



ABORDAGENS CONTEMPORÂNEAS PARA A IDENTIFICAÇÃO E TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO EM ATLETAS

(Publicado: junho de 2023/ Autores: **Peter Peeling PhD, Marc Sim PhD, Alannah KA McKay PhD**/ Tópicos: Suplementos, Nutrição Esportiva, Saúde do Atleta)

Peter Peeling, PhD | Escola de Ciências Humanas (Ciências dos Esportes e Exercícios), Universidade do Oeste da Austrália, Crawley, WA, Austrália

Marc Sim, PhD | Escola de Medicina, Unidade do Hospital Royal Perth, Universidade do Oeste da Austrália, Perth, WA, Austrália

Alannah KA McKay, PhD | Instituto Mary MacKillop para Pesquisas em Saúde, Universidade Católica da Austrália, Melbourne, VIC, Austrália

PONTOS-CHAVE:

- O ferro é um micronutriente essencial da dieta, mas é comum os atletas apresentarem deficiência de ferro com certa frequência.
- Diversos mecanismos estão associados com a deficiência de ferro em atletas, incluindo o sangramento gastrointestinal, a transpiração, hemoglobinúria, hemólise das células vermelhas do sangue, baixa ingestão energética, restrição da dieta, e para as atletas mulheres que menstruam – a perda de sangue pela menstruação.
- Há três estágios na deficiência de ferro conforme a severidade da condição. A padronização da coleta de sangue é necessária para garantir que a determinação dos estoques de ferro seja precisa.
- Há três abordagens fundamentais para tratar a deficiência de ferro: (i) aumentar a ingestão de ferro pela dieta; (ii) a suplementação oral de ferro; (iii) a administração de ferro intravenosa.
- A abordagem escolhida para tratar a deficiência de ferro deve considerar a severidade da deficiência por meio de avaliações bioquímicas e nutricionais.

LEITURA RECOMENDADA

Maior de 2018 SSE #180: Água Fria e Gelo na Redução da Temperatura Corporal durante Exercícios no Calor

Agosto de 2018 SSE #182: Estratégia de Ingestão de Líquidos para Hidratação Ideal e Performance: Planejamento de Ingestão de Líquidos vs. Ingestão na Sede

Agosto de 2018 SSE #183: Gerenciamento de Peso Agudo em Esportes de Combate: Perda de Peso Prévia a Pesagem, Recuperação Pós-Pesagem e Estratégias Nutricionais para Competições

INTRODUÇÃO

O ferro é um micronutriente essencial na nossa dieta que contribui com diversos papéis centrais com relevância para o exercício e performance esportiva. Por exemplo, o ferro é fundamental para a produção saudável das células vermelhas do sangue, essenciais para o transporte de oxigênio e, portanto, para a capacidade aeróbica de um indivíduo. Além disso, o ferro tem um papel crítico na mitocôndria na cadeia transportadora de elétrons, o que significa haver uma relação entre esse micronutriente e a produção de energia (trifosfato de adenosina). De maneira conjunta, o suprimento de oxigênio e a produção de energia mitocondrial são os alicerces para a atividade aeróbica e, portanto, faz sentido que estoques saudáveis de ferro sejam essenciais para a busca da máxima condição atlética. No entanto, a deficiência de ferro é o problema nutricional mais comum relatado globalmente, e em várias populações atléticas sugere-se que o impacto seja aproximadamente 15-35% das mulheres e cerca de 5-11% dos homens (Sim et al., 2019).

A alta incidência da deficiência do ferro nas populações atléticas é provavelmente o resultado de uma combinação complexa de mecanismos que coexistem, criando situações agudas para a perda de ferro, além das dificuldades relacionadas ao consumo e à absorção de quantidades suficientes de ferro da dieta para auxiliar as demandas maiores (reposição e adaptação). Tais mecanismos agudos para a perda de ferro podem incluir o sangramento gastrointestinal, a transpiração, hemoglobinúria e hemólise das células vermelhas do sangue, que podem ocorrer a partir da combinação da perda de líquidos, desidratação e o estresse mecânico do próprio exercício (para revisão veja Peeling et al., 2008). Além disso, as dificuldades na absorção de ferro podem ser o resultado de alterações induzidas pelos exercícios nos hormônios que regulam a captação de ferro no intestino (Peeling et al., 2009), enquanto as dificuldades em se consumir quantidades suficientes de ferro podem

estar relacionadas com a baixa disponibilidade de energia (BDE). Neste contexto, a ingestão insuficiente de calorias ocorre em relação às necessidades de energia do atleta, que está associada com a redução da quantidade de ferro consumido pela dieta (Petkus et al., 2017). Finalmente, em atletas do sexo feminino, o perfil hormonal em um ciclo menstrual natural pode ter algum impacto na regulação da absorção de ferro (Kim et al., 1993; Laine et al., 2016), enquanto a perda de sangue pela menstruação também tem um papel significativo na perda de ferro. Estes últimos dois mecanismos explicam provavelmente a alta prevalência da deficiência de ferro em atletas mulheres em comparação aos homens (Coad & Conlon, 2011). De maneira conjunta, esta é a miríade de fatores que, combinados, parecem ter um impacto negativo nos estoques de ferro dos atletas ao longo do tempo.

