (mg/day)					
	EAR ^a		RDA ^b		AI ^c	UL ^d
	males	females	males	females		
Life stage group						
0 through 6 mo					0.27	40
7 through 12 mo	6.9	6.9	11	11		40
1 through 3 y	3.0	3.0	7	7		40
4 through 8 y	4.1	4.1	10	10		40
9 through 13 y	5.9	5.7	8	8		40
14 through 18 y	7.7	7.9	11	15		45
19 through 30 y	6.0	8.1	8	18		45
31 through 50 y	6.0	8.1	8	18		45
51 through 70 y	6.0	5.0	8	8		45
> 70 y	6.0	5.0	8	8		45
Pregnancy						
≤ 18 y		23		27		45
19 through 50 y		22		27		45
Lactation						
≤ 18 y		7		10		45
19 through 50 y		6.5		9		45

^a EAR = Estimated Average Requirement.

^b RDA = Recommended Dietary Allowance.

^c AI = Adequate Intake.

^d UL = Tolerable Upper Intake Level. Unless otherwise specified, the UL represents total intake from food, water, and supplements.

DRIs: THE ESSENTIAL GUIDE TO NUTRIENT REQUIREMENTS

Vegetarian diets: Because heme iron is more bioavailable than nonheme iron (milk products and eggs are of animal origin, but they contain only nonheme iron), it is estimated that the bioavailability of iron from a vegetarian diet is approximately 10 percent, rather than the 18 percent from a mixed Western diet. Hence, the requirement for iron is 1.8 times higher for vegetarians. It is important to emphasize that lower bioavailability diets (approaching 5 percent overall absorption) may be encountered with very strict vegetarian diets.

Quadro 27.7. Conteúdo de ferro em alimentos²¹

Alimentos	Peso (g)	Ferro (mg)
Marisco no vapor	100	22
Ostra cozida	100	8,5
Fígado de galinha cozido	100	8,5
Semente de abóbora	57	8,5
Fígado de peru cozido	100	7,8
Tofu	124	6,7
Fígado de boi cozido	100	6,3
Ostra crua	100	5,4
Fígado de vitela cozido	100	5,2
Pistache	64	4,4
Melado	41	3,6
Lombo de boi assado	100	3,5
Carne de boi moída cozida	85	2,2
Cordeiro cozido	100	1,8
Chocolate sem açúcar	28,4	1,8
Vagem de ervilha cozida	80	1,75
Uva-passa	36	1,75
Semente de girassol	33	1,7
Cogumelo	39	0,68
Beterraba	85	0,67
Damasco seco	14	0,66
Alface romana	56	0,62
Suco de uva	253	0,6
Morango fresco	152	0,6
Repolho crespo cozido	65	0,59
Cereja doce	145	0,57
Couve cozida	90	0,55
Uva	160	0,42
Cenoura cozida	76	0,41
Arroz integral cozido	98	0,41
Amora preta fresca	72	0,41
Broto de feijão cozido	62	0,4

Alimentos	Peso (g)	Ferro (mg)
Massa fresca cozida	150	1,7
Abóbora cozida	123	1,7
Batata assada com casca	122	1,7
Carne de peru <i>light</i> cozida	100	1,6
Farinha de aveia cozida	234	1,6
Alcachofra cozida inteira	120	1,6
Massa de trigo cozida	140	1,5
Nozes	60	1,5
Espinafre cozido congelado	95	1,4
Suco de tomate	243	1,4
Vitela cozida	100	1,3
Atum enlatado cozido	100	1,3
Ervilha verde cozida	80	1,3
Noz-pecã	60	1,3
Presunto e carne de porco cozidos	100	1,2
Amendoim	72	1,2
Coxa de frango	52	1,1
Coração de alcachofra cozido	84	1,1
Cevada cozida	78	1
Abacate	100	1
Arroz branco	79	1
Peixe cozido	100	1
Molho de tomate	123	0,94
Pão	28,4	0,87
Espinafre cru	30	0,8
Coco fresco ralado	33	0,79
Folhas de alface	56	0,78
Suco de maçã	244	0,75
Peito de frango	100	0,71
Cachorro quente	100	0,7
Brócolis cozido	85	0,68

