

**DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FERROPRIVA EM CRIANÇAS**

**DIAGNOSIS OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN**

**HELTON NAKA DE SOUZA**

**Resumo:** A Organização Mundial da Saúde (OMS) define anemia como o estado onde a concentração de hemoglobina está anormalmente baixa como consequência da deficiência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem da carência. A deficiência de ferro é apontada como a determinante principal da maioria dos casos de anemia, e é, atualmente, a carência nutricional mais prevalente no mundo, afetando países desenvolvidos e em desenvolvimento. Dentre as populações em risco para anemia ferropriva, as crianças constituem grupo vulnerável, suscitando preocupação pelos prejuízos que acarreta: comprometimento do desenvolvimento mental, retardo de crescimento e desenvolvimento físico, aumento na frequência de morbidades, dentre outros. O presente estudo investigou na literatura e em trabalhos científicos, quais diagnósticos laboratoriais são utilizados para detecção da anemia ferropriva em crianças.

**Palavras Chave:** Anemia ferropriva, Deficiência, Tratamentos, Crianças, Ferro.

**Abstract:** The World Health Organization (WHO) defines anemia's the state where the hemoglobin is a normally low as due to the deficiency of one or more essential nutrients, irrespective of the origin of the grace period. Iron deficiency is implicated as the major causative factor of most cases of anemia, and is currently the most prevalent nutritional deficiency worldwide, affecting developed and developing countries. Among population sat risk for iron deficiency anemia, children are a vulnerable group, raising concern for the losses it entails: impaired mental development, growth retardation and physical development, increased frequency of comorbidities, among others. The present study investigated the literature and scientific works, which used laboratory diagnostics for the detection of iron deficiency anemia in children.

**Key words:** Anemia, Treatments, Deficiency, Children, Iron.

## 1. INTRODUÇÃO

Para que o organismo mantenha suas condições de homeostase, é necessário que os glóbulos vermelhos transportem o oxigênio que chega aos pulmões para os diferentes tecidos periféricos. Quando a concentração de hemoglobina, proteína contida nos glóbulos vermelhos, encontra-se muito baixa resulta no processo patológico denominado de anemia (NAOUM, 2010).

O indivíduo pode desenvolver a anemia por diversos fatores, entre eles: infecções crônicas, problemas hereditários sanguíneos, carência de um ou mais nutrientes essenciais, necessários na formação da hemoglobina, como ácido fólico, Vitaminas B12, B6 e C e proteínas (WHO, 1968). Entretanto, não resta dúvida de que a deficiência de ferro é a responsável pela maior parte das anemias encontradas, sendo denominada de anemia ferropriva ou por deficiência de ferro (QUEIROZ & TORRES, 2000).

A anemia ferropriva é o estágio final de um longo período de balanço negativo do ferro (AGGETT *et al.*, 2002). Com o início da queda do nível total de ferro corpóreo resulta em uma sequência de eventos durante a eritropoiese: primeiro, os estoques de ferro dos hepatócitos e macrófagos do fígado, baço e medula óssea são depletados; esta fase é denominada de deficiência de ferro pré-latente ou depleção de ferro. Com a redução dos estoques, a concentração plasmática de ferro diminui e a suplementação de ferro para a medula torna-se inadequada para a formação normal de hemoglobina; esta segunda fase é chamada de fase de deficiência latente. Faltando ferro, a protoporfirina eritrocitária livre aumenta e a hemoglobina diminui, promovendo a diminuição dos valores do hematócrito, mudanças na citomorfologia eritrocitária com microcitose e hipocromia e causando distúrbio no mecanismo de transporte de oxigênio caracterizando a anemia ferropriva (QUEIROZ & TORRES, 2000; OSÓRIO, 2002).

A absorção de ferro na dieta é encontrada na forma orgânica e inorgânica. O ferro orgânico pode ser encontrado na hemoglobina e mioglobina, proveniente dos peixes, aves e carnes em geral. O ferro inorgânico é encontrado em cereais, vegetais e em outros alimentos (CARVALHO *et al.*, 2006).