O papel deste artigo do Sports Science Exchange (SSE) é inicialmente explorar o impacto do exercício na regulação e na absorção de ferro, antes de estabelecer abordagens atuais para definir uma deficiência de ferro em populações atléticas. Posteriormente, as diversas opções de tratamento disponíveis para melhorar o estado de ferro de uma atleta são discutidas, fornecendo recomendações alinhadas com a severidade do assunto. Por fim, a esperança é fornecer tanto aos atletas quanto aos profissionais um guia prático para ajudar a navegar a complexa questão da deficiência de ferro no esporte.

OS EXERCÍCIOS E A REGULAÇÃO DA ABSORÇÃO DE FERRO

A absorção de ferro no intestino é regulada pelo hormônio hepcidina, que sofre regulação homeostática segundo as necessidades corporais de ferro (Nemeth et al., 2004). A hepcidina interage com as células exportadoras de ferro do corpo, a ferroportina, causando uma degradação do canal que inibe a habilidade de transferir ferro do intestino para a circulação (Nemeth et al., 2004). Quando

as necessidades corporais de ferro são baixas (altos estoques de ferro), os níveis de hepcidina são elevados para prevenir a entrada excessiva de ferro; ao contrário, quando as necessidades de ferro do corpo são altas (baixos estoques de ferro), os níveis de hepcidina são inibidos para estimular a captação intestinal de ferro (Nemeth et al., 2004). Apesar deste processo aparentemente bem regulado, há fatores adicionais em jogo que também podem influenciar os níveis circulantes de hepcidina, como as citocinas inflamatórias (chamadas de interleucinas-6; IL-6) (Kemna et al., 2005) e as vias estimuladas pela hipóxia (Hintze & McClung, 2011). Curiosamente, uma elevação nos níveis de IL-6 mostrou aumentar diretamente os níveis circulantes de hepcidina. Isso foi mostrado inicialmente em roedores injetados com lipopolissacarídeos (LPS; para estimular a inflamação), onde uma elevação significativa da IL-6 foi seguida por um aumento significativo dos níveis de hepcidina, 3 horas mais tarde; uma resposta que não foi replicada em roedores com deficiência de IL-6 que receberam injeções idênticas de LPS (Kemna et al., 2005).

Esses achados são relevantes em contextos atléticos, já que é bem estabelecido que o estímulo do exercício resulta em um aumento temporário dos níveis de IL-6, no período imediatamente após o exercício (Pedersen, 2000). Este fato conhecido resultou no trabalho inicial do nosso time de pesquisa, para determinar se os aumentos induzidos pelo exercício da IL-6 foram associados a um aumento dos níveis de hepcidina, semelhante ao que foi observado nos modelos com roedores. Em nossas repetidas medidas, em um estudo cruzado (crossover), submetemos atletas, homens e mulheres, a corrida em esteira por 60 minutos, ou ao repouso; onde ficaram sentados no laboratório pelo mesmo período (Peeling et al., 2009). Imediatamente antes deste estímulo de exercício (ou repouso), e então imediatamente depois, e em momentos 3, 6 e 24 horas após o exercício, nós realizamos medidas dos níveis circulantes de IL-6 e de hepcidina para checar o impacto do exercício na regulação aguda de ferro. Nossos dados mostraram que, em comparação com ambas as condições, repouso e a inicial (pré-exercício), a IL-6 estava significativamente maior imediatamente após o exercício, enquanto os níveis de hepcidina estavam significativamente elevados tanto 3 horas como 6 horas após o exercício. Desde este trabalho em 2009, diversos estudos replicaram estes achados, e é agora bem estabelecido que os aumentos transitórios significativos dos níveis de hepcidina ocorrem 3 horas após o término de uma sessão de exercícios (Dahlquist et al., 2017; McCormick et al., 2019; Newlin et al., 2012). Estes resultados levantam questões interessantes e relevantes em relação ao momento da ingestão de alimentos em torno do exercício, já que sabemos que o papel da hepcidina é diminuir a absorção de ferro no intestino; então, as pesquisas mais recentes procuraram explorar o impacto da hepcidina na absorção de ferro usando marcadores isotópicos para acompanhar o metabolismo do ferro no período pós-exercício (Barney et al., 2022; McCormick et al., 2019). Esta pesquisa é explorada mais detalhadamente nas próximas sessões.

Um fato interessante, é que nosso trabalho também mostrou que um aumento temporário nos níveis de hepcidina 3 horas após o exercício não é evidente em atletas considerados deficientes de ferro (ferritina sérica < 30 µg/L), apesar da ocorrência de um aumento na IL-6 após o exercício (Peeling et al., 2014). Este resultado mostra um mecanismo de competição com o estoque de IL-6, de tal forma, que a habilidade do corpo em detectar sua necessidade de ferro pode superar o impacto de uma resposta inflamatória elevada, para estimular a captação de ferro no intestino. Está é uma resposta corporal positiva para aqueles que já sofrem com deficiência de ferro, no entanto, o resultado não é o mesmo para aqueles que apresentam

