

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DEFICIÊNCIA DE FERRO

Percilia Mara Barbosa de Carvalho Dias

Araxá

2015

RESUMO

A deficiência de ferro é considerada a carência nutricional de maior prevalência em países em desenvolvimento e é também a causa mais comum de anemia. Seu diagnóstico laboratorial não apresenta grandes dificuldades com a utilização de testes simples e rotineiramente realizados pelos laboratórios em geral. Este trabalho é uma revisão que reúne informações a respeito dos parâmetros disponíveis para avaliar e investigar a deprivação de ferro bem como a interpretação dos mesmos.

INTRODUÇÃO

O ferro é um mineral essencial para o equilíbrio homeostático celular, sua deficiência ocasiona várias consequências para todo o organismo, sendo esta uma das causas mais comuns de anemia na população mundial, especialmente em países em desenvolvimento. A deficiência de ferro ocorre de forma gradual e progressiva até que a anemia propriamente dita se manifeste.

Inicialmente ocorre uma depleção de ferro, ou seja, uma queda do ferro em estoque, seguida por uma deficiência de ferro, na qual existe uma insuficiência de ferro para a produção normal de hemoglobina e por último, a anemia ferropriva, onde ocorre uma diminuição dos níveis de hemoglobina.

Qualquer alteração nos processos de absorção, transporte, distribuição ou armazenamento do ferro pode causar não só a sua deficiência, mas o seu acúmulo no organismo.

Existem diversos parâmetros hematológicos e bioquímicos que avaliam esses diferentes estágios da carência de ferro na investigação dos distúrbios do seu metabolismo.

Principais causas da deficiência de ferro

A deficiência de ferro ocorre quando temos uma maior necessidade do organismo e a quantidade absorvida não é suficiente para suprir e/ou de repor uma perda sanguínea adicional. Dentre as principais causas estão as fisiológicas (gestação, parto e puerpério), onde temos um aumento na necessidade de ferro; fatores nutricionais, sendo que o ferro é obtido através da alimentação e da reciclagem de eritrócitos senescentes que são removidos da circulação pelos macrófagos, portanto uma dieta não balanceada com baixa disponibilidade de ferro heme, cuja quantidade absorvida varia entre 20% e 30% do total de ferro ingerido, enquanto que a absorção do ferro de origem vegetal varia entre 1% e 7%. Sendo assim indivíduos vegetarianos têm mais chance de apresentar deficiência de ferro.

Temos também os fatores patológicos (perda de sangue ou diminuição da absorção intestinal), sangramentos em geral (por traumas, acidentes), sangramento

urogenital, sangramento gastrointestinal e parasitoses. Ingestão de aspirina, antiinflamatório não hormonal, anticoagulante, gastrectomia, gastroplastia redutora (cirurgia bariátrica), hemólise intravascular e hemoglobinúria, sangramento pelo trato respiratório, doação de sangue, procedimentos como hemodiálise e cirurgia.

Estágios e diagnóstico da deficiência de ferro

A deficiência de ferro desenvolve-se de maneira lenta e progressiva, sendo dividida em três estágios. No estágio inicial em que as reservas de ferro estão diminuídas ou ausentes mas ainda não há comprometimento da oferta de ferro para a eritropoiese. No segundo estágio ocorre a diminuição da oferta de ferro para a eritropoiese, porém, não há redução dos valores de hemoglobina e por último a diminuição da oferta de ferro à medula óssea reduz a síntese e o conteúdo de hemoglobina nos precursores eritrocitários.

Hemograma

O hemograma é o primeiro parâmetro que indica para o clínico uma possível no estado do ferro, através da dosagem de hemoglobina e índices hematimétricos.

Inicialmente temos uma anemia leve a moderada, com índices hematimétricos normais, porém, numa segunda fase a anemia se torna moderada a grave convertendo-se para microcítica e hipocrômica. O RDW (red cell distribution width) é elevado, o que ajuda a diferenciar a anemia ferropriva da talassemia minor (também microcítica, mas com RDW normal).

A contagem de reticulócitos corrigida é usualmente normal, já que se trata de uma anemia hipoproliferativa.

A medida da hemoglobina possui baixa sensibilidade e especificidade quando avaliada isoladamente, pois, seus níveis demoram a declinar em relação à redução dos estoques de ferro.

Podemos encontrar uma contagem de leucócitos ligeiramente diminuída com granulocitopenia. O número de plaquetas pode estar aumentado, podendo estar reduzido nos casos de anemia grave.