O ferro fornecido ao organismo pela dieta habitual é em média de 14mg/dia, porém apenas 1-2mg, isto é, 5 a 10% dessa quantidade são absorvidos. O ferro da dieta se apresenta sobre a forma inorgânica ( $\text{Fe}^{+++}$  ou  $\text{Fe}^{++}$ ) ou sobre a forma de heme, ligado geralmente à mioglobina da carne. Chegando ao estômago o ferro se liga a várias substâncias (proteínas e polissacarídeos), mas o suco gástrico ácido permite que certa porção fique sob a forma solúvel. O tipo da dieta ingerida modifica a capacidade de absorção do ferro pela mucosa intestinal (LORENZI, 2006). O ferro deve ser absorvido da luz intestinal sob a ação de uma enzima redutora, a ferroredutase presente na mucosa, que transforma o  $\text{Fe}^{+++}$  em  $\text{Fe}^{++}$ . O  $\text{Fe}^{++}$  se liga a uma proteína que o transporta para o interior das células intestinais (enterócitos), denominada DMT1 (*divalent metal transporter 1*). Uma vez no interior dos enterócitos o ferro pode passar ao plasma ou ficar retido sob a forma de ferritina. A passagem do ferro para o plasma também necessita da ação de proteínas, denominadas IRP (*iron regulatory proteins*), localizada na membrana basal dos enterócitos. O ferro que fica nos enterócitos, ligado a ferritina, é eliminado nas fezes com a descamação da mucosa (LORENZI, 2006).

Dentre os grupos que podem apresentar anemia por deficiência de ferro estão principalmente lactentes, crianças pré-escolares, adolescentes, mulheres com idade fértil e gestantes (RIBEIRO & SIGULEM, 2008).

Um estudo apresentado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) mostrou que a anemia ferropriva afeta 24,8% da população mundial, sendo que a maior prevalência ocorre em crianças da faixa etária pré-escolar (47,4%). A anemia no Brasil, segundo estudos, demonstra um aumento na prevalência e na gravidade da anemia ferropriva nos últimos 30 anos, independentemente do nível socioeconômico e da região estudada (FERRAZ, 2011).

Em geral, as queixas apresentadas com maior frequência referem-se aos ajustes dos sistemas cardíaco e respiratório à anemia: tolerância diminuída ao trabalho, dispnéia e palpitações. O sinal clínico da anemia, geralmente percebido pelos familiares, é a palidez (AGGETT, 2002). A intolerância ao frio pode ocorrer pela redução do fluxo sanguíneo à pele. Alterações neuromusculares podem acontecer como: cefaléia, vertigem, zumbido, dificuldade de concentração, irritabilidade, insônia e fraqueza (LOZOFF *et al.*, 1998). Sistemas gastrointestinais são atribuídos a um desvio de sangue para

longe do leite esplâncnico: anorexia, dispepsia, náuseas ou irregularidades do hábito intestinal (NEUMAN *et al.*, 2000; MOY & EARLY, 1999). Uma vez que a deficiência de ferro está diretamente associada a déficits cognitivos, prejuízo no crescimento e no desenvolvimento psicomotor, e também à morbidade infantil, é primordial a adoção de medidas preventivas (RIBEIRO & SIGULEM, 2008).

A via oral é a mais utilizada para reposição do ferro, e a dose recomendada é de 2 a 5 mg/kg/dia, período necessário para que haja normalização dos valores de hemoglobina (Hb), uma média de 4 a 8 semanas, para normalizar os valores de ferro do organismo (CANÇADO, 2009).

Em todo o mundo, o método mais comum para o diagnóstico da deficiência de ferro em indivíduos e populações envolve basicamente determinação da concentração de hemoglobina (WHO, 2001), além de diversos parâmetros hematológicos e bioquímicos que refletem os três estágios desta deficiência (MATOS *et al.*, 2012).

## **2. OBJETIVO**

O objetivo do presente trabalho foi reunir em uma revisão os conhecimentos recentes publicados na literatura mundial sobre o diagnóstico laboratorial da anemia ferropriva em crianças.

### **3. MATERIAS E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo teórico de revisão da literatura baseada na contextualização do tema anemia ferropriva e os tratamentos que são utilizados em crianças nos bancos de dados nacionais e internacionais: SCIELO, BIREME, PUBMED e em Livros de Hematologia e Fisiologia.



## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ANEMIA FERROPRIVA

Segundo a Organização Mundial da Saúde, definem-se anemia, para crianças menores de cinco anos e gestantes, como níveis de hemoglobina inferiores a 11 g/dl. Para as crianças de 5 a 11 anos, o diagnóstico de anemia é feito quando a hemoglobina é menor que 11,5 g/dl; para adolescentes de 12 a 14 anos e para mulheres não grávidas, abaixo de 12 g/dl; e, finalmente, para adultos do sexo masculino acima de 15 anos, abaixo de 13 g/dl (NAOUM, 2010).