estoques “limitrofes” de ferro. Neste grupo, os dados mostraram que as elevações da hepcidina ocorrem em indivíduos com ferritina sérica no intervalo de 30-50 µg/L (Peeling et al., 2014), o qual é considerado um estoque de ferro sub-ótimo em atletas que estão desafiando o corpo a se adaptar ao estímulo do exercício. Além disso, quando um atleta deficiente de ferro está tentando repor os estoques de ferro através da suplementação oral deste micronutriente, é comum que seus estoques de ferro apenas melhorem a um nível que os traga de volta para o intervalo “sub-ótimo”. Assim, os atletas que apresentam estoques de ferro no intervalo sub-ótimo estão possivelmente em um ciclo perpétuo de entrada e saída do estado de deficiência de ferro, o que pode começar a impactar na consistência nos treinos e na performance com o tempo. Não temos a intenção de dizer que o problema não pode ser abordado através da suplementação; no entanto, isso destaca que o tratamento da deficiência de ferro pode ser lento e requer monitoramento rotineiro para avaliar a eficácia da abordagem de tratamento.

Devido a essas questões, há um foco necessário nos testes do estado de ferro dos atletas e nas abordagens para a ingestão e suplementação de ferro para uma máxima eficácia. Logo, o restante deste artigo do SSE irá focar nas abordagens práticas e contemporâneas para a avaliação do estado de ferro e a reposição dos estoques de ferro nos atletas deficientes deste micronutriente.

TESTES DOS NÍVEIS DE FERRO E OS LIMITES DE INTERPRETAÇÃO

Em 2019, nosso time de pesquisa desenvolveu um esquema de triagem de ferro específico a atletas (Sim et al., 2019) para auxiliar técnicos, atletas e profissionais da saúde ao destacar: (i) os fatores específicos que aumentam o risco do atleta para deficiência de ferro; (ii) os pontos de corte para parâmetros hematológicos; e (iii) as estratégias para melhorar a precisão das avaliações da deficiência de ferro. Essas informações estão resumidas na figura 1 e, de maneira conjunta, fornecem diretrizes em relação à frequência com que os níveis de ferro dos atletas devem ser avaliados.

Atualmente, há um debate sobre quais variáveis hematológicas deveriam ser utilizadas para avaliar o estado de ferro de uma atleta, com diversos biomarcadores já estabelecidos e alguns novos estando disponíveis para consideração (veja Clenin et al., 2015). Contudo, quando se tratando de populações atléticas, propomos que a avaliação clínica mínima de rotina para a deficiência de ferro deve incluir a análise da ferritina sérica (FerS), da concentração de hemoglobina (Hb) e da saturação da transferrina (SatT) (Peeling et al., 2007; Sim et al., 2019). Estes indicadores do ferro fornecem uma indicação dos estoques atuais de ferro (FerS), níveis de células vermelhas (Hb) e o transporte (SatT), valores críticos na determinação do estado funcional do ferro. Utilizando estes biomarcadores, três estágios da deficiência de ferro foram propostos em populações atléticas (Peeling et al., 2007) (Figura 1).

COLETA DE SANGUE PADRONIZADA

- Momento do dia: preferencialmente pela manhã
- Bem hidratado
- Atividade baixa a moderada nos 2-3 dias anteriores
- Sem infecção ou doença, na semana anterior



		Ferritina	Hb	TSAT
Estágio 1 - ID	Reservas de ferro depletadas	< 35 µg/L	Homens >130 g/L Mulheres >120 g/L	>16%
Estágio 2 IDNA	Produção de RBC e suprimento de ferro reduzidos	<20 µg/L	Homens >130 g/L Mulheres >120 g/L	<16%
Estágio 3 IDA	Níveis de Hb caem e anemia se manifesta	<12µg/L	Homens <130 g/L Mulheres <120 g/L	<16%



CALENDÁRIO DE TRIAGEM

Anualmente	<ul style="list-style-type: none"> • Sem histórico de deficiência de ferro • Sem histórico de menstruação irregular/excessiva (ou amenorreia) • Sem relatos de fadiga após descanso prolongado • Esportes de força/explosão com componente mínimo de endurance • Sem restrições alimentares relacionadas ao ferro (não vegetariano ou vegano) • Sem evidência de baixa disponibilidade de energia • Sem intenção de se submeter a treinos em hipóxia (altitude) nos próximos 12 meses • Sem patologia subjacente (doença celíaca ou de Crohn)
A cada 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Mulheres • Histórico de deficiência de ferro (Estágio 1) nos últimos 2 anos • Histórico (≥ 24 meses) de menstruação irregular/excessiva nos últimos 2 anos • Intenção de se submeter a treinos com cargas altas em endurance ou esportes coletivos • Sem relatos de fadiga após descanso prolongado • Sem restrições alimentares relacionadas ao ferro (não vegetariano, ou vegano) • Sem evidência de baixa disponibilidade de energia • Intenção de se submeter a treinos em hipóxia (altitude) nos próximos 12 meses
A cada 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Histórico recente de ID (Estágio 1,2 ou 3) nos últimos 2 anos • Evidência de menstruação irregular/excessiva, ou amenorreia • Treinos com cargas altas em endurance, ou esportes coletivos • Fadiga prolongada mesmo após longo descanso • Capacidade de exercício reduzida durante o treinamento; performance ruim sem explicação • Dieta restrita (vegetariana ou vegana) • Evidência de baixa ingestão e disponibilidade de energia • Intenção de se submeter a treinos em hipóxia (altitude) nos próximos 6 meses

Figura 1: esquema para a padronização e interpretação da triagem sanguínea do estado de ferro em atletas (adaptado de m Peeling et al., 2007 and Sim et al., 2019). ID = depleção de ferro; IDNA = deficiência de ferro não-anêmica; IDA = deficiência de ferro com anemia; Hb = hemoglobina; TSAT = saturação da transferrina; RBC = células vermelhas do sangue.

