

LAURENCE BARVOSA SILVA

ANEMIA FERROPRIVA

São José do Rio Preto
2010

LAURENCE BARVOSA SILVA

ANEMIA FERROPRIVA

Trabalho para conclusão do Curso de Pós-Graduação Latu-Sensu nível especialização em Hematologia Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia.

São José do Rio Preto
2010

RESUMO

Anemia ocorre com a redução anormal do número de hemácias por milímetro cúbico ou da quantidade de hemoglobina.

A anemia ferropriva é causada pela deficiência de ferro que é uma substância orgânica necessária na formação de hemoglobina presente no sangue.

As deficiências de ferro podem ser ocasionadas por situações diversas tais como: ingestão insuficiente de ferro alimentar (falta de acidez e enzima que favorecem absorção, ou pela presença de substâncias que a inibem), alteração no metabolismo do ferro, transporte deficiente do ferro absorvido para o órgão que irá produzir as hemácias, necessidade aumentada de ferro, como exemplo, durante o crescimento corporal, na gestação (pela transferência de ferro para o feto), hemorragia (perda excessiva de ferro para o exterior), hemossiderinúria.

A anemia ferropriva é caracterizada pela microcitose e hipocrômia, células em alvo, codócito e eliptócito. O valor do volume corpuscular médio (VCM) e da hemoglobina corpuscular média (HCM) estão abaixo do normal.

Os testes diferenciais mais usados para investigar a deficiência crônica de ferro são: o ferro sérico em combinação com a capacidade total de fixação de ferro e o nível de ferritina sérica.

Palavra-chave: Anemia ferropriva

SUMÁRIO

RESUMO.....	03
SUMÁRIO.....	04
INTRODUÇÃO.....	05
1. ETIOLOGIA.....	08
1.1. Deficiência nutricional de ferro.....	08
1.2. Perdas gastrintestinais.....	08
1.3. Má absorção de ferro.....	09
1.4. Outras causas.....	09
2. QUADRO CLINICO.....	10
2.1. Déficit de crescimento e desenvolvimento.....	10
2.2. Alteração de pele e anexos.....	10
2.3. Alterações gastrintestinais.....	11
2.4. Distúrbios do comportamento.....	11
2.5. Pica.....	11
2.6. Diminuição da capacidade de trabalho.....	11
2.7. Alterações da imunidade.....	12
3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	13
3.1. Hemograma.....	13
3.2. Dosagem de ferro sérico.....	14
3.3. Capacidade de saturação de transferrina.....	14
3.4. Ferritina.....	14
3.5. Medula óssea.....	15
3.6. Teste terapêutico com ferro.....	15
4. DIAGNÓSTICO DIFERANCIAL.....	16
5. TRATAMENTO.....	17
5.1. Terapêutica com ferro oral.....	17
5.2. Terapêutica com ferro parenteral.....	17
CONCLUSÕES.....	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

INTRODUÇÃO

Deficiência de ferro é um termo geral, utilizado apenas para indicar que a quantidade de ferro no organismo está diminuída. Ela pode variar desde um estado clinicamente imperceptível até o desenvolvimento de franca anemia.

Classicamente, a deficiência de ferro é dividida em três estádios. Inicialmente ocorre diminuição das reservas de ferro, mas não a ponto de alterar o suprimento necessário para o desenvolvimento das heácias, e, portanto, os níveis de hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht) permanecem normais, assim como a dosagem de ferro sérico. No segundo estádio, ocorre a chamada deficiência de ferro sem anemia, onde há uma diminuição ainda mais acentuada, ou ausência dos estoques de ferro, com diminuição da concentração de ferro sérico e saturação da transferrina, porém sem anemia. Por fim, na última etapa, verifica-se a anemia propriamente dita, que se caracteriza pela diminuição ou ausência dos estoques de ferro, com diminuição de ferro sérico, diminuição da saturação de transferrina e baixa concentração de Hb e Ht.