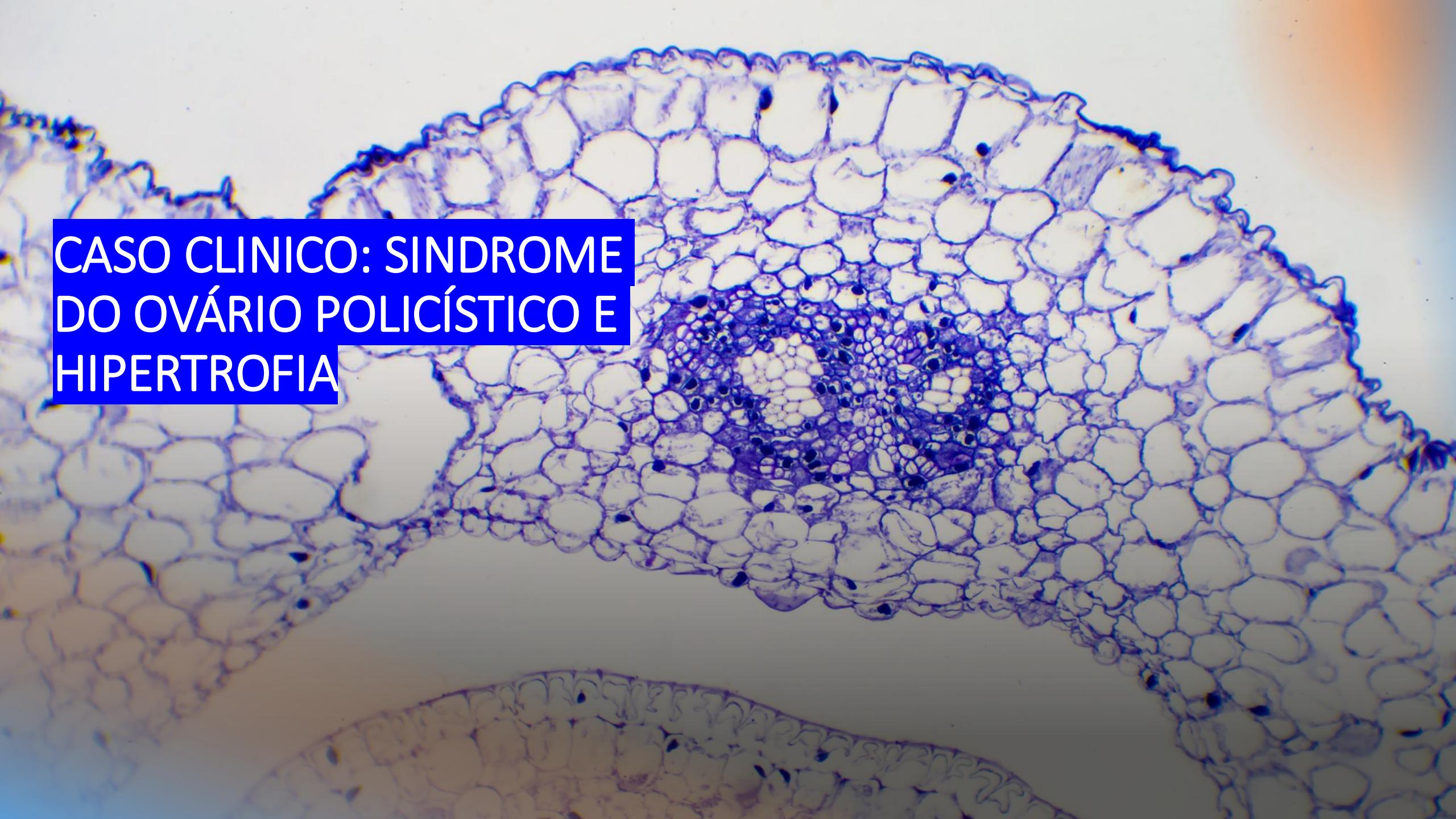
CONCLUSÃO

Aumente o total ingerido frente às referências

Atenção a pacientes que perdem mais ferro frequentemente

Não use ferritina de maneira isolada

Utilize fontes de vitamina C junto ao consumo de fontes de ferro não heme



CASO CLINICO: SINDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO E HIPERTROFIA

INTRODUÇÃO: SOP

A síndrome do ovário policístico (SOP) é categorizada pela presença de duas ou mais das seguintes condições: oligo ovulação crônica ou anovulação, excesso de andrógenos e ovários policísticos presentes. Afeta 5 a 10% das mulheres na fase de reprodução e é a causa mais comum de infertilidade nos países em desenvolvimento. Geralmente tem como manifestações clínicas irregularidades menstruais, sinais de excesso de andrógenos, queda de cabelo no padrão masculino, acne e crescimento de pelos.