O estágio 1 (depleção de ferro; ID) é caracterizado pela FerS depletada sem alteração notável na Hb ou na SatT. Caso a condição fique sem tratamento, a redução nos estoques de ferro pode progredir para um comprometimento adicional dos estoques de ferro, e uma diminuição da ligação do ferro com a transferrina (estágio 2: deficiência de ferro não-anêmica; IDNA), apesar da Hb neste estágio permanecer suficiente. A progressão da condição a partir deste ponto resulta em uma produção comprometida de células vermelhas do sangue, resultando em níveis prejudicados de Hb, indicando que o estágio 3 da anemia por deficiência de ferro (IDA) foi atingido. A literatura atual sugere que a capacidade de exercício e a performance atlética são afetadas de maneira importante apenas quando um atleta atinge o estágio 3 (IDA), quando o transporte de oxigênio é substancialmente reduzido (Myhre et al., 2015); enquanto o impacto da ID e IDNA na performance permanece incerto (Burden et al., 2015; Rubeor et al., 2018). No entanto, os efeitos negativos da IDNA (estágio 2) podem estar associados com a função prejudicada das enzimas oxidativas, das proteínas respiratórias, da função imunológica e da percepção da fadiga; condições que em conjunto podem prejudicar a performance (Burden et al., 2015), especialmente em atletas de alta-performance, nos quais a otimização dos fatores que impactam na adaptação é crucial. Desta forma, uma identificação antecipada por meio do protocolo de triagem proposto é essencial, já que a correção precoce da depleção de ferro irá provavelmente prevenir o problema de progredir ainda mais para os estágios 2 e 3. Salientando que suplementar o ferro em populações não-deficientes não melhora a performance (veja Sim et al., 2019, para revisão) e, na verdade, ter muito ferro no sistema pode ser tóxico (Papanikolaou & Pantopoulos, 2005), o que torna o conceito de “quanto mais, melhor” irrelevante para a suplementação de ferro.

Sobretudo, a padronização da coleta de sangue é imperativa para melhorar a precisão da avaliação do estado de ferro do atleta. Além disso, a carga nos treinos nos dias antecedentes à avaliação sanguínea deve ser controlada e considerada. Especificamente, qualquer treino com o potencial de induzir altos níveis de dano muscular e inflamação (como os exercícios excêntricos) deve ser evitado quando possível. Isso é especialmente relevante para a FerS, que sabidamente é elevada como parte da resposta à fase aguda, especialmente após treinamento intenso ou quando um atleta teve uma doença (Fallon et al., 2001). De maneira importante, alterações no volume do plasma podem impactar na Hb, e se não consideradas, podem apresentar uma pseudo-anemia (ou anemia do esporte), que pode fornecer um cenário distorcido do estado atual de ferro do atleta. Idealmente, a coleta de sangue deve ocorrer pela manhã, após um dia de descanso antes do retorno dos treinos, com o atleta apresentado um estado saudável e hidratado após o jejum noturno (Sim et al., 2019).

OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA A SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO

Quando um atleta foi identificado com estoques de ferro comprometidos, o profissional da saúde (nutricionista ou médico esportivo) deve então trabalhar com o atleta para decidir a melhor abordagem para auxiliar a resolver o problema. Normalmente, há três abordagens para tratar a deficiência de ferro. Estas incluem (i) um aumento da ingestão de ferro da dieta (também conhecida como abordagem “alimentos primeiro”); (ii) uma suplementação oral de ferro; ou (iii) uma infusão de ferro intravenosa. Geralmente, a abordagem escolhida irá depender da severidade da deficiência de ferro, e a decisão deve considerar os resultados da triagem sanguínea conforme o esquema delineado acima. Em casos de uma ID, uma abordagem inicial de aumentar a ingestão de ferro da dieta pode ser considerada, especialmente se qualquer avaliação nutricional associada mostrar uma BDE em geral, ou deficiência de nutriente na dieta. Contudo,

se o aumento da ingestão de ferro não for possível por meio de alimentos isoladamente, a adição de um suplemento nutricional de ferro pode ser o próximo passo considerado no processo de tomada de decisão. Destacando que o aumento da ingestão de ferro da dieta e o suplemento oral de ferro combinados podem ser utilizados em casos de estágio 2 (IDNA). Por fim, em casos persistentes e não-responsivos, onde o estágio 3 já foi alcançado, o uso de uma infusão de ferro pode ser considerado; no entanto, essa abordagem parenteral deve ser seguida apenas após consulta com um médico esportivo experiente.