- O ferro é um componente fundamental na produção de hemoglobina e, sempre que se avaliam alterações decorrentes da deficiência de ferro, enfatiza-se especialmente a anemia. Ele também faz parte de um complexo sistema enzimático, atuando como cofator e interferindo diretamente no processo mitótico celular e é possível delinear outros efeitos da deficiência de ferro, em outras células além dos eritrócitos e outros tecidos além do sanguíneo. Tais efeitos passam a ter particular importância em regiões onde a prevalência deste tipo de deficiência é significativamente alta.

No Brasil, existem alguns dados isolados relevantes como o trabalho de Szarfarc & Cols. Estes autores estudaram 855 crianças matriculadas em Centros de Saúde na cidade de São Paulo. Como mostra a tabela 9.20, a prevalência estimada de anemia quando se utilizou o critério da Organização Mundial de Saúde – OMS (Hb inferior a 11g/dl) foi extremamente elevada, principalmente na faixa etária de 7 a 24 meses.

O ferro é um dos metais mais abundantes no organismo, sendo que aproximadamente dois terços do total apresentam-se na hemoglobina dos eritrócitos, um quarto fica armazenado e a pequena porcentagem restante está presente em enzimas e em outros locais.

Pouca quantidade de ferro é perdida através do suor, pele descamação das células intestinais e urina.

TABELA 9.20 - Prevalência de anemia por faixa, de acordo com o padrão da OMS, entre os matriculados em Centros de Saúde (segundo Szarfarc).

Idade (meses)	Total de pacientes	Estimativa de anêmicos
7 a 9	99	80%
10 a 12	87	78%
13 a 18	212	77%
19 a 24	140	66%
25 a 36	126	46%
37 a 48	104	43%
49 a 60	87	28%

O ferro ingerido é absorvido principalmente no duodeno. O mecanismo de absorção é rigidamente controlado. Numa dieta normal, são absorvidos cerca de 0.6 a 2mg/dia, podendo chegar a 6mg/dia nos casos de deficiência. O balanço de ferro é mantido também através da reutilização do metal contido na hemoglobina das hemácias quando removidas da circulação pelo SER.

A maior parte do ferro oferecido pela alimentação não pode ser absorvida diretamente. Sabe-se, porém, que o ferro ligado ao grupo heme derivado da hemoglobina, mioglobina e outras hemeoproteínas, proveniente de alimentos de origem animal, é mais bem absorvido.

O ácido clorídrico no estômago reduz o ferro da forma férrica para a ferrosa e mantém o ferro em solução. O ferro absorvido permanece dentro da célula da mucosa intestinal, ou passa para o sangue, dependendo da quantidade de seus es-

toques no organismo. Quando estes estão repletos, o ferro volta para a luz intestinal e a célula descama. Assim, a quantidade de ferro se mantém regulada.

A quantidade de ferro que o plasma pode transportar é limitada à quantidade de transferrina existente. A transferrina é uma beta – 1 – globulina, cujo papel é transportar o ferro (proveniente da hemoglobina catabolizada ou absorvido na luz intestinal) para a medula óssea. O ferro é estocado como ferritina ou hemossiderina que estão presentes principalmente no fígado, em precursores das hemácias na medula óssea e no SER. Na medula, agregados de ferritina podem ser detectados quando corados com ferrocianeto e identificados como pontos azuis-esverdeados (coloração de Peris). Esses eritroblastos, contendo o ferro corado, são também chamados de sideroblastos. Normalmente existem cerca de 20 a 30% de sideroblastos na medula. A presença destes pode ser um indicador da disponibilidade de ferro para a produção de hemoglobina. Hemossiderina é um derivado na ferritina, insolúvel, cuja partícula de ferro é mais inacessível à eritropoiese. Macrófagos teciduais também servem de estoque de ferritina e hemossiderina.

1. ETIOLOGIA

1.2. Deficiência nutricional de ferro -

A deficiência nutricional de ferro é definida como um desequilíbrio entre a quantidade de ferro oferecida na dieta e a demanda fisiológica. É de longe a anemia mais comum na população pediátrica.

É alta a prevalência de gestantes com anemia ferropriva matriculadas nos Postos de Saúde, o que resulta numa diminuição das reservas de ferro para o recém-nascido, uma vez que não há transferência adequada de ferro através da placenta.