Para avaliação da anemia ferropriva, a análise qualitativa e quantitativa dos glóbulos vermelhos no hemograma, assim como a microcitose (avaliada pelo volume corpuscular médio – VCM) e a hipocromia (avaliada pela hemoglobina corpuscular média – HCM) são indicadores úteis (FIGUEIREDO & VICARI, 2006).

A amplitude de variação do tamanho dos eritrócitos (*red-cell distribution width*– RDW) consiste em índice de variação do tamanho dos glóbulos vermelhos e pode ser utilizada para identificar anisocitose. Os valores de RDW, fornecidos por equipamentos automatizados, oscilam entre 11,5 e 14,5%. Valores superiores a 14,5% podem ser encontrados em indivíduos com deficiência de ferro, sendo úteis para diagnóstico de anemia ferropriva (KARNAD & POSKITT, 1985; BESSMAN *et al.*, 1983).

O estado nutricional de ferro pode ser avaliado por outros exames laboratoriais, em acréscimo ao hemograma. O “status” de ferro no processo da investigação laboratorial é composto por três dosagens bioquímicas que refletem diferentes aspectos do metabolismo do ferro: ferro sérico, ferritina e capacidade total de ligação do ferro (CTLF) e uma avaliação obtida pelo cálculo matemático que resulta na saturação de transferrina (Ferro sérico X 100/CTLF). O meio do painel de avaliação de ferro sérico, ferretina, CTLF e saturação da transferrina são possíveis supor as principais causas de anemia (FEGUEIREDO & VICARI, 2006).

Muitas vezes, entretanto, os resultados da avaliação do “status” de ferro não consegue identificar a causa da anemia. Nessas situações as eletroforeses qualitativas e quantitativas de hemoglobinas podem auxiliar a definição do diagnóstico (NAOUM, 2011).

A Contagem de reticulócitos auxilia o diagnóstico laboratorial da anemia microcítica e hipocrômica. Nas situações decorrentes da deficiência de ferro os valores de reticulócitos se situam abaixo da normalidade (<0,5%), indicando produção deficiente de eritrócitos. Na vigência de processos infecciosos a redução de hemoglobina, comumente observada, não reflete deficiência de ferro (WALTER *et al.*, 1997). Além dos exames citados acima ainda são determinados a protoporfirina eritrocitária livre e o receptor de transferrina. Porém o alto custo destes exames e a dificuldade de laboratórios em realizá-los restringem seu uso rotineiro (NAOUM, 2011).

#### **4.1.1. FERRITINA SÉRICA**

O diagnóstico do primeiro estágio da deficiência de ferro, caracterizado pela diminuição dos estoques de ferro no organismo, é realizado por meio de dosagem de ferritina sérica. É o parâmetro bioquímico mais específico, pois se correlaciona com o ferro corporal total. As baixas concentrações indicam depleção do depósito de ferro na ausência de processos infecciosos vigentes. Cada  $\mu\text{g/l}$  de ferritina sérica representa cerca de 8 a 10  $\mu\text{g}$  de ferro armazenado (PAIVA *et al.*, 2004). Os valores de referência de ferritina para identificação de deficiência nos estoques de ferro variam de 10 a 16  $\mu\text{g/l}$  (SBP, 2007; WHO, 2001).

A dosagem da hemossiderina na medula óssea pode ser também adotada como indicativo de depleção. Entretanto, por ser um método invasivo, não é recomendado para triagem (SBP, 2007).

#### **4.1.2. CAPACIDADE TOTAL DE LIGAÇÃO DO FERRO**

A capacidade total de ligação do ferro (CTLF) aumenta na deficiência de ferro, mas diminui na inflamação. Entretanto, pode se encontrar na faixa de normalidade quando a inflamação e a deficiência de ferro coexistem. A CTLF pode aumentar antes mesmo de as reservas de ferro estarem completamente depletadas. Consiste em exame bioquímico menos sensível que a ferritina. A faixa normal de CTLF consiste em 45 a 70  $\mu\text{mol/l}$ , ou 250 a 390  $\mu\text{g/dl}$  (PAIVA *et al.*, 2004).