Aumentar a ingestão de ferro da dieta

Como uma abordagem inicial na melhora dos estoques de ferro, os profissionais de saúde que trabalham com atletas apresentando comprometimento do ferro devem considerar uma avaliação nutricional para explorar a ingestão de energia em geral do atleta, o seu consumo de micronutrientes fundamentais, as combinações de alimentos que consomem e, importante, o momento do consumo dos nutrientes. Em conjunto, estes fatores são cruciais para saber mais o contexto da regulação do ferro, com uma avaliação nutricional sendo potencialmente útil para destacar as áreas de preocupação relevantes da ingestão e absorção do ferro. Por exemplo, a BDE é comum em populações atléticas com altos volumes de treino e/ou em esportes dependentes do peso, onde o físico está associado ao sucesso, e nas quais a ingestão de energia não é suficiente para atender as demandas (Wasserfurth et al., 2020). Em tais contextos, a redução coexistente da ingestão de micronutrientes (incluindo o ferro) é comum e, portanto, uma avaliação da ingestão geral de energia pode revelar oportunidades para aumentar o ferro por meio do maior consumo geral de nutrientes. Uma avaliação nutricional pode também destacar as fontes de ferro consumidas pelo atleta na dieta, o que pode indicar as quantidades presentes de ferro heme (origem animal) e não-heme (origem vegetal). De maneira interessante, o ferro heme mostra uma eficiência muito maior de absorção quando comparado a fontes não-heme (5-35% do ferro heme dos alimentos é absorvido, em comparação com apenas 2-20% do ferro não-heme) (Beard & Tobin, 2000). O ferro heme é normalmente encontrado no tecido animal, enquanto o ferro não-heme está em fontes de origem vegetal. Logo, são as diferenças na absorção possivelmente entre o ferro heme e não-heme que explica provavelmente a maior prevalência da deficiência de ferro em atletas com restrição nutricional (vegetarianos) em comparação àqueles que consomem uma dieta mista de fontes tanto animais, quanto vegetais (Pawlak et al., 2018). Além da fonte de ferro, a avaliação nutricional pode também considerar as combinações de alimentos consumidos concomitantemente. É importante destacar que há diversos inibidores (como o cálcio, polifenóis e taninos) e estimuladores (como a vitamina C) da absorção do ferro da dieta que devem ser considerados (evitados ou explorados), quando se tomar decisões sobre quais alimentos consumir quando se tentar maximizar a captação de ferro proveniente de uma determinada refeição (Hurrell & Egli, 2010).

Por fim, o momento da ingestão de ferro deve também ser explorado como parte da avaliação nutricional, com um foco específico no momento do dia no qual alimentos ricos em ferro são consumidos (já que as concentrações de hepcidina mostram um aumento diurno, ao longo do dia, Trout et al., 2012), e a proximidade da ingestão de ferro em relação ao exercício (Barney et al., 2022; McCormick et al., 2019). Tais considerações podem ser importantes para otimizar a captação de ferro, já que um trabalho do nosso grupo mostrou que a absorção fracional de ferro (medida utilizando isótopos estáveis de ferro) é maior pela manhã em comparação com a tarde, e quando a ingestão se dá em até 30 minutos após o término do exercício (McCormick et al., 2019).

Curiosamente, tanto os níveis de IL-6 após o exercício (imediate), quanto a hepcidina (3 horas após) estavam elevados no nosso estudo. No entanto, parece que se houver o consumo de alimentos em uma curta janela de tempo após o término do exercício (antes do pico nos níveis de hepcidina), os atletas podem otimizar a captação de ferro provenientes de uma única refeição. Como respaldo a este conceito, uma redução de 36% na absorção fracional de ferro (também utilizando isótopos estáveis do ferro) foi observada quando o ferro foi consumido 2 horas após o exercício (em comparação com o ensaio controle em repouso), cronometrado para coincidir com o pico nas concentrações de hepcidina 3 horas após o exercício (Barney et al., 2022). Desta forma, o pensamento contemporâneo sobre a otimização da absorção de ferro proveniente da dieta sugere que façamos nossas refeições mais ricas em ferro de manhã, e se houver treino, no intervalo de 30 minutos após completar a sessão de exercícios.