Durante o primeiro ano de vida, um recém-nascido (RN) de termo necessita aproximadamente de 160mg de ferro/dia para a eritropoiese. Um RN pré-termo necessita de 240mg/dia.

Aproximadamente 50mg dessas necessidades são preenchidas pelo ferro obtido na destruição de eritrócitos que ocorre fisiologicamente durante as primeiras semanas de vida. Lactentes sob amamentação mista ou mesmo com aleitamento materno estrito por tempo prolongado são mais sujeitos a essa deficiência, a menos que recebam suplementação de ferro. Isso é especialmente válido para os pré – termos, já que o feto recebe a maior parte de ferro nos últimos três meses de gravidez. outros fatores associados que favorecem o aparecimento da deficiência de ferro são: abaixo peso de nascimento, gemelaridade, perda de sangue fetal durante o parto (placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, transfusão feto-fetal, etc.).

Em pré-escolares e escolares, dietas pobres em ferro contribuem para o desenvolvimento da anemia ferropriva; no entanto outros fatores podem estar associados, como parasitismo intestinal, especialmente por ancilóstomos, outra perdas gastrintestinais, etc.

1.3.Perdas gastrintestinais -

Podemos anumerart diversas causas de anemia ferropriva secundária a sangramento gastrintestinal, desde varizes gástricas ou esofágicas, gastrites ulcerosas e medicamentosas, divertículo de Meckel, hemorróidas, pólipos, entre outros,

até parasitismo intestinal que é uma das principais causas de sangue oculto nas fezes em nosso meio.

Outra causa importante se refere à ingestão de leite cru. Segundo alguns autores, o leite de vaca contém uma proteína que, a menos que seja inativada pelo calor, pode provocar um enteropatia perdedora de proteína ou sangramento gastrointestinal provavelmente por alergia, ou mecanismos de hipersensibilidade.

1.4. Má absorção de ferro -

A má absorção de ferro pós-cirurgias gastrintestinais não é comum podendo levar anos até o aparecimento de deficiência. Alguns destes pacientes apresentam diminuição na absorção de ferro causada pelo aumento da velocidade de trânsito gastrointestinal e diminuição do tempo de digestão

Outro fator que interfere na absorção de ferro são substâncias presentes na dieta como fosfatos, fitatos e oxalatos. Essas substâncias ligam-se ao ferro inorgânico e formam um complexo não absorvível e, assim teoricamente, a ingestão aumentada desses elementos podem levar à anemia ferropriva.

1.5.Outras causas-

Podemos citar ainda algumas outras causas menos freqüentes como hemossiderose pulmonar, alterações da mobilização de ferro na deficiência de IgA, epistaxes recorrentes, hematúria, traumas, perdas menstruais, etc.

2. QUADRO CLÍNICO

Os sinais e os sintomas de anemia ferropriva são mais evidentes quanto mais rapidamente ela se instalar. Quando a doença se desenvolve lentamente, como, por exemplo, resultante de perdas ocultas de sangue nas fezes, mecanismos homeostáticos fazem com que o indivíduo conviva com a anemia, ainda que ela seja moderada ou grave, sem que ocorram sinais e sintomas evidentes.

2.1. Déficit de crescimento e desenvolvimento –

Judish & cols, acompanharam o peso e a altura de 88 pacientes com idade abaixo de três anos com deficiência de ferro, antes e após a terapêutica de reposição. Antes do tratamento, 23% dos pacientes ficavam abaixo do percentil 10 para peso, 41% entre 25 e 75 e 6% acima de 90. Após a terapêutica, verificou-se uma aceleração do ganho de peso e essas porcentagens mudaram para 10, 34 e 17, respectivamente.

No entanto, é sempre uma questão polêmica e difícil de determinar se a dificuldade de ganho de peso nesses pacientes com deficiência de ferro resulta de anorexia ou distúrbios referentes à síntese celular de DNA e RNA, ou déficits de absorção intestinal de nutrientes.