#### **4.1.3. FERRO SÉRICO, TRANSFERRINA E SATURAÇÃO DE TRANSFERRINA**

O segundo estágio da deficiência de ferro corresponde à diminuição de ferro de transporte. Este estágio caracteriza-se pela diminuição do ferro sérico e um aumento da capacidade de ligação do ferro, sendo que tais mudanças resultam na diminuição da saturação da transferrina. As dosagens de ferro sérico, transferrina e saturação da transferrina são limitadas para avaliação da deficiência de ferro. O ferro sérico corresponde a um parâmetro bastante utilizado, apesar de muito instável, pois pode estar alterado na presença de processos infecciosos, podendo diminuir em poucas horas após o desencadeamento da infecção. O ferro sérico é considerado baixo em crianças de 1 a 5 anos quando inferior a 30  $\mu\text{g/dl}$  ou 5,4  $\mu\text{mol/l}$  (SBP, 2007).

A capacidade total de ligação do ferro, utilizada para avaliar o ferro circulante, aumenta na deficiência deste mineral, mas diminui na inflamação. Porém, deve ser avaliada criteriosamente, pois pode apresentar-se normal quando ambas coexistem, deficiência de ferro e inflamação (CARVALHO *et al.*, 2006)

#### **4.1.4. HEMOGRAMA: VCM, HCM E CHCM**

O terceiro estágio ocorre quando a quantidade de ferro está suficientemente restrita para a produção de hemoglobina, apresentando células hipocrômicas e microcíticas (LORENZI, 2006). O volume corpuscular médio

(VCM), que avalia o tamanho médio dos eritrócitos; a amplitude de variação do tamanho dos eritrócitos, que avalia a variabilidade no tamanho dos eritrócitos; a hemoglobina corpuscular média (HCM) e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), que avaliam a concentração de hemoglobina no eritrócito, correspondem aos índices hematimétricos mais utilizados neste estágio, além da hemoglobina, que corresponde ao parâmetro universalmente utilizado para diagnosticar a anemia. Entretanto, a hemoglobina não possui boa especificidade e sensibilidade, pois pode estar alterada em condições de infecção e inflamação, hemorragia, hemoglobinopatias, desnutrição protéico-calórica, deficiência de folato e/ ou vitamina B12, uso de medicamentos, desidratação, gestação e tabagismo (ZAGO, 2001). Segundo PAIVA *et al.*, 2004, não existe um parâmetro de excelência para o diagnóstico do estado nutricional de ferro e sua escolha deve considerar as características inerentes ao indivíduo ou grupo populacional, a prevalência e gravidade da deficiência de ferro, a incidência de doenças inflamatórias e infecciosas e a frequência de doenças hematológicas, o volume de amostra necessário, o custo e a complexidade da metodologia utilizada e a suscetibilidade a erros laboratoriais (LIEU *et al.*, 2001).

#### **4.1.4. PROTOPORFIRINA ERITROCITÁRIA LIVRE**

A protoporfirina eritrocitária livre, precursora do heme, tende a aumentar na deficiência de ferro, indicando desequilíbrio entre a produção de porfirina e a oferta de ferro na célula, que acarreta baixa eritropoiese. Grande parte da protoporfirina livre no interior das células liga-se ao zinco, formando um complexo zincoprotoporfirina (SBP, 2007).

Assim, a concentração de protoporfirina pode ser determinada diretamente no sangue ou por meio de medida de zinco-protoporfirina, cuja dosagem tem sido preferencialmente escolhida pelos pesquisadores por sua fácil determinação (PAIVA *et al.*, 2004). A infecção e/ou inflamação, a intoxicação por chumbo e a anemia hemolítica também podem levar à elevação da zinco-protoporfirina (SBP, 2007).

#### 4.1.5. RECEPTOR DE TRANSFERRINA

Atualmente o receptor de transferrina é o método promissor para a avaliação funcional e representa a expressão plasmática dos receptores de transferrina presentes em todas as células (CARVALHO *et al.*, 2006). Esses receptores são tanto mais numerosos na superfície celular quanto maior o grau de deficiência de ferro. A concentração plasmática é diretamente proporcional a sua concentração na membrana celular, não sofrendo interferência de processos infecciosos e/ou inflamatórios, idade, gênero e gravidez (SBP, 2007).

Em indivíduos saudáveis, observaram-se valores médios de receptores de transferrina de 5,6 mg/l. O nível médio em indivíduos com anemia ferropriva é de 18 mg/l (FLOWERS *et al.*, 1989).