Suplementos orais de ferro

Os suplementos de ferro orais são a abordagem utilizada mais comum para lidar com a deficiência de ferro. Contudo, como sugerido no nome, essa opção deve ser considerada um auxílio complementar para o aumento da ingestão de ferro da dieta, considerada no contexto da avaliação nutricional, explorando o impacto das fontes de ferro, do momento do consumo e da ingestão concomitante de certos alimentos na absorção. Suplementos de ferro orais vêm em muitas formas, variando em termos de dosagem, formulação (pílula vs. líquido; liberação lenta ou rápida) e estado químico (na forma ferroso ou férrico) (Santiago, 2012). Contudo, comprimidos de sulfato ferroso são a abordagem mais comumente escolhida para o tratamento oral da deficiência do ferro. Normalmente, os regimes para o tratamento oral do ferro consistem em um suplemento de ferro diário, que varia no conteúdo elementar de ferro, indo de 60-200 mg. Geralmente, a abordagem da dosagem mais baixa é utilizada para indivíduos com baixa tolerância gastrointestinal (GI) ao suplemento (Rimon et al., 2005), e as maiores dosagens utilizadas para a deficiência severa (como, no estágio 3; IDA), ou por breves períodos para atletas com baixos estoques de ferro, procurando auxiliar em caso de estadia iminente em altitude (Govus et al., 2015; Stellingwerf et al., 2019). Comumente, no entanto, uma dose diária de aproximadamente 100 mg é consumida, normalmente combinada com uma fonte adicional de vitamina C para ajudar a aumentar a absorção. Tal abordagem é bem estabelecida para elevar os níveis de FerS em 30-50% em 6-8 semanas (Dawson et al., 2006; McCormick et al., 2020). É importante considerar nas abordagens para restaurar o estado de ferro de um indivíduo o distúrbio GI que ocorre normalmente, atribuído ao consumo regular de sulfato ferroso. Tal efeito colateral negativo pode reduzir o cumprimento e o comprometimento ao protocolo de suplementação, e em casos severos, pode afetar negativamente a habilidade do atleta em treinar efetivamente. Assim, os atletas que apresentam um estresse GI proveniente da suplementação oral de ferro devem considerar: (a) reduzir o conteúdo de ferro do suplemento (como, 60 mg) (Rimon et al., 2005); (b) consumir uma formulação alternativa, ou de nova geração (como, com revestimento entérico, combinada com maltodextrina, ferro sucrosomial etc.) (Cancelo-Hidalgo et al., 2013; Elli et al., 2018); ou (c) reduzir a frequência da ingestão (em dias alternados) (McCormick et al., 2020; Stoffel et al., 2020). Um trabalho recente do nosso grupo (McCormick et al., 2020) mostrou que consumir 105 mg de ferro elementar em dias alternados foi igualmente efetivo em elevar os níveis de FerS (cerca de 60% de aumento), em comparação ao consumo diário, apesar de apenas 50% do conteúdo total de ferro

ter sido consumido na condição alternada (2.914 vs. 5.824 mg em 8 semanas). Desta forma, um protocolo de suplementação oral de ferro em dias alternados para atletas parece uma abordagem viável, econômica e favorável ao intestino, visando aumentar os estoques de ferro.

Infusões de ferro intravenosas

Apesar da eficácia estabelecida e dos resultados consistentes da suplementação oral de ferro, está claro que o processo é relativamente lento (8 semanas, ou mais), e se os estoques da FerS estão extremamente baixos, o impacto da suplementação oral é relativamente pequeno (um aumento de 70% em um atleta com IDA, com FerS de 12 µg/L, apenas aumenta os níveis para 20 µg/L ainda os classificando no estágio 2 (IDNA) – assumindo que a Hb também melhorou com o tratamento). Desta forma, em casos de IDA severos e não-responsivos à suplementação oral, deve-se considerar o uso de ferro intravenoso (IV) como um meio rápido e efetivo de evitar o intestino e entregar o ferro diretamente na circulação. Em nota, uma dose de 300-500 mg de ferro IV pode aumentar os níveis da FerS em 200-400% (Garvican et al., 2014), com as concentrações máximas de ferritina ocorrendo após 7-9 dias e a Hb aumentando em 2-3 semanas (Baird-Gunning & Bromley, 2016). Contudo, a literatura também sugere que o impacto do tratamento com ferro IV é apenas efetivo em aumentar a Hb em populações onde a anemia está presente, com evidências de baixa a muito baixa qualidade para sugerir qualquer impacto positivo em IDNA (Miles et al., 2019). Portanto, abordagens IV para o tratamento de ferro devem ser reservadas para casos severos e persistentes de IDA em populações atléticas, com qualquer decisão para se realizar esse método de tratamento tomada em conjunto com um médico esportivo experiente, dadas as complexidades das regras da Agência Mundial Antidoping (WADA) que existem em relação aos vários métodos de oferta (para detalhes, veja Sports Integrity Australia, 2019).

APLICAÇÕES PRÁTICAS

- Testes rotineiros dos estoques de ferro de um atleta devem ocorrer de acordo com o esquema de avaliação do ferro estabelecido na Figura 1.
- Avaliações nutricionais em um atleta com deficiência de ferro devem explorar a ingestão total de energia, a composição de ferro da dieta, as combinações de alimentos ingeridos com alimentos ricos em ferro, e o momento da ingestão de ferro em relação ao período do dia e à proximidade do exercício.
- Se uma estratégia nutricional é julgada adequada, a abordagem “alimentos primeiro” para aumentar a ingestão de ferro deve incluir:
 - A ingestão de energia correspondente à demanda.
 - Uma garantia de que exista um equilíbrio de fontes alimentares de ferro heme e não-heme na dieta e a maximização da ingestão de ferro não-heme em populações que não consomem carne.
 - A maximização do consumo concomitante de estimuladores da absorção de ferro (vitamina C) e minimização do consumo conjunto de inibidores da absorção de ferro (cálcio, polifenóis, etc.), quando alimentos ricos em ferro são ingeridos.
 - O consumo de refeições ricas em ferro pela manhã, e se houver treinos, no intervalo de 30 minutos após o término do exercício.

- Se ferro adicional é necessário, suplementos orais de ferro devem ser utilizados para complementar a estratégia de tratamento. Considerações para os suplementos orais de ferro devem incluir:
 - Consumir um comprimido de sulfato ferroso diariamente, contendo aproximadamente 100 mg de ferro elementar, por um período de 8 semanas antes de reavaliar os resultados sanguíneos.
 - Em casos nos quais o incômodo GI persistir, considere reduzir a dose diária para 60 mg de ferro elementar, utilizando uma formulação com revestimento entérico ou de liberação lenta, ou então reduzir a dosagem geral, consumindo o suplemento apenas a cada dois dias.
 - Em casos severos e persistentes de IDA, discutir a opção de tratamento com ferro IV com o seu médico esportivo. No entanto, esteja atento às regras atuais da WADA em relação à administração de produtos de ferro IV.