Já a diabetes tipo 2 é altamente presente nos países em desenvolvimento e, nos EUA, o diagnóstico é 10 vezes mais alto em mulheres jovens com SOP do que nas sem a síndrome. A intolerância a glicose fica mais comum a partir dos 30 anos em 50% das mulheres com obesidade e SOP. A síndrome metabólica (três critérios preenchidos, dentre eles HDL abaixo de 50mg/ml em mulheres, circunferência de cintura elevada, pressão arterial elevada, triglicerídeos acima de 150mg/dl, pré diabetes) tem uma prevalência duas a três vezes maior nas mulheres com SOP comparando com as sem a síndrome, equalizando idade e IMC.

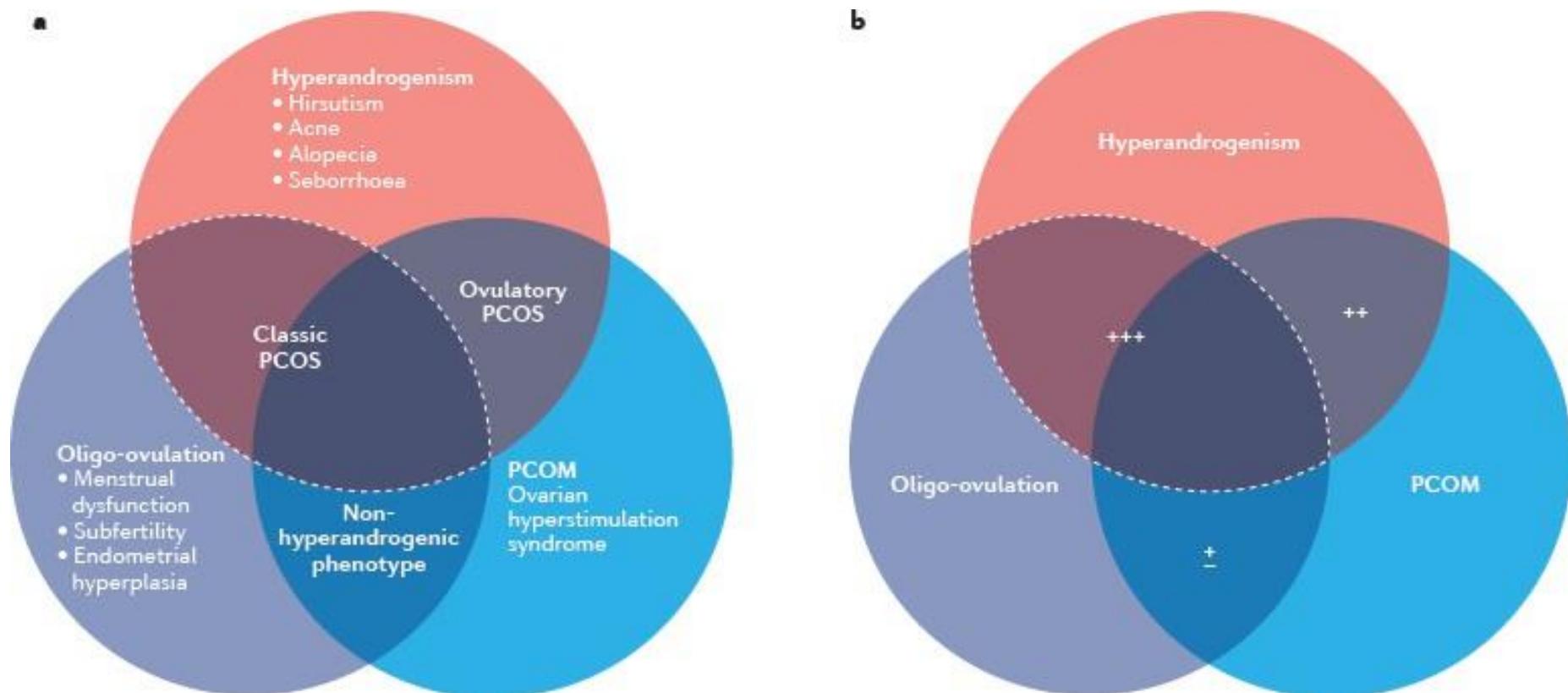
Quadro 1. Critérios Diagnósticos de SOP

PROTOCOLO	CRITÉRIO	CONDIÇÃO
NIH (1990) ⁽¹¹⁾	Hiperandrogenismo Clínico e/ou Laboratorial (HA) Oligo-amenorreia Critérios Ultrassonográficos	HA e oligo-amenorreia obrigatórios, US opcional.
Rotterdam (2003; 2012) ^(7,10)	Hiperandrogenismo Clínico e/ou Laboratorial (HA) Oligo-amenorreia Critérios Ultrassonográficos	Presença de pelo menos 2 dos 3 critérios, nenhum obrigatório
AE-PCOS Society (2009) ⁽¹²⁾	Hiperandrogenismo Clínico e/ou Laboratorial (HA) Oligo-amenorreia Critérios Ultrassonográficos	Obrigatório HA associado a mais um dos 2 critérios, nenhum obrigatório