2.2. Alteração de pele e anexos -

Além da palidez cutânea e de mucosas, aparecem também alterações como: a) queilite – ocorre em aproximadamente 10 a 20% dos pacientes adultos com deficiência de ferro, mas aparece também em outros distúrbios nutricionais, não sendo específica para deficiência de ferro; b) glossite – o paciente com deficiência de ferro (com ou sem anemia) pode apresentar língua vermelha e dolorosa, com atrofia das papilas linguais; essa alteração é semelhante à que aparece na deficiência de vitamina B₁₂; c) koiloniquia (ou unha em colher) – é outra alteração mais rara e pode também aparecer em pacientes somente com deficiência de ferro, sem anemia.

2.3. Alterações gastrintestinais –

Já é bem estabelecido que a deficiência de ferro pode produzir uma variedade de alterações na mucosa gástrica, como gastrite, atrofia da mucosa gástrica, acloridria, etc. Tais alterações quando tratadas adequadamente são reversíveis.

Outros achados associados são; má absorção de xilose, má absorção de gorduras, sangramento gastrintestinal oculto e alterações da mucosa duodenal.

2.4. Distúrbios do comportamento –

A deficiência de ferro e a anemia ferropriva também têm sido apontadas como causas únicas de alterações de comportamento, irritabilidade, desinteresse pelo meio ambiente, distração, falta de memória, etc. Nos países em desenvolvimento, porém, essa deficiência vem associada a outras carências não só nutricionais, como sociais, do próprio meio ambiente, que ocupam papel importante neste contexto.

2.5. Pica –

Outra manifestação que também aparece na deficiência de ferro e que não deixa de ser considerada como um distúrbio do comportamento é a pica. Trata-se de uma perversão do apetite, por mecanismos ainda desconhecidos, que leva o paciente a ingerir gelo (pagofagia), terra, espuma e que também é corrigido com a terapia com ferro.

2.6. Diminuição da capacidade de trabalho –

Diversos estudos feitos em SRI Lanka a Guatemala não deixam dúvidas que a deficiência de ferro diminui o rendimento do exercício físico e limita a capacidade de trabalho, secundariamente a um déficit do aporte do O₂ aos tecidos, podendo ser corrigidos com a terapêutica com ferro.

2.7. Alterações da imunidade –

Pacientes com anemia ferropriva moderada ou grave apresentam maior índice de infecção.

Alguns trabalhos tentam estabelecer uma relação entre a deficiência de ferro e a suscetibilidade à infecção.

Experimentos in vitro, demonstram alterações de função tanto de linfócitos quanto de neutrófilos. No entanto, Pearson & Robison consideram que tais experimentos deixam a desejar, uma vez que consideram que tais experimentos deixam a desejar, uma vez que não valorizam diversos fatores inerentes à resistência do hospedeiro

Quanto a estudos clínicos, novamente esbarram-se em múltiplas deficiências nutricionais associadas geralmente à anemia ferropriva, tornando questionável responsabilizar-se o aumento da suscetibilidade à infecção somente à deficiência de ferro. Portanto, até o presente momento, esse ponto permanece controverso.

3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

3.1. Hemograma –

À medida que o nível de ferro diminui, a concentração de hemoglobina cai e aparecem microcitose e hipocromia.

O estágio final da deficiência de ferro é caracterizado por uma redução significativa de hemoglobina. Tem sido controverso o valor de hemoglobina a partir do qual definimos anemia. A OMS adota como critério para definição valores de hemoglobina abaixo de 11g/ dl. A maior limitação desse critério único é a possibilidade de diagnosticar grande número de pacientes falso-positivos ou falso-negativos, especialmente em regiões onde as diferenças da população normal e anemia são muito pequenas.

Outros parâmetros utilizados para o diagnóstico de anemia ferropriva são: VCM (volume corpuscular médio), que é relativamente importante para o diagnóstico de anemia ferropriva, especialmente com o uso da contagem eletrônica; HCM (hemoglobina corpuscular média) e por fim o índice menos sensível que é o CHCM (concentração da hemoglobina corpuscular média). Na anemia ferropriva, o VCM costuma estar abaixo, indicando microcitose, e o HCM e o CHCM também baixos indicando hipocromia.