RESUMO

Apesar do ferro ser um micronutriente essencial da dieta, os atletas comumente apresentam deficiência de ferro. Uma série de mecanismos estão associados com a deficiência de ferro em atletas, e embora seu impacto individual na perda de ferro ser provavelmente pequeno a partir de uma única sessão de exercícios, é a interação e o efeito cumulativo ao longo do tempo que possivelmente influenciará o estado geral de ferro. Compreender os mecanismos da perda de ferro em relação ao exercício é importante na abordagem estratégica para repor e manter os estoques saudáveis de ferro, já que essa informação pode nos auxiliar a melhor determinar como e quando consumir nossas refeições ricas em ferro e/ou suplementos. Um aspecto essencial para um resultado efetivo é garantir que os atletas estejam trabalhando com nutricionistas e médicos esportivos experientes como parte da sua avaliação nutricional e planos de tratamento.

Os pontos de vista expressos são dos autores e, não refletem necessariamente a posição ou políticas da PepsiCo, Inc.

REFERÊNCIAS

- Baird-Gunning, J., and J. Bromley (2016). Correcting iron deficiency. *Aust. Prescr.* 39:193-199.
- Barney, D.E., J.R. Ippolito, C.E. Berryman, and S.R. Hennigar (2022). A prolonged bout of running increases hepcidin and decreases dietary iron absorption in trained female and male runners. *J. Nutr.* 152:2039-2047.
- Beard, J., and B. Tobin (2000). Iron status and exercise. *Am. J. Clin. Nutr.* 72(2 Suppl):594S-597S.
- Burden, R.J., K. Morton, T. Richards, G.P. Whyte, and C.R. Pedlar (2015). Is iron treatment beneficial in iron-deficient but non-anaemic (IDNA) endurance athletes? A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 49:1389-1397.
- Cancelo-Hidalgo, M.J., C. Castelo-Branco, S. Palacios, J. Haya-Palazuelos, M. Ciria-Recasens, J. Manasanch, and L. Perez-Edo (2013). Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr. Med. Res. Opin.* 29:291-303.
- Clenin, G., M. Cordes, A. Huber, Y.O. Schumacher, P. Noack, J. Scales, and S. Kriemler (2015). Iron deficiency in sports - definition, influence on performance and therapy. *Swiss Med. Wkly.* 145:w14196.
- Coad, J., and C. Conlon (2011). Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 14:625-634.
- Dahlquist, D.T., T. Stellingwerf, B.P. Dieter, D.C. McKenzie, and M.S. Koehle (2017). Effects of macro- and micronutrients on exercise-induced hepcidin response in highly trained endurance athletes. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 42:1036-1043.
- Dawson, B., C. Goodman, T. Blee, G. Claydon, P. Peeling, J. Beilby, and A. Prins (2006). Iron supplementation: oral tablets versus intramuscular injection. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 16:180-186.
- Elli, L., F. Ferretti, F. Branchi, C. Tomba, V. Lombardo, A. Scricciolo, L. Doneda, and L. Roncoroni (2018). Sucrosomial iron supplementation in anemic patients with celiac disease not tolerating oral ferrous sulfate: A prospective study. *Nutrients* 10:330.
- Fallon, K.E., S.K. Fallon, and T. Boston (2001). The acute phase response and exercise: court and field sports. *Br. J. Sports Med.* 35:170-173.
- Garvican, L.A., P.U. Saunders, T. Cardoso, I.C. Macdougall, L.M. Lobigs, R. Fazakerley, K.E. Fallon, B. Anderson, J.M. Anson, K.G. Thompson, and C.J. Gore (2014). Intravenous iron supplementation in distance runners with low or suboptimal ferritin. *Med. Sci. Sports Exerc.* 46:376-385.
- Govus, A.D., L.A. Garvican-Lewis, C.R. Abbiss, P. Peeling, and C.J. Gore (2015). Pre-altitude serum ferritin levels and daily oral iron supplement dose mediate iron parameter and hemoglobin mass responses to altitude exposure. *PLoS One* 10:e0135120.
- Hintze, K.J., and J.P. McClung (2011). Hepcidin: A critical regulator of iron metabolism during hypoxia. *Adv. Hematol.* 2011:510304.
- Hurrell, R., and I. Egli (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. *Am. J. Clin. Nutr.* 91:1461S-1467S.
- Kemna, E., P. Pickkers, E. Nemeth, H. van der Hoeven, and D. Swinkels (2005). Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 106:1864-1866.
- Kim, I., E.A. Yetley, and M.S. Calvo (1993). Variations in iron-status measures during the menstrual cycle. *Am. J. Clin. Nutr.* 58:705-709.
- Laine, F., A. Angeli, M. Ropert, C. Jezequel, E. Bardou-Jacquet, Y. Deugnier, V. Gissot, K. Lacut, S. Sacher-Huvelin, A. Lavenu, B. Laviolle, and E. Comets (2016). Variations of hepcidin and iron-status parameters during the menstrual cycle in healthy women. *Br. J. Haematol.* 175:980-982.
- McCormick, R., D. Moretti, A.K.A. McKay, C.M. Laarakkers, R. Vanswelm, D. Trinder, G.R. Cox, M.B. Zimmerman, M. Sim, C. Goodman, B. Dawson, and P. Peeling (2019). The impact of morning versus afternoon exercise on iron absorption in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 51:2147-2155.
- McCormick, R., A. Dreyer, B. Dawson, M. Sim, L. Lester, C. Goodman, and P. Peeling (2020). The effectiveness of daily and alternate day oral iron supplementation in athletes with suboptimal iron status (Part 2). *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 30:191-196.
- Miles, L.F., E. Litton, G. Imberger, and D. Story (2019). Intravenous iron therapy for non-anaemic, iron-deficient adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12:CD013084.
- Myhre, K.E., B.J. Webber, T.L. Cropper, J.N. Tchanda, D.M. Ahrendt, C.A. Dillon, R.W. Haas, S.L. Guy, M.T. Pawlak, and S.P. Federinko (2015). Prevalence and impact of anemia on basic trainees in the US air force. *Sports Med. Open* 2:23.
- Nemeth, E., M.S. Tuttle, J. Powelson, M.B. Vaughn, A. Donovan, D.M. Ward, T. Ganz and J. Kaplan (2004). Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306:2090-2093.
- Newlin, M.K., S. Williams, T. McNamara, H. Tjalsma, D.W. Swinkels, and E.M. Haymes (2012). The effects of acute exercise bouts on hepcidin in women. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 22:79-88.
- Papanikolaou, G., and K. Pantopoulos (2005). Iron metabolism and toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 202:199-211.
- Pawlak, R., J. Berger, and I. Hines (2018). Iron status of vegetarian adults: A review of literature. *Am. J. Lifestyle Med.* 12:486-498.
- Pedersen, B.K. (2000). Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise and cytokines. *Immunol. Cell Biol.* 78:532-535.
- Peeling, P., T. Blee, C. Goodman, B. Dawson, G. Claydon, J. Beilby, and A. Prins (2007). Effect of iron injections on aerobic-exercise performance of iron-depleted female athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 17:221-231.
- Peeling, P., B. Dawson, C. Goodman, G. Landers, and D. Trinder (2008). Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. *Eur. J. Appl. Physiol.* 103:381-391.
- Peeling, P., B. Dawson, C. Goodman, G. Landers, E.T. Wiegerinck, D.W. Swinkels, and D. Trinder (2009). Effects of exercise on hepcidin response and iron metabolism during recovery. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 19:583-597.