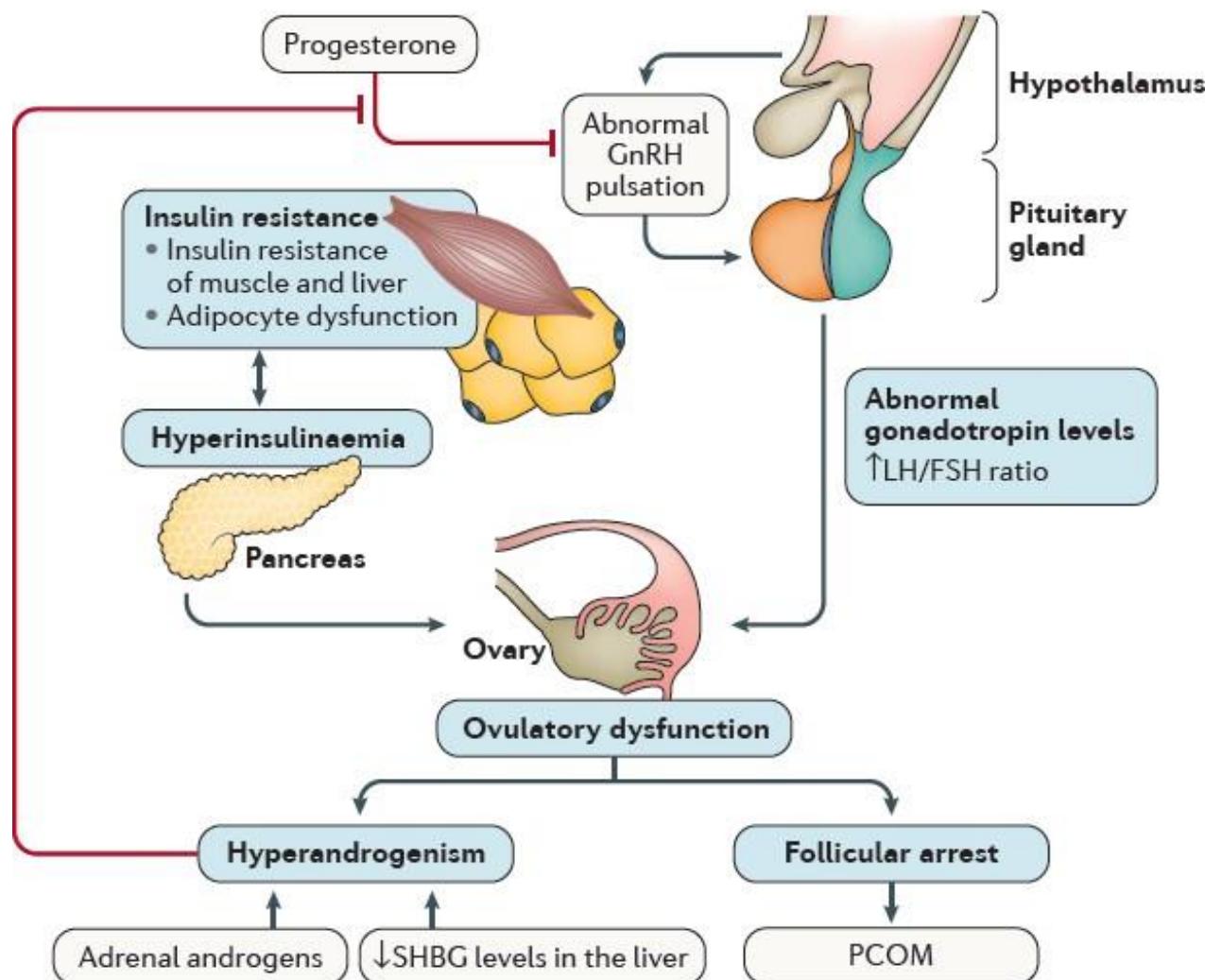
HA- hiperandrogenismo; US- ultrassonografia