O número de leucócitos é geralmente normal, porém 10% das crianças apresentam leucopenia moderada com diferencial normal.

Trombocitose e trombocitopenia têm sido atribuídas à deficiência de ferro. Trombocitose tem sido descrita em 50 a 70% dos pacientes adultos com anemia hipocrômica secundária a perda de sangue oculto nas fezes. Em crianças, a porcentagem de pacientes com trombocitose é de 35 e de trombocitopenia é de aproximadamente 28%, sendo esta última mais frequente na anemia grave.

O número de reticulócitos é normal ou diminuído.

Embora o esfregaço possa também ser de alguma valia, o diagnóstico de deficiência de ferro requer outros exames complementares. Geralmente ocorre presença de anisocitose e poiquilocitose.

3.2. Dosagem de ferro sérico –

A dosagem de ferro sérico não é dos métodos mais fidedignos para o diagnóstico de deficiência de ferro.

Inúmeras variáveis podem determinar um valor final alterado: colheita de sangue em recipiente de vidro inadequado, contaminação com reagentes que contenham ferro, precipitação de proteínas plasmáticas, etc. A concentração normal varia, dependendo da metodologia, porém para a maioria dos laboratórios é de 75 a 175mcg/dl.

O ferro sérico obedece a um ciclo circadiano, aumentando entre 7 e 10 horas de manhã e diminuindo à noite. Na anemia ferropriva, a concentração de ferro sérico é geralmente baixa, podendo porém esta normal.

3.3. Capacidade de saturação de transferrina –

Os parâmetros utilizados para avaliação do transporte de ferro geralmente não se alteram até que haja depleção completa dos estoques. Porém, um dos parâmetros que se alteram mais precocemente é a capacidade de saturação de transferrina que começa a aumentar assim que os estoques terminam, sendo no entanto menos sensível que a dosagem de ferritina sérica.

A saturação de transferrina começa a diminuir quando os estoques de ferro já estão esgotados. Habitualmente, 20 a 50% de transferrina está saturada com ferro. Níveis abaixo de 15% são significativos para o diagnóstico de anemia ferropriva.

3.4. Ferritina –

Todo excesso de ferro requerido para a formação de hemoglobina é estocado na forma de ferritina, que é uma proteína solúvel designada especialmente para esse fim.

A concentração de ferritina sérica é diretamente proporcional aos estoques de ferro no organismo. Valores abaixo de 10 mcg/dl são característicos de anemia ferropriva. Moderado aumento de ferritina sérica pode ocorrer em algumas doenças inflamatórias como artrite reumatóides juvenil, outras doenças crônicas, hepatite, etc.

3.5. Medula óssea –

Na anemia ferropriva grave nota-se a presença de eritroblastos menores que o normal, com menor quantidade de hemoglobina. Entretanto, apenas essas alterações, orfológicas encontradas não apresentam nenhum valor diagnóstico. Por outro lado, diminuição acentuada ou ausência de grânulos de hemossiderina na medula, como se pode verificar com a coloração de Peris, é quase invariavelmente característica de deficiência de ferro.

Outro dado que auxilia a investigação é a contagem de sideroblastos. Grânulos sideróticos ocorrem normalmente em 10% ou mais dos eritroblastos e na deficiência de ferro eles raramente aparecem ou estão ausentes.

3.6. Teste terapêutico com ferro –

Nem sempre se dispões de todos os métodos diagnósticos anteriormente descritos para o diagnóstico de anemia ferropriva. Nesses casos, um dos recursos que se pode lançar mão é a prova terapêutica com ferro oral. Se a terapêutica for adequada, os sintomas como fadiga, cansaço e outras desaparecem em poucos dias.