Ferro sérico

O ferro sérico é transportado no plasma por uma proteína chamada transferrina. Para a sua dosagem deve ser dissociado desta por adição de um ácido que precipita a proteína. O ferro é então liberado e quantificado pela adição de um cromógeno resultando em uma reação de cor. Algumas situações podem interferir na sua dosagem como, por exemplo, determinadas condições clínicas tais como processos inflamatórios agudos ou crônicos, processos neoplásicos e após infarto agudo do miocárdio, seus níveis podem estar reduzidos. Níveis elevados podem ser encontrados na doença hepática, anemia hipoplásica, eritropoiese ineficaz e sobrecarga de ferro.

O valor de referência normal depende do método utilizado e em geral varia entre 75 e 175 ug/dL em homens adultos e aproximadamente entre 65 e 165 ug/dL nas mulheres.

Sua determinação isoladamente é de valor limitado devendo ser analisado em combinação com outros parâmetros como a saturação da transferrina e ferritina sérica.

Transferrina sérica

A transferrina sérica é uma proteína sintetizada no fígado, possui uma vida média de oito dias, sua principal função é o transporte de ferro. Pode ser quantificada por ensaio imunológico, uma técnica rápida e precisa, porém, de alto custo. O valor de referência varia de 220 – 400 mg/dL podendo variar de acordo com o kit do fabricante.

Algumas situações além da deficiência de ferro causam o aumento da transferrina como: gestação, uso de estrogênio, hepatites agudas. Outras situações cursam com diminuição da transferrina como: doenças hepáticas crônicas, perda proteica, inflamações, câncer, hemocromatose, dentre outras.

Capacidade total de ligação do ferro (CTLFe)

É uma medida indireta da transferrina circulante. Baseia-se na adição de um excesso de ferro, em que os sítios não ocupados (transferrina não saturada) serão preenchidos e medidos. A soma da transferrina não saturada com o ferro sérico medido representa a capacidade total de ligação do ferro. Sobram transportadores de ferro, resultando num aumento da capacidade de ligação das proteínas que transportam o ferro.

Situações que causam aumento da CTLFe: dieta deficiente de ferro, gestação, hepatopatias e uso de anticoncepcionais.

Situações que causam diminuição da CTLFe: neoplasias com consumo de proteínas, infecções, inflamações e nefropatias com perda proteica.

Como a CTLFe aumenta na deficiência de ferro mas diminui na inflamação este parâmetro fornece uma evidência para a diferenciação das duas situações, porém, deve ser avaliada com cautela, uma vez que pode se encontrar dentro da faixa de normalidade quando ambas, inflamação e deficiência de ferro coexistem.

A CTLFe pode aumentar antes mesmo das reservas de ferro estarem completamente exauridas refletindo depleção das reservas. A faixa normal de CTLFe varia entre 45-75 $\mu\text{mol/L}$ (250-390 $\mu\text{g/dL}$) devido à reduzida especificidade e sensibilidade da concentração de ferro sérico e CTLFe utiliza-se a relação entre as duas medidas (ferro sérico /CTLFe). Para obter o valor de CTLFe a partir da transferrina sérica deve se multiplicar o resultado da dosagem da transferrina por 25.

Saturação da Transferrina

Corresponde à relação ferro sérico/CTLFe, índice que é reportado em porcentagem. Sua precisão é limitada visto que é dependente das variações nas concentrações do ferro e da CTLFe. Alguns autores acreditam ser mais útil a saturação da transferrina na identificação da sobrecarga de ferro do que na sua deficiência. Quando temos uma saturação abaixo de 16% é indicativo de anemia ferropriva. A saturação da transferrina é de grande valor diagnóstico na

diferenciação da talassemia e da anemia ferropriva, ambas as patologias apresentam microcitose e hipocromia, mas a saturação da transferrina é invariavelmente elevada na talassemia.

Ferritina sérica

A dosagem de Ferritina sérica é um dos parâmetros mais utilizados para avaliar as reservas de ferro. Embora grandes quantidades de ferritina estejam estocadas nos tecidos do fígado e baço, somente pequenas quantidades estão presentes no soro. Sua quantificação representa uma medida precisa do ferro total do compartimento de estoque (1ug/L de ferritina sérica corresponde a 8mg-10mg de ferro em estoque em um indivíduo adulto). É avaliada por métodos precisos como o rádioimunoensaio, enzimaensaio ou quimioluminescência.