TIPOS DE SOP

O excesso de andrógenos pode resultar em manifestações cutâneas, como crescimento de pelos, acne e queda de cabelo, além das disfunções ovulatórias que levam a infertilidade e hiperplasia endometrial ou carcinoma. Uma SOP mais severa ocorre quando há tanto hiperandrogenismo quanto oligoovulação. O próximo fenótipo mais severo consiste no hiperandrogenismo associado às alterações morfológicas da SOP. Já a oligoovulação e alteração na morfologia dos ovários é o fenótipo menos severo, não sendo considerado SOP pela AE-PCOS. Como dito, a SOP também envolve resistência a insulina e disfunção metabólica. Esta resistência é mais vista no fenótipo mais clássico com hiperandrogenismo.



RESISTÊNCIA A INSULINA



A resistência a insulina e o hiperinsulinismo compensatório contribuem para o excesso de andrógenos na mulher, considerando as ações da insulina como co-gonadotropina no ovário. Pacientes com hiperinsulinismo sistêmico tem maior prevalência de SOP. Esta insulina elevada pode ser devido a obesidade, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, mutações nos receptores de insulina e insulinoma.

Entretanto, a resistência a insulina e hiperinsulinismo não são os maiores fatores fisiopatológicos envolvidos na SOP, considerando que nem todas as mulheres com SOP apresentam resistência à insulina e muito menos que todos com resistência a insulina tem SOP, sendo principalmente o excesso de androgênios o fator primordial na SOP. Este excesso também favorece o acúmulo de gordura abdominal e visceral ajudando no aumento de resistência à insulina.

Há a hipótese então de que a SOP resulta de um círculo vicioso de excesso de andrógenos favorecendo a adiposidade abdominal e visceral, gerando maior resistência à insulina e esta age na secreção de andrógenos no ovário e glândulas adrenais.

RESISTÊNCIA A INSULINA E SOP

Um importante elemento da síndrome é a resistência à insulina. A maioria das mulheres com SOP, independente do peso, tem alguma forma de resistência a insulina apesar desta ligação com a SOP não ser completamente compreendida. O que é clara é associação entre resistência a insulina com fatores de riscos cardíacos como dislipidemia e hipertensão.

A hiperinsulinemia nas mulheres pode aumentar a produção de andrógenos e anovulação, considerando que a insulina estimula a produção de andrógenos no ovário, hipersensíveis ao peptídeo, mesmo havendo resistência no músculo e gordura. O excesso de insulina também diminui a produção da globulina ligante de hormônios sexuais (SHBG), aumentando a fração livre e mais atuante da testosterona. Por fim, a insulina pode atrapalhar a ovulação, afetando o desenvolvimento folicular diretamente ou indiretamente pelos maiores níveis de andrógenos causando feedback negativo.

Na nutrição e na medicina, a intervenção que buscamos nestas mulheres é a melhora da sensibilidade a insulina, aumentando a frequência de ovulação e reduzindo testosterona livre. A perda de gordura visceral através da dieta, o uso de metformina e de glitazonas (inibidor de gliconeogênese e hipoglicemiantes, respectivamente) e de acarbose (inibe a absorção de carboidratos) podem ajudar na SOP. Entretanto, a metformina é a droga mais utilizada para tratar diabetes tipo 2 e vem sendo também utilizada na SOP, mesmo em pacientes não diabéticas.

Do androgen levels correlate with sexual function and predict HSDD?

Research determining the associations between the androgens (testosterone and its metabolite 5α -DHT) has been limited by the low levels in women, insufficient sensitivity and specificity of immunoassays to evaluate these low levels and, until recently, a high degree of cross-reactivity between testosterone and other circulating steroids. The limited available data indicate weak, independent associations between testosterone (measured by LC-MS/MS) with sexual desire, orgasm, and self-image in premenopausal women^{83,84} and testosterone (measured by the RIA) with sexual desire, arousal, and masturbation frequency in midlife women.⁸⁵ Early follicular phase levels of total and free testosterone, androstenedione, and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) have been positively correlated with self-reported sexual desire in premenopausal women aged 25–44 years not using hormonal contraception,⁸³ whereas no correlation was found in women with HSDD.⁸⁶ A recent study of women aged 18–39 years, with regular menstrual cycles, not using any sex steroid therapy who had sex steroids measured by LC-MS/MS, found weak positive associations between both sexual desire and sexual pleasure and DHEA and androstenedione.⁸⁴ Orgasm was positively correlated with both testosterone and androstenedione. All analyses were adjusted for age, body mass index, cycle stage, smoking, parity, partner status, and psychoactive medication.