## **5. CONCLUSÃO**

Sabendo-se da limitação de cada teste bioquímico avaliado isoladamente, conclui-se que a análise conjunta possibilita aumento de sensibilidade e especificidade do diagnóstico de deficiência de ferro. A utilização da concentração de hemoglobina isoladamente pode diagnosticar anemia e não contemplar o diagnóstico de deficiência de ferro em crianças.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGETT, P. J. et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: A commentary by ESPGHAN Committee on Nutrition. **J. Pediatr. Gastroenterol.Nutr.**, 34(4): 337-345, 2002.

BESSMAN, J. D.; GILMER, P. R.; GARDNER, F. H. Improved classification of anemia's by MCV and RDW. **Am. J. Clin. Pathol.**,80(3):322-326, 1983.

CARVALHO, M. C.; BARACAT, E. C. E.; SGARBIERI, V. C. Anemia ferropriva e anemia de doença crônica: Distúrbios do metabolismo do ferro. **SegurançaAlimentar e Nutricional**, Campinas, 13(2):54-63, 2006.

CANÇADO, D. R. Tratamento da anemia ferropênica: alternativas ao sulfato ferroso. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 31,(3):121-122, 2009.

FERRAZ, S. T. Anemia Ferropriva na infância: Uma Revisão para Profissionais da Atenção Básica. **Rev. APS**; 14(1):101-110, 2011.

FIGUEIREDO, M. S.; VICARI, P. **Diagnóstico diferencial das anemias**.In: Lopes A.C, editor. Tratado de Clínica Médica. 1ª ed. São Paulo: Rocca; 2006. 1978 p.

FLOWERS, C. H. et al. The clinical measurement of serum transferrin receptor. **J. Lab. Clin. Med.**, Kansas City, 114(4):368-377, 1989.

KARNAD, A.; POSKITT, T. R. The automated complete blood cell count. Use of the red blood cell volume distribution width and mean platelet volume in evaluating anemia and thrombocytopenia. **Arch. Intern. Med.**, 145(7):1270-1272, 1985.

LIEU, P. T. et al. The roles of iron in health and disease. **Mol. Aspects Med.**, 22:87, 2001.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 722 p.

LOZOFF, B.; KLEIN, N. K.; NELSON, E. C.; MCCLISH, D. K.; MANUEL, M.; CHACON, M. E. Behavior of infants with iron-deficiency anemia. **Child. Dev.** 69(1):24-36, 1998.

MATOS, J. F. et al. O hemograma nas anemias microcíticas e hipocrômicas: aspectos diferenciais. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, 48(4): 255-258, 2012.

MOY, R. J. D.; EARLY, A. R. Iron deficiency in childhood. **J. R. Soc. Med.**, 92:234-236, 1999.

NAOUM, F. A. **Doenças que Alteram os Exames Hematológicos**. São Paulo: Atheneu, 2010. 220p.

NAOUM, P. C. Diagnóstico Diferencial das anemias microcíticas e hipocromicas. **RBAC**, 43 (2):160-162, 2011.

NEUMAN, N. A. et al. Prevalência e fatores de risco para anemia no Sul do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, 34(1):56-63, 2000.

OSÓRIO, M. M. Fatores determinantes da anemia em crianças. **J. Pediatr.**,78(4):269-278, 2002.

PAIVA, A. A. et al. Comparison between the HemoCue and an automated counter for measuring hemoglobin. **Rev Saúde Publica**, 38(4):585-587,2004.

QUEIROZ, S. S.; TORRES, M. A. A. Anemia ferropriva na infância. **J. Pediatr.**, 76(3):298-304, 2000.



RIBEIRO, C. L.; SIGULEM, M. D. Tratamento da anemia ferropriva com ferro quelato glicinato e crescimento de crianças na primeira infância. **Revista de Nutrição**, 21(5):483-490, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Anemia carencial ferropriva. Departamento científico de nutrologia Da sociedade brasileira de pediatria.** p.4, 2007.

WALTER, T.; OLIVARES, M.; PIZARRO, F, C. Iron, anemia and infections. **Nutr. Rev.**, 55(4): 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Iron deficiency anemia:** Assessment, Prevention, and Control – A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Nutritional anemia's.** Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series n° 405. Genebra; 1968.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e práticas.** 1ª. ed. São Paulo:Atheneu, 2001. 1081 p.