- Peeling, P., M. Sim, C.E. Badenhorst, B. Dawson, A.D. Govus, C.R. Abbiss, D.W. Swinkels, and D. Trinder (2014). Iron status and the acute post-exercise hepcidin response in athletes. *PLoS One* 9:e93002.
- Petkus, D.L., L.E. Murray-Kolb, and M.J. De Souza (2017). The unexplored crossroads of the female athlete triad and iron deficiency: A narrative review. *Sports Med.* 47:1721-1737.
- Rimon, E., N. Kagansky, M. Kagansky, L. Mechnick, T. Mashiah, M. Namir, and S. Levy (2005). Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am. J. Med.* 118:1142-1147.
- Rubeor, A., C. Goojha, J. Manning, and J. White (2018). Does iron supplementation improve performance in iron-deficient nonanemic athletes? *Sports Health* 10:400-405.
- Santiago, P. (2012). Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scientific World J.* 2012:846824.
- Sim, M., L.A. Garvican-Lewis, G.R. Cox, A. Govus, A.K. McKay, T. Stellingwerff, and P. Peeling (2019). Iron considerations for the athlete: a narrative review. *Eur. J. Appl. Physiol.* 119:1463-1478.
- Sports Integrity Australia. (2019). Medical information to support a TUE application: Iron infusions. Retrieved 21st March 2023 from https://www.sportintegrity.gov.au/sites/default/files/ASDMAC%20-%20Iron%20Infusions%20Fact%20Sheet%20-%20November%20%202019_0.pdf
- Stellingwerff, T., P. Peeling, L.A. Garvican-Lewis, R. Hall, A.E. Koivisto, I.A. Heikura, and L.M. Burke (2019). Nutrition and altitude: Strategies to enhance adaptation, improve performance and maintain health: A narrative review. *Sports Med.* 49(Suppl 2):169- 184.
- Stoffel, N.U., C. Zeder, G.M. Brittenham, D. Moretti, and M.B. Zimmermann (2020). Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica* 105:1232-1239.
- Troutt, J.S., M. Rudling, L. Persson, L. Stahle, B. Angelin, A.M. Butterfield, A.E. Schade, G. Cao, and R.J. Konrad (2012). Circulating human hepcidin-25 concentrations display a diurnal rhythm, increase with prolonged fasting, and are reduced by growth hormone administration. *Clin. Chem.* 58:1225-1232.
- Wasserfurth, P., J. Palmowski, A. Hahn, and K. Kruger (2020). Reasons for and consequences of low energy availability in female and male athletes: Social environment, adaptations, and prevention. *Sports Med. Open* 6:44.