The lack of clear correlation between sexual function and declining androgen levels has been explained by the complexity of androgen metabolism and measurement⁸⁸ and the observation that circulating testosterone levels do not adequately reflect tissue concentrations.^{47,89} Although circulating hormone levels have been used as indicators of tissue exposure, a significant proportion of androgen synthesis may be intracrine, such that circulating precursors and testosterone act as prohormones and are converted to active hormones within target cells. The complex regulation of AR expression plays a key role in androgen effects. Furthermore, androgenic effects vary according to individual variations in the amount and activity of the enzymes 5α -reductase and aromatase and individual differences in the AR response.^{89,90} However, it is still not clear whether the AR activity is a modulator of the androgenic effect on sexual desire⁹⁰ or if levels of intracrine activity of androgens are better parameters for androgen effect on sexual desire.⁸³

Why should testosterone be measured?

Although there are limitations with total testosterone measurement in clinical practice, the Global Position Statement and this consensus panel recommend total testosterone as the best available measure, rather than free or bioavailable testosterone or the FAI. Therapy should not target total testosterone concentrations that exceed those of premenopausal women. There is no definitive testosterone cutoff level to identify women with sexual dysfunction including HSDD.⁶ There is no blood level that is a treatment goal for testosterone therapy, as serum concentrations do not predict treatment efficacy. The main reasons to measure testosterone are (1) to exclude women with midrange to high values (according to the assay used) that would suggest against androgen levels being associated with the patient's symptoms and (2) to monitor testosterone therapy to ensure against supraphysiological values and associated androgen excess side effects.

TABLE 1. KEY TAKE-AWAY MESSAGES

- Androgens, including testosterone, are essential hormones for development and maintenance of female sexual anatomy and physiology and modulation of sexual behavior.
- Testosterone has many physiological actions in women, directly through its cell-specific receptor, by non-receptor-mediated actions, and by conversion to 5α -DHT and estrogens.
- There is no testosterone level for diagnosis of HSDD or for use as a treatment target.
- Total testosterone concentration is the best practical assay.
- Total testosterone and SHBG should be measured before initiating therapy.
- Proper dosing should attain and maintain total testosterone levels in the premenopausal physiological range.
- If an approved female formulation is not available, one-tenth of a standard male dose of 1% transdermal testosterone or about 300 mcg/day can usually achieve the normal premenopausal physiological range.
- Compounded testosterone, pellets, IM injections, and oral formulations are not recommended.
- Additional testing and alternative strategies may be required to assess failure to respond to typical testosterone treatment, particularly when testosterone or SHBG levels are high.

CLINICAL THERAPEUTICS

Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome

John E. Nestler, M.D.

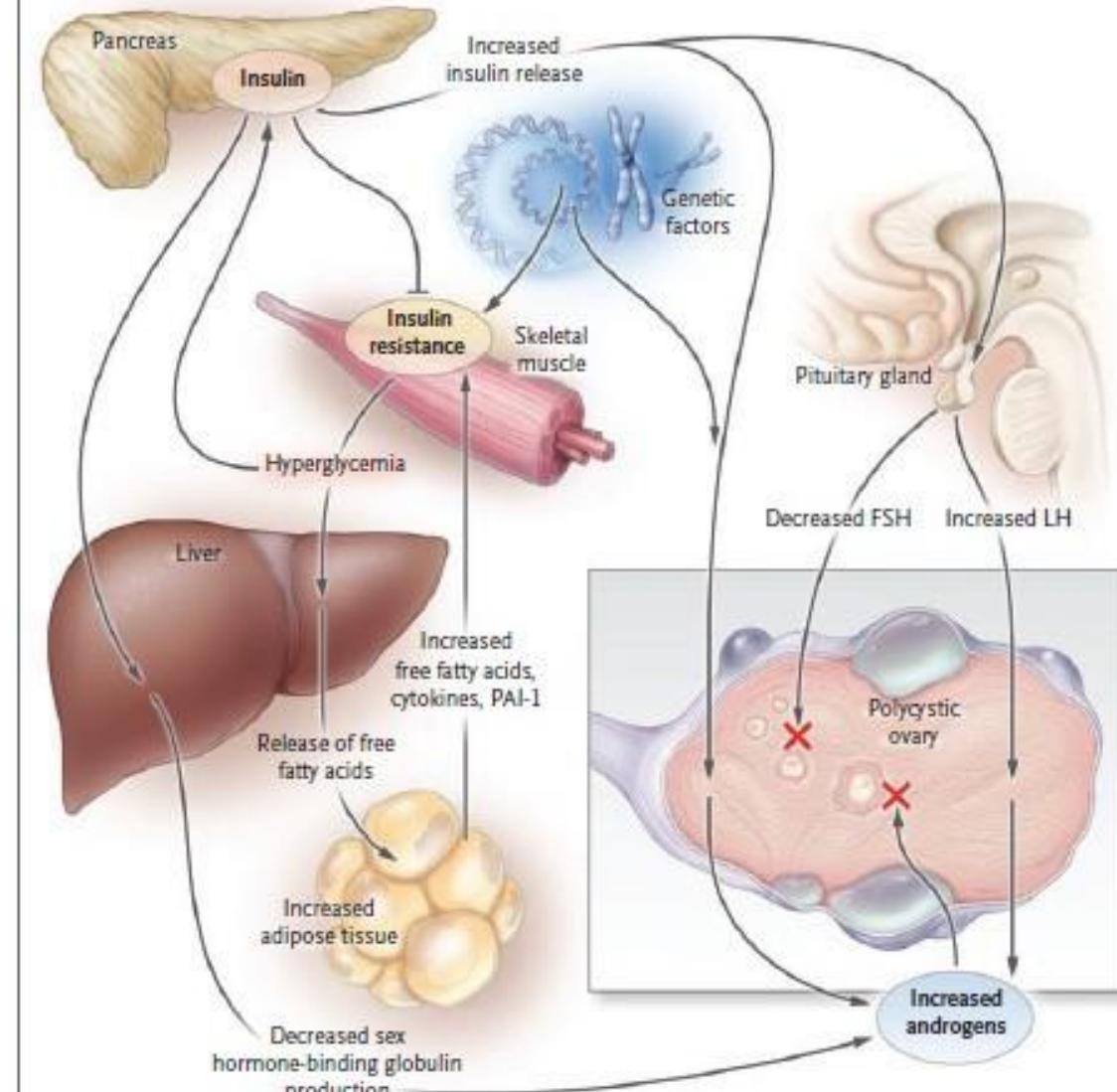


Figure 1. Pathophysiological Characteristics of the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS).

Insulin resistance results in a compensatory hyperinsulinemia, which stimulates ovarian androgen production in an ovary genetically predisposed to PCOS. Arrest of follicular development (red "X") and anovulation could be caused by the abnormal secretion of gonadotropins such as follicle-stimulating hormone (FSH) or luteinizing hormone (LH) (perhaps induced by hyperinsulinemia), intraovarian androgen excess, direct effects of insulin, or a combination of these factors. Insulin resistance, in concert with genetic factors, may also lead to hyperglycemia and an adverse profile of cardiovascular risk factors. PAI-1 denotes plasminogen-activator inhibitor type 1.

USO DE METFORMINA E PRÉ DIABETES

Em 1966 um relato de caso demonstrou que o uso da metformina reduziu níveis de insulina e atividade das enzimas 17.20 liase (atua no caminho de conversão de pregnenolona e progesterona para testosterona). Já em 1998, o uso da metformina aumentou a ovulação comparando com placebo. Em 2003, uma meta análise com 13 estudos e 543 participantes com SOP concluiu que a metformina foi efetiva para aumentar a ovulação (resultados significativos, porém com um intervalo de confiança muito amplo, aumentando as chances entre 2,25 a 6,69 vezes). Após, o estudo *Pregnancy in Polycstic Ovary Syndrome*, com 626 mulheres inférteis confirmou que a adição de metformina ao clomifeno (um modulador seletivo de receptores de estrogênio) aumentou a ovulação comparando com o clomifeno sozinho.

Dois grandes estudos randomizados controlados avaliando prevenção de diabetes tipo 2 mostraram que o uso de metformina diminui o risco para diabetes tipo 2 em 26 e 31% nos pacientes com intolerância a glicose. Já num estudo retrospectivo, o uso de metformina por 43 meses em média em 50 mulheres resultou em nenhuma progressão para diabetes tipo 2, mesmo 11 mulheres tendo intolerância a glicose na baseline. A conversão anual de glicemia normal para intolerância a glicose foi de 1,4%, muito abaixo dos valores de 16 a 19% relatados na literatura.

A terapia depende do objetivo do paciente. Aquelas que reclamação da fertilidade geralmente recebem a recomendação de clomifeno para induzir ovulação. Quando a fertilidade não é um problema e se busca diminuição de testosterona livre e menor chance de gravidez, a prescrição de um contraceptivo com ação anti androgênica pode ajudar. Esta abordagem busca diminuir os sintomas da SOP gerados pelos andrógenos em excesso e regular a menstruação ao longo do mês.

METFORMINA E CONTRACEPTIVOS

Já o uso da metformina visa melhorar a sensibilidade a insulina e retardar ou evitar a progressão de intolerância a glicose para diabetes tipo 2. A metformina também pode diminuir os níveis de andrógenos circulantes pela melhora da sensibilidade a insulina a longo prazo. Para minimizar possíveis efeitos colaterais, as doses iniciais devem ser baixas e junto com alimentos. O autor do estudo relata a própria prática de começar com 500mg de metformina junto a ~~maior~~ refeição, geralmente no jantar (a noite, a sensibilidade a insulina é menor). Após, pode haver o aumento da dose para 500mg duas vezes ao dia, sendo o acréscimo no café da manhã. Caso haja necessidade do aumento, passa ~~para~~ 500mg no café da manhã e 1g no jantar e, por fim, 1g em cada refeição caso haja necessidade.

É importante deixar claro que tal conduta não é um manual já que diversas variáveis podem impactar no uso, como grau de resistência a insulina, melhora com outras terapias como exercícios e dieta e que não há estudos usando avaliação de dose e efeitos nas pacientes com SOP e sim em pacientes com diabetes avaliando hemoglobina glicada. A metformina também não deve ser usada em pacientes com disfunção renal, disfunção hepática, insuficiência cardíaca e com abuso de álcool crônico (risco para hipoglicemia). Lembrando que o uso de qualquer fármaco não reduz a necessidade de mudanças no estilo de vida visando perda de gordura visceral.

Para pacientes preocupados com fertilidade e gravidez, é recomendável utilizar um método barreira para contracepção no uso da metformina sem anticoncepcionais, dado que a restauração da fertilidade pode facilitar a gravidez. Mulheres que desejam evitar a gravidez podem continuar com o uso do contraceptivo (bem indicado, obviamente) enquanto continua a utilizar metformina. Para verificar a fertilidade, o autor também recomenda avaliar como está o ciclo menstrual, níveis de testosterona e medir os valores de progesterona sérica 7 dias antes do início da próxima menstruação. Uma progesterona acima de 4 ng/dl é relacionada com a fase lútea e ovulação.

CONCLUSÃO

Os efeitos adversos mais graves da metformina são raros, como no caso da acidose lática (3 episódios a cada 100000 anos de soma de uso dos pacientes). Já os efeitos gastrointestinais como náuseas e diarreia são mais comuns, podendo afetar 10 a 25% dos pacientes. Pode ser recomendável diminuir a dose nas primeiras 2 a 4 semanas, até que os sintomas diminuam, considerando que costumam ser transitórios. Conforme já demonstrado aqui na Science, há também a possibilidade de diminuição de absorção de vitamina B12 a longo prazo, sendo um cuidado em pacientes de risco (idosos, uso de prazóis, veganos sem reposição adequada, pacientes com doenças intestinais).

Por fim, há também posicionamentos de sociedades científicas. A Androgen Excess Society recomenda que mulheres com SOP, independente do peso, devem ser avaliadas para intolerância a glicose com o teste de tolerância a glicose a cada 2 anos. A American Association of Clinical Endocrinologists recomenda que a metformina seja a intervenção inicial em pacientes com SOP, principalmente nas com obesidade e sobre peso. É recomendável avaliar fertilidade e caso a gravidez seja uma preocupação, indicar um método barreira ou mesmo um contraceptivo caso a paciente tolere.

Neste estudo, há obviamente a opinião do autor (embora tenha sido publicado em um dos principais jornais de medicina) então devemos nos atentar sobre as incertezas presentes, principalmente no tratamento a longo prazo. De maneira interessante, há um relato de caso de uma paciente com síndrome metabólica que não tolerava anticoncepcionais e melhorou tolerância a glicose com metformina. Não devemos enxergar anticoncepcionais como ruins no tratamento e metformina como solução. É importante entender que amenizar sintomas androgênicos inicialmente com os anticoncepcionais pode ajudar na qualidade de vida da paciente quando a prescrição é assertiva e, obviamente, também quando há o desejo de evitar gravidez inesperada.

Por fim, é importante uma dieta adequada, conforme é descrito no material fixo na Science-tv. Há uma sinergia importante que atua não apenas na melhora da fertilidade, quanto na remissão dos sintomas, impactando diretamente na qualidade de vida da paciente.