Os níveis de ferritina diminuem antes redução do ferro sérico e das alterações morfológicas dos eritrócitos. Porém por se tratar de uma proteína de fase aguda, a síntese da apoferritina está aumentada em condições inflamatórias. Infecciosas e malignidade, principalmente devido ao estímulo das IL-1 e IL-6. A deficiência de vitamina C pode reduzir as concentrações de ferritina e de ferro sérico, situação única em que a ferritina está reduzida na ausência de deficiência de ferro.

Situações que causam sobrecarga de ferro podem causar aumento nas concentrações de ferritina como na hemocromatose, doenças hepáticas, leucemias, infecções, neoplasias, ingestão de álcool e hipertireoidismo.

Os valores de normalidade variam de acordo com a metodologia utilizada.

Ferro medular

É o exame de maior acurácia para o diagnóstico da anemia ferropriva, porém é um método invasivo já que o material analisado é proveniente de punção da medula óssea, não sendo utilizado para triagem.

É determinado pelo método de coloração de Perls ou azul da Prússia em que grânulos de hemossiderina reagem com ferrocianeto de potássio, originando uma

coloração azulada. Estes grânulos podem estar localizados dentro ou fora dos macrófagos e estarão ausentes na deficiência de ferro.

O resultado é dado como negativo ou graduado de 1+ a 5+, sendo 2+ considerado normal e 5+ corresponde à estoque de ferro elevado.

Zincoprotoporfirina (ZPP) eritrocitária

Durante o processo da biossíntese do grupo heme, uma redução no suprimento do ferro para os eritrócitos resulta em aumento na concentração da protoporfirina livre no interior dessas células. 95% dessa protoporfirina se liga ao zinco, formando a zincoprotoporfirina que permanece no eritrócito podendo ser medida. Este teste é um indicador funcional da utilização do ferro durante o processo de maturação, sua determinação é realizada de forma simples e rápida através de aparelhos que medem a fluorescência da protoporfirina (hematofluorômetros). A nível clínico, a ZPP não tem sido utilizada por não apresentar correlação com outros parâmetros.

O valor normal no adulto é inferior à 80 $\mu\text{mol/mol}$ Hb. Nas mulheres este valor é um pouco mais elevado. Doenças crônicas que reduzem a concentração de ferro sérico, mas não seus estoques, aumentam os níveis de protoporfirina. Envenenamento por chumbo e anemia hemolítica também causam aumento de zincoprotoporfirina.

Receptor solúvel da transferrina

É um bom indicador do estado do ferro funcional pois sua concentração não sofre as influências sistêmicas a que estão sujeitos outros parâmetros, mas ainda pouco utilizado.

Sua determinação pode ser realizada por testes imunoenzimáticos, com teste de ELISA e por nefelometria.

Os valores de referência variam de acordo com o método utilizado não havendo uma padronização dos mesmos.

Seus níveis aumentam geralmente após depleção importante dos depósitos de ferro.

Valores elevados do receptor solúvel da transferrina são encontrados na deficiência de ferro e quando a atividade eritropoiética está acelerada, Sua principal indicação é na diferenciação entre anemia ferropriva e anemia da inflamação (ou doença crônica), estando elevado na primeira e normal na segunda.

CONCLUSÃO

É importante ressaltar que a instalação da deficiência de ferro ocorre de forma lenta e progressiva, portanto sua avaliação é melhor realizada por uma combinação de parâmetros hematológicos e bioquímicos de acordo com o histórico clínico do indivíduo, levando em consideração o grau da deficiência de ferro, custo, complexibilidade da metodologia e acessibilidade aos exames.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FAILACE, R. Hemograma: manual de interpretação. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

NAOUM, Paulo C; Naoum, Flavio A. Hematologia laboratorial. São Jose do Rio Preto: Academia de ciência e tecnologia, 2005.

GROTTO, Helena Z. W. Diagnostico laboratorial da deficiência de ferro. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol 32 supl. 2. São Paulo. June 2010 Epub May 14, 2010.

CANÇADO, Rodolfo D; Criattone. Carlos S. Anemia ferropenica no adulto – causas, diagnóstico e tratamento. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.32 São Paulo. 2010 Epub June 25,2010.

PAIVA, Adriana A; Rondó. Patrícia H C; Shiohara, Elvira M G. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. Rev. Saúde Publica. Vol 34, n 4, São Paulo. Aug.2000.