A contagem de reticulócitos começa a aumentar e atinge o pico em torno de 7 a 10 dias. Aproximadamente após cinco a oito semanas de terapia, os níveis de hemoglobina voltam ao normal.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de anemia ferropriva deve ser feito com outras anemias hipocrônicas e microcíticas. Dentre elas, as mais importantes são referidas a seguir.

a) talassemia minor e outras hemoglobinopatias, cujas alterações se farão evidentes na eletroforese de hemoglobina, preensão de reticulocitose, etc.;

b) intoxicação crônica por chumbo, que interfere na utilização de ferro e na síntese de hemoglobina, resultando em anemia microcítica e hipocrônica. Neste caso, podemos observar aumento dos níveis de porfirinas nas hemácias;

c) pacientes com infecções crônicas geralmente têm anemia do tipo normocítica normocrônica, porém 20 a 30% apresentam-se com anemia hipocrônica e microcítica. Nestes casos, a liberação de ferro pelo SER está alterada, limitando a síntese de hemoglobina. A produção de eritropoietina geralmente é normal. Os reservatórios de ferro no SER e medula óssea estão aumentados;

d) outros diagnósticos mais raros são a transferrinemia congênita (autossômica recessiva) e anemia sideroblástica hereditária (ligada ao cromossomo X).

5. TRATAMENTO

Primeiramente é importante que se detecte a causa da anemia ferropriva, lembrando que em nosso meio deve se dar atenção especial ao tipo de alimentação do paciente. Deve ser dada orientação no sentido de diversificar a dieta, a fim de suprir as substâncias necessárias, lembrando porém que nenhuma dieta contém uma quantidade terapêutica de ferro.

Alimentos relativamente ricos em ferro incluem basicamente os produtos de origem animal. Vegetais em geral contêm quantidades medíocres de ferro, além de ser pior absorvido.

Tanto o leite materno quanto o leite de vaca contêm baixas quantidades de ferro (0,5-1,5mg/l de ferro), porém a absorção do ferro contido no leite materno é muitas vezes superior.

5.1 Terapêutica com ferro oral –

Qualquer sal ferroso pode ser utilizado, já que o ferro férrico não é bem absorvido. Dose: 5 a 7 mg/kg/dia de elemento ferro, administrado uma hora antes das refeições.

O tratamento visa completar os estoques e normalizar os níveis de hemoglobina. Para tanto, o tratamento deve ser feito de forma contínua por aproximadamente três a quatro meses após os níveis de hemoglobina terem voltado ao normal. O paciente deverá estar ciente que as fezes ficarão escurecidas com a medicação. Quanto aos efeitos colaterais, são referidos diarreia ou obstipação, pirose e gosto metálico na boca. Se os efeitos colaterais forem muito importantes, preconiza-se que a dosagem diária seja diminuída até que os efeitos cessem e, em seguida, volte-se à dose adequada.

5.2 Terapêutica com ferro parenteral –

Poucas indicações para esse tipo de terapêutica são aventados como: má absorção severa, intolerância à terapêutica oral, pacientes que não cooperam com o tratamento oral.

O ferro deve ser administrado por via intramuscular profunda. Esse ferro é retirado do plasma pelos macrófagos e utilizado na síntese de hemoglobina. A mobilização de ferro IM é lenta e incompleta: Cerca de 20 a 35% da dose permanece no local da injeção após um mês.

A dose deverá ser calculada pela fórmula: quantidade em mg de ferro requerida = $[15 - \text{hb}(\text{g/dl})] \times \text{peso (kg)} \times 3$.

Efeitos colaterais – tromboflebite (se for administrado por via endovenosa), atralgia, febre, hipotensão, bradicardia, dor abdominal, vômitos, tontura, linfadenopatia, choque anafilático. A deposição de ferro em músculo de animais tem sido relacionada com sarcoma.

CONCLUSÕES

Vários nutrientes participam da eritropoiese e, teoricamente, a falta de qualquer um deles pode se manifestar por anemia. Entretanto, se consideramos os seguintes fatores:

- a) disponibilidade do nutriente nas diferentes dietas;
- b) quantidade do nutriente necessária a eritropoiese e
- c) vulnerabilidade da medula óssea à carência de um determinado nutriente quando comparada com a de outros órgãos e tecidos, verificamos que somente algumas carências nutricionais costumam levar à anemia como uma das suas principais manifestações

A deficiência de ferro é a causa mais freqüente de anemia, principalmente nas populações de baixa renda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS