

ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

AC&T

ANEMIA FERROPRIVA

TATIANA NOGUEIRA JUNQUEIRA FRANCO

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2005

TATIANA NOGUEIRA JUNQUEIRA FRANCO

ANEMIA FERROPRIVA

Monografia apresentada ao Departamento de Hematologia de São José do Rio Preto, para obtenção do título de especialista pelo curso de Pós-Graduação.

Orientação: Prof. Dr. Paulo César Naum

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2005

SUMÁRIO:

Introdução	04
Capítulo I - Diagnóstico Laboratorial da Anemia ferropriva	10
Fases da anemia de acordo com o Eritrograma	14
Diagnóstico diferencial das Anemias microcíticas	14
Anemia Ferropriva <i>versus</i> Anemias de doenças crônicas (ADC)	15
Anemia Ferropriva <i>versus</i> Anemia Sideroblásticas	15
Anemia Ferropriva <i>versus</i> esferocitose hereditária	15
Anemia Ferropriva <i>versus</i> eliptocitose hereditária	15
Capítulo II- Tratamento de anemia ferropriva	18
Resumo	25
Referência Bibliográfica	28

Introdução

A definição de anemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é que como *“um estado em que a concentração de hemoglobina do sangue é anormalmente baixa em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem dessa carência”*. Dentre as anemias a mais frequente é a ferropriva, que resulta de um déficit de ferro por um período prolongado, onde a quantidade disponível não consegue suprir a necessidade desse nutriente no organismo (OMS, 1975).

A anemia ferropriva acomete principalmente países que estão em desenvolvimento, e tem maior prevalência em mulheres e crianças, sendo a faixa de risco entre seis e 24 meses de vida (WHO, 2001). Segundo Roodenburg, a prevalência global para esse tipo de Anemia é de 51%, na Ásia as mulheres em idade fértil 60% são anêmicas e 40-50% das crianças do período pré-escolar são anêmicas (UNICEF, 1998).

A carência de ferro afeta o desenvolvimento físico e psicológico, sendo assim caracterizado como problema de Saúde Pública. Outros problemas podem ser queda da imunidade, risco de infecção, diminuição desempenho nas suas atividades cotidianas. No Brasil, as crianças menores de 2 anos possuem prevalência de 50 a 83,5% (OSÓRIO et al., 2011).

Ações governamentais por meio do Programa de Nutrição em Saúde Pública para tentar diminuir a prevalência de anemia por deficiência de ferro, fizeram com que alimentos mais acessíveis a população como, farinhas de milho e trigo fossem obrigatoriamente fortificadas com ferro e ácido fólico, sem alterar características organolépticas nesse processo, ação que foi tomada em conjunto com o Ministério da Saúde (UNICEF, 1997). Já a nível de suprimento de ferro por medicamento em 1998 foi implantado para crianças (de seis a 18 meses), gestantes e mães pós-parto (BATISTA; LIRA; BATISTA-FILHO, 1985).

No Brasil outro exemplo de medida profilática foi a fortificação de leite com ferro e vitamina C na cidade de São Paulo para as crianças de 6 a 18 meses (TORRES; SATO; QUEIROZ, 1996).

A anemia carências afeta mais de 2 bilhões de pessoas. Mesmo com os números sobre prevalência doença sendo escassos e limitados a dados clínicos ou questionários sociais. Estima-se que no grupo de maior risco a prevalência seja de 50% de mulheres gestantes, 48% lactentes entre 1 e 2 anos, 40% de crianças na idade escolar, 35% de mulheres não-gestantes, 30 a 55% nos adolescentes e de 25% nos pré-escolares (DEMAYER et al., 1989; ALLEN; GILLESPIE, 2001).

Segundo a OMS, no sudeste da Ásia a prevalência de anemia é chega 50 a 70% entre gestantes e pré-escolares. Já a América Latina possui prevalência de 26% para crianças de 5 a 12 anos e 30% para gestantes a nível mundial de acordo com o relatório das Nações Unidas (WHO, 1997). A Organização Panamericana de Saúde estima-se que em 1996 o Peru possui a maior prevalência de anemia (57%) em toda a América Latina e Caribe em crianças de 0 a 4 anos, e o Brasil sendo o segundo com 35% (MORA, MORA,1997).

Para tentar intervir o Fundo das Nações Unidas para Crianças (UNICEF) em 1996 financiou pesquisas para controlar e evitar a anemia ferropriva com o uso de xaropes e sais de ferro, mas o programa não foi eficaz devido a efeitos colaterais, como irritação da mucosa intestinal, mudança nas fezes e impregnação de ferro na roupa das crianças (NESTEL, 1997).

Conforme Kohli-Kumar no Reino Unido foi constatado que quando os níveis de hemoglobina ficam abaixo de 9,5g/dL, podem prejudicar o desenvolvimento e locomoção de crianças de 8 meses de idade.³⁵ Nos Estados Unidos, as crianças de 9 meses a 5 anos são recomendadas a dosar a hemoglobina para amenizar os casos de anemia (KOHLI-KUMAR, 2001).

A caracterização dos tipos de anemias é baseada na síntese anormal ou ineficiente de hemoglobina. Estruturalmente a molécula de hemoglobina é constituída do grupo heme, com a parte proteica, as cadeias globinas. O grupamento heme é formado de protoporfirina com uma molécula de ferro que serve para se ligar com o oxigênio e fazer o transporte de oxigênio (LEE, 1998). Assim a queda de qualquer um desses elementos afeta a taxa de hemoglobina. A deficiência de ferro é o tipo mais comum de carência de nutriente que leva a anemia a nível mundial, podendo decorrer de vários fatores, como resultado de perda sanguínea, dieta ineficiente, absorção prejudicada, hematúria entre outras causas. Outra característica é a limitação da

formação de eritrócitos, devido a baixa no ferro sérico, e das suas reversas (CARPENTER, 1992).

Fisiologicamente o ferro é tem função essencial para o transporte oxigênio (habilidade em aceitar e doar elétrons o torna imprescindível para diversas reações biológicas, pois é um metal de transição que tem capacidade de existir em estados de oxidação complexos, ajudando assim a respiração celular aeróbica e as trocas gasosas). Sua principal função é a ajudar na síntese de hemoglobina nos mamíferos (eritroblastos) e na mioglobina dos músculos (CARPENTER; MAHONEY, 1992). Também ajuda na síntese de DNA, ajuda na fixação do nitrogênio. Esse nutriente possui funções essenciais para o sistema imunológico, sendo componente de algumas enzimas e dos citocromos que estão relacionados com o metabolismo energético, no ciclo de Krebs (ribonucleotídeo redutase e NADPH redutase). Outras funções são a síntese de catecolaminas, dopamina, serotonina, e mielina com o ácido gamaaminobutírico (WORWOOD, 1996).

O organismo humano necessita diariamente de 40 mg de ferro, para que hematopoese ocorra de maneira normal. O ferro além da dieta também é reaproveitado com a degradação dos eritrócitos (esse nutriente tem ciclo fechado), sendo que apenas 1,0 a 1,5 mg de ferro é derivado da dieta, o restante vem o reaproveitamento do ferro presente no organismo (CARPENTER; MAHONEY, 1992). No período da gestação e infância são momentos onde é necessário maior suprimento desse mineral, sendo que a mãe deve ingerir por volta de 4 a 5mg de ferro por dia, já as crianças entre (6 a 24 meses), e na adolescência a quantidade necessária é semelhante a der um indivíduo adulto. No entanto o excesso desse metal é nocivo para os tecidos, pois favorece a síntese de espécies reativas de oxigênio que podem destruir proteínas, DNA e lipídeos com seu efeito tóxico (FOOD AND NUTRITION BOARD, 2001).

Cerca de 60 a 70% do ferro presente em um indivíduo saudável é classificado com o essencial (parte que inclui o ferro na hemoglobina, mioglobina, citocromo), já o outro restante de 30 a 40% é classificado como não essencial, que é encontrado nas reservas de ferro, ferritina e hemossiderina, além do seu transportador a transferrina (CDC-CENTER FOR DIASEASE CONTROL, 1998).

Para se estabelecer um quadro de anemia ferropriva existem inúmeros fatores envolvidos, desde dificuldade no metabolismo de absorção, pouca quantidade ingerida

desse oligonutriente, baixa reserva ao nascimento ou até perda do mesmo (HAY et al., 2004).

O nível metabólico esse tipo de deficiência pode ser dividido em fases: no início como a quantidade de ferro não está sendo adequada para as funções do organismo, começa a depleção das reservas até que as mesmas reduzam, a ferritina sérica chega a ficar abaixo de 12,0 mg/L; outro fato que começa a acontecer é a ineficiência na produção dos eritrócitos, devido à baixa do ferro sérico, e como tem pouco ferro disponível o seu transportador fica sem ter com que se ligar, caracterizando assim a diminuição da saturação da transferrina (abaixo de 16%), e com a falta de ferro para formar o grupamento heme ocorre o aumento da protoporfirina eritrocitária; já na última fase é a anemia propriamente dita, onde a diminuição da hemoglobina é nítida e já podendo encontrada no hemograma (SZARFARC, 1985). Morfologicamente no início da deficiência de ferro as hemácias podem ser normocíticas e normocrômicas, devido às suas reservas de ferro, mas no decorrer da anemia tornam-se microcíticas e hipocrômicas (GARCIA et al., 1998).

Observa-se que crianças como idade inferior a um ano estão mais sujeitas a deficiência de ferro, devido a diversas variáveis, pois como seu organismo dependia apenas das reservas da mãe durante a gravidez; depois do parto suas reservas são mínimas o que pode não suprir a necessidade; outro fato é a dieta deficiente em ferro; também como estão em fase de crescimento o organismo necessita de grande quantidade desse nutriente; até mesmo a duração do aleitamento materno interfere, quando é feito em curto período; e depois do leite materno é essencial o consumo de alimentos ricos em ferro e na maior parte das vezes essa ingestão é inadequada (LERNER, 1994). Já em crianças maiores foi constatado que dietas com pouca quantidade de carnes, feijão e frutas favorece ainda mais a carência de ferro (SICHIERI; SZARFARC; MONTEIRO, 1988).

Nos alimentos o ferro possui duas formas, sendo o ferro heme ou orgânico o de origem animal em carnes, aves, peixes (presente na hemoglobina e mioglobina) e o não-heme ou inorgânico de cereais e hortaliças na forma de composto férrico e ferroso (DALLMAN; YIP; OSKI, 1994).

A absorção de ferro depende de mecanismos intestinais que irão atravessar as células do epitélio até atingirem a circulação. Já a nível de biodisponibilidade o de

origem vegetal é insolúvel em água e pouco absorvido cerca de 10%, diferente do ferro de origem animal que é melhor absorvido. O ferro heme para ser absorvido é necessário se desligar da porção da globina, para que na mucosa intestinal o radical heme seja degradado pela enzima heme-oxigenase liberando assim o ferro. No estômago sobre ação do ácido clorídrico o ferro é reduzido para a forma ferrosa que é a mais fácil absorvida, contudo apenas no duodeno que essa forma é absorvida. A ferritina se encontra no citoplasma das células intestinais, que quando descamadas podem voltar a circulação (WORWOOD, 1996).

Além disso, existem substâncias que facilitam e potencializam a absorção intestinal como a vitamina C (ácido ascórbico) que forma quelantes de ferro de baixo peso molecular, vitamina A, ácidos orgânicos, carnes, frutose, citrato, beta-caroteno e aumentam a biodisponibilidade desses oligonutrientes (DALLMAN; YIP; OSKI, 1994).

No entanto, existem nutrientes que dificultam a absorção do ferro, como os polifenóis (nas hortaliças), compostos fenólicos (chá preto, mate, café, refrigerante), flavonoides (presente na soja), fosfatos, oxalatos, albumina do ovo e caseína do leite, taninos, cálcio que reduz até 60% da absorção do ferro, devendo ser evitado o consumo de alimentos ricos em ferro heme com produtos lácteos, e ácido fítico, presente no couve, que inibe até o zinco afetando o desenvolvimento mental, pois estes aumentam a absorção de chumbo por intoxicação. O uso de medicamentos como o ácido acetilsalicílico pode aumentar a perda de ferro (WORWOOD, 1996; OSÓRIO, 2002).

Além de uma dieta inadequada, outros fatores podem determinar o estado de anemia ferropriva, como cirurgia gástrica (que inúmeros pacientes têm caso de pica, onde sentiram desejo de comer coisas estranhas como gelo, barro, maisena) falta de ácido clorídrico no suco gástrico (O metabolismo inicial de ferro férrico acontece no estômago que depende da acidez e do pH do suco gástrico para ser convertido em ferro ferroso para ser absorvido no ambiente duodenal de caráter alcalino), doença celíaca e pica que estão diretamente associados a absorção do ferro (CONRAR; UMBREIT, 2000; HALLBERG et al., 1992). Outros fatores que também são outros fatores, por exemplo, sangramento no trato gastrointestinal, menstruação excessiva, doação de sangue, hemoglobinúria paroxística noturna, hemodiálise, anemia do corredor, insuficiência renal crônica, sangramento auto induzido, hemosiderose pulmonar idiopática, telangiectasia hemorrágica hereditária, distúrbio de hemostasia, coagulação

intravascular disseminada (GARCIA-CASAL et al., 1998; LYNCH; DASSENKO; COOK, 1994; DUTRA-DE-OLIVEIRA, 2002).

Algumas infecções causadas por vermes podem diminuir a quantidade de ferro no organismo, desde ação espoliativa até perdas nas fezes, o principal exemplo é o *Ancylostomídeo*, *Trichuris trichiura* e *Schistosoma mansoni* (SIGULEM et al., 1985).

As alterações clínicas que a falta de ferro pode causar são inúmeras, desde alterações na mucosa intestinal, palidez, perda de peso, rendimento físico e mental, apatia, anorexia, cansaço excessivo devido à falta de oxigênio, manchas na pele e mucosa, adinamia, falta de apetite, palidecefaleia, taxa cardíaca diminuída, dificuldade em manter a temperatura corpórea, alterações no crânio, alterações nos hormônios da tireoide, irritabilidade, baixa imunidade por diminuição de células T circulantes e perda da atividade dos neutrófilos, pode até afetar o desenvolvimento físico e mental quando o quadro anêmico tem grande duração (LOZOFF; JIMENEZ; WOLF, 1991). A Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda a suplementação de ferro, como medida profilática da anemia ferropriva. Dependendo da idade a sua posologia varia. A terapia com ferro ajuda no processo escolar, não deixando os alunos desatentos e com baixo rendimento (RIVERA; WALTER, 1997).

A síndrome de Plummer-Vinson, ou Patterson-Kelly, onde aparece uma membrana no esôfago, disfagia cervical e deficiência. Outras características clínicas são a queilite angular, coiloníquia (unhas em colher), alterações no paladar entre outras (HAYGERT et al., 2000; NINOMIYA et al., 2001).

A anemia ferropriva é mais frequente nos indivíduos de baixa renda, diretamente relacionada com a desnutrição, que favorece a queda da imunidade e abre portas para infecções piorando cada vez mais o quadro do paciente (ROMANI et al., 1991; MONTEIRO; SZARFARC; MONTEIRO, 2000).

Para determinar o tipo de anemia exames como, hemograma, ferro sérico, contagem de reticulócitos, saturação da transferrina são testes que ajudam no diagnóstico e são de baixo custo que serão apresentadas no próximo capítulo e logo em seguida será falado sobre tratamento da anemia ferropriva (CAPANEMA et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2002).

Capítulo I - Diagnóstico Laboratorial da Anemia ferropriva

O diagnóstico laboratorial da anemia ferropriva consistem em dosagens bioquímicas e hematológicas, que variam de acordo com a fase da anemia. A primeira fase é onde está havendo o consumo das reservas de ferro, ocorrendo diminuição do estoque, assim o exame que pode ser utilizado é a dosagem de ferritina sérica (que é a forma de estoque de ferro mais usada), contudo, esta proteína pode estar elevada em processo inflamatório na fase aguda, gerando assim um resultado falso negativo (WINGARD et al., 1995). Pode ser utilizada a coloração de Perls (azul-da-Prússia) para verificar se tem ferro na medula (sideroblastos). Outra dosagem pode ser feita a dosagem da hemossiderina na medula óssea, que indica o início da depleção, contudo não é um método pedido na rotina laboratorial nem para triagem, devido a ser muito invasivo (DALLMAN; YIP; OSKI, 1994)

A pesquisa de ferro na medula é feita através da reação de Perl ou azul-da-Prússia com o material originado da punção medular, onde os grânulos de hemossiderina tem reação com o ferrocianeto de potássio, resultando em coloração azul, esses grânulos se encontram dentro ou fora dos macrófagos que em situação de normalidade de ferro os mesmos serão ausentes (SWIRSKY, 2001).

É um exame muito preciso, mas devido a ser muito invasivo na prática só é utilizado em casos mais complexos e que os exames convencionais não desvendaram a causa da anemia. Normalmente esses grânulos azuis podem ser vistos, mas na anemia ferro priva estes são ausentes ou raros e até mesmo a contagem de sideroblastos diminui muito (DAVEY, 2008).

O segundo parâmetro que irá ser afetado é o mecanismo de transporte de ferro, pois a transferrina sérica se liga aos átomos de ferro (1 a 2) para fazer seu transporte, com isso a diminuindo a quantidade de ferro, irá aumentar o número de transportadores que não estão ligados, reduzindo a saturação do mesmo. A sua dosagem baseia-se em quantificação direta por ensaio imunológico (WORWOOD, 2006; DALLMAN; YIP; OSKI, 1994; INAGG, 1998).

Já a dosagem ferro sérico é um teste muito utilizado. Visto que o ferro é transportado no plasma com a transferrina, assim o ferro sérico para ser dosado precisa ser dissociado do seu transportador, para que ocorra esse processo acontece a adição de um ácido para precipitação da parte proteica (transferrina) e assim o ferro livre poderá ser dosado com técnicas colorimétricas (WORWOOD, 2006). Contudo, esse teste é

instável devido a inúmeros fatores, desde erros pré-analíticos (contaminação na coleta, transporte, armazenamento), variações fisiológicas devido ao ciclo circadiano que é alto pela manhã e mais baixo no período da noite e em situações patológicas como: processos de infecções agudas ou crônicas, infarto agudo do miocárdio, processos neoplásicos que irão resultar em diminuição rápida. Já o aumento dessa dosagem pode ser relacionado com anemia hipoplásica, sobrecarga de ferro, eritropoiese ineficaz, doenças hepáticas (DALE; BURRITT; ZINSMEISTER, 2002).

Outro exame é a capacidade total de ligação do ferro (CTLF), avalia o ferro na circulação, a deficiência desse oligonutriente aumenta o CTLF, já na inflamação ocorre o contrário, mas deve-se salientar que as duas situações podem ocorrer (anemia ferropriva e inflamação) necessitando de avaliação cuidadosa (COOK; BAYNES; SKIKNE, 1992).

A saturação da transferrina depende do ferro sérico e da Capacidade total de ligação do ferro à transferrina (TIBC) e vem sendo muito utilizado, pois a dosagem isolada desses fatores são teste de baixa especificidade e sensibilidade. O valor de referência é de 16% a 50%, assim valores abaixo disso são sugestivos de carência de ferro para o desenvolvimento dos glóbulos vermelhos. Mas esse parâmetro também é afetado com processo infeccioso. É um teste muito utilizado para diagnóstico diferencial da Talassemia e anemia ferropriva, pois na Talassemia esse parâmetro será elevado (COOK; BAY; SKILNE, 1992).

A Capacidade total de ligação do ferro à transferrina (TIBC) é uma variante indireta da transferrina sérica, por exemplo, em 100 ml de soro há quantidade suficiente de transferrina para ligar-se a 250 a 450 µg de ferro. Na anemia ferropriva acontece o aumento na produção de transferrina, e também da sua capacidade de ligação, mas acontece o inverso com a transferrina, que pode diminuir na inflamação ou na hemocromatose (aumento do ferro circulante) o TIBC irá cair. Casos de gestação ou administração de anticoncepcionais orais irão diminuir o TIBC. O valor do TIBC pode ser obtido através da multiplicação da transferrina por 25 (WORWOOD, 2002).

A dosagem de protoporfirina eritrocitária livre (PEL) também pode ser utilizada para saber a quantidade de ferro no tecido, pois quanto maior esse valor significa que

terá menos ferro ligado com a protoporfirina. Atualmente já existe até dosagem dos receptores de transferrina (WORWOOD, 1997). O Receptor solúvel da transferrina (sTfR) é um bom marcador para o estado do ferro funcional, pois não sofre variações como o ferro sérico e a ferritina. A produção do sTfR é regulada pelos níveis de ferro no tecido. Assim na fase de consumo dos estoques esses níveis permanecem normais, todavia com o comprometimento do ferro funcional esse marcador fica elevado. Pacientes renais crônicos podem apresentar esse fator diminuído devido a baixa de eritropoietina que é principalmente produzida nos rins. Além da anemia ferropriva, na atividade intensa de produção dos eritrócitos aumenta o sTfR, por exemplo nas anemias hemolíticas. Serve também para diferenciação da anemia crônica, pois neste seu valor permanece normal (DE LIMA; GROTTTO, 2002).

A ferritina sérica está em pequenas quantidades no soro, sendo a maior parte armazenada no fígado e baço. Já essa quantidade que é encontrada pela circulação sanguínea não tem ligação com ferro, assim sua dosagem tem relação com compartimento de ferro preciso (COOK, 1982).

O valor de referência de ferritina circulante varia de 15 a 300 µg/L, os homens possuem de 15 a 300 µg/L, e menor quantidade as mulheres em idade fértil 15 a 200 µg/L, já após a menopausa esses valores se normalizam (WORWOOD, 1997)

Deve-se enfatizar que esse marcador altera em inflamação, infecção, neoplasias, por se tratar de estímulos relacionados com as interleucinas IL-1 e IL-6. Outras situações que podem alterar a ferritina são patologias hepáticas, como cirrose e hepatite, também na sobrecarga de ferro, como na hemocromatose avançada. Por isso a dosagem de ferritina deve ser analisada com cuidado, para não esconder uma anemia ferropriva (BAYNES, 1996).

Em casos de carência de vitamina C podem diminuir a ferritina e ferro séricos, sendo provavelmente a única condição que esse marcador pode estar reduzido até mesmo em pacientes sem ausência anemia ferropriva (CHAPMAN et al., 1982).

Outras situações mais inusitadas que tem a elevação da ferritina é a catarata (ferritina se acumula no cristalino e começa a se desenvolver os sintomas) e hiperferritinemia (GIRELLI et al., 1995; BEAUMONT et al., 1995).

Existe a dosagem do Zinco protoporfirina (ZPP) eritrocitária, que com a diminuição do ferro e com o excesso de protoporfirina livre na célula, o zinco irá substituir o ferro na protoporfirina IX (COOK; BAYNES; SKIKNE, 1992). O valor de referência para o adulto é $< 80 \mu\text{mol/mol Hb}$, doenças crônicas que reduzem o ferro aumentam esse valor (WORWOOD, 2006; PAIVA; RONDÓ; GUERRA-SHINOHARA, 2000).

O terceiro e último estágio vai ser quando a produção de hemoglobina já está comprometida devido à falta de ferro, assim a hematopoese vai ser ineficaz, formando assim hemácias com pouco conteúdo de hemoglobina (hipocrômicas) e de tamanho reduzido (microcíticas) (BEARD; DAWSON; PIÑERO, 1996). Assim parâmetros como o volume corpuscular médio (VCM) que está relacionado com o tamanho médio das hemácias irá diminuir (abaixo de 80 fentolitros), tal como o HCM (hemoglobina corpuscular média) e CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média), vão se encontrar diminuídos devido a baixa quantidade de hemoglobina, outro fator que se altera é o RDW (avalia a variação no tamanho dos glóbulos vermelhos) aumentando na anemia ferropriva (PAIVA; RONDÓ; GUERRA-SHINOHARA, 2000).

Já a dosagem isolada da hemoglobina não tem boa especificidade e sensibilidade, por exemplo, em inflamação, perdas sanguíneas, processo infeccioso, hemoglobinopatias, anemia megaloblástica, desidratação, gravidez, tabagismo, uso de alguns medicamentos alteram esse parâmetro. A diminuição da síntese de hemoglobina pode ser relacionada com o baixo volume associado com o RDW, diferenciando de outras patologias (BEATON; COREY; STEELE, 1989; PAIVA; RONDÓ; GUERRA-SHINOHARA, 2000).

A anemia ferropriva pode comprometer a linhagem granulocítica, diminuindo a mesma de maneira não acentuada ou então os neutrófilos podem apresentar vários lóbulos ou segmentos (hipersegmentados), mas nesse último caso deve-se excluir a possibilidade ou associação com anemia megaloblástica. Outra série que pode ser alterada são a dos megacariócitos, onde estes irão aumentar ou diminuir nos casos mais graves (ELGHETANY; DAVEY, 2008; THOMAS; THOMAS, 2002).

Reticulograma e quantidade de hemácias hipocrômicas podem ser testes válidos para o diagnóstico da anemia ferropriva, pois uma eritropoese ineficaz devido à falta de ferro irá aumentar o número de eritrócitos pouco corados antes mesmo da microcitose, e

também ocorrerá o mesmo com os reticulócitos que terão menor quantidade de hemoglobina (BRUGNARA; BARTELS; SCHOORL; SCHOORL, 2006).

Conforme Oliveira (2007) as fases da anemia de acordo com o Eritrograma são:

Quadro inicial: no começo as reservas de ferro conseguem manter o VCM dentro do padrão de normalidade, apresentando assim hemácias normocíticas. Já o RDW altera rapidamente, se elevando mostrando o nível de anisocitose. O CHCM não se altera logo no início, não tem variação na forma (poiquilocitose) tão evidente e a contagem de eritrócitos é normal (OLIVEIRA, 2007).

Quadro característico ou clássico: Apresentação de acentuada anisocitose /RDW (sendo o primeiro parâmetro a ser alterado) e poiquilocitose muito intensas proporcionais a queda de hemoglobina. Logo em seguida as hemácias formadas são microcítica e depois se tornam hipocrômica, e simultaneamente ocorre redução na contagem de hemácias (OLIVEIRA, 2007).

Dividindo os parâmetros: VCM e CHCM diminuem com instalação da anemia depois que as reservas de ferro foram consumidas; RDW aumenta rapidamente; HDW (anisocromia) variação de pigmentação se eleva no quadro clássico; Poiquilocitose: pode ser observado eliptócitos hipocrômicos, células em alvo, micrócitos e esquizócitos (fragmentos de hemácias); Policromasia: varia de ausente a discreta, mas após o tramantocom ferro ocorre o aumento da policromasia e reticulócitos; Reticulócitos: variam de normais a diminuídos, já o VCMr (volume corpuscular médio dos reticulócitos) é diminuído, CHr (equivalente a HCMr) está sempre abaixo de 26 pg, CHCMr também se encontra diminuído (OLIVEIRA, 2007).

Segundo Oliveira (2007) o diagnostico diferencial das Anemias microcíticas:

- Anemia Ferropriva *versus* Talassemias Menores: O VCM <80 fL e RDW > 14,5% é sugestivo de anemia ferropriva. Já nas talassemias menores o VCM fica mais baixo ainda e o nível de hemoglobina fica entre 10 s 14 g/dL, com muitas hemácias microcíticas e com maior número de eritrócitos. Já quanto ao CHCM são baixos nas anemias por deficiência de ferro e talassemia menores, mas os níveis de hemoglobina dos anêmicos por deficiência de ferro são muito mais baixos. O RDW das talassemias fica em torno de abaixo de 14,5%, enquanto na

deficiência de ferro pode chegar a 17% descartando talassemias (OLIVEIRA, 2007).

Anemias Ferropriva *versus* Anemias de doenças crônicas (ADC)

- Em ambas vai ocorrer a diminuição do VCM e ferro sérico, mas o RDW fica na normalidade somente na anemia de doença crônica (na ferropriva aumenta), e a ferritina aumenta na ADC (OLIVEIRA, 2007).

Anemia ferropriva *versus* Anemia Sideroblásticas

- Nos dois casos o RDW é aumentado. Já no histograma (estudo do gráfico) da Sideroblástica não apresenta dupla população, enquanto a ferropriva em tratamento possui dois picos de população um microcítico e outro normocítico (OLIVEIRA, 2007).

Anemia ferropriva *versus* esferocitose hereditária

- A esferocitose terá discreta microcitose, contudo o CHCM é elevado e também existe a presença de esferocitose hiper Cromicos (OLIVEIRA, 2007).

Anemia ferropriva *versus* eliptocitose hereditária

- Ambas cursam para microcitose, já o número de eliptócitos hiper Cromicos é maior que 15% e o RDW fica em normal na eliptocitose hereditária (OLIVEIRA, 2007).

Conforme alguns autores na anemia por deficiência de ferro acontecem a diminuição do tempo de vida da hemácia microcítica e hipocrômica, devido a perda da flexibilidade, pois possui menor quantidade de hemoglobina e assim altera a relação superfície/volume, aumentando o processo de hemocatarese (destruição pelo baço das hemácias) (HARTFIELD; KEENE, YAGER, 1997; MEENA; NAIDU; MURTHY, 2000).

Um novo parâmetro que pode ser usado para caracterizar morfológicamente a hemácia é a deformidade eritrocitária ou então “índice de deformabilidade”. Que tem como objetivo saber a adaptação dos glóbulos vermelhos no seu ciclo de vida de 120 dias, utilizando uma técnica de ectacitometria (técnica viscosimétrica para o estudo de deformabilidade eritrocitária) dependendo de variantes, como: viscosidade

intracitoplasmática, propriedades mecânicas da membrana e geometria celular (MOHANDAS; CHASIS, 1993).

Na anemia ferropriva acontece a diminuição da deformidade eritrocitária, pois aumenta a rigidez da membrana, que tem como função primordial favorecer a maleabilidade das hemácias mantendo sua integridade, dependendo também dos componentes em quantidade normal e qualidade normal (REINHART; SINGH, 1990). Essas anormalidades podem ser nas glicoforina, Banda 3 (parte lipídica), ou então nas espectrinas, anquirinas (parte proteica do citoesqueleto) que irão alterar a deformidade dos eritrócitos (EVANS; CHAPMAN, 1981).

Como a célula fica microcítica também altera o aspecto geométrico da célula que depende do volume, forma e relação superfície/volume do eritrócito. Já a viscosidade intracelular pode agir com mecanismo compensatório, pois quando a célula fica mais fluida aumenta sua capacidade deformativa, outro fato determinante é que a viscosidade depende da concentração de hemoglobina (REINHART, 1992; ANDERSON; ARONSON; JACOBS, 2000)

Segundo Tillmann (1980) a flexibilidade da hemácia microcítica é devido maior fluidez e a menor quantidade de hemoglobina (TILLMANN; SCHTER, 1980).

A utilização da ectacitometria para análise do índice de deformabilidade tem sido considerada “padrão ouro” para diagnóstico de doenças por defeito na membrana (JOHNSON, 1994; STREEKSTRA; HOEKSTRA; HEETHAAR, 1994; SHIN et al., 2005).

Já existem publicações bem difundidas na aplicação dessa técnica como, por exemplo, na anemia ferropriva (AKINS et al., 1996). Além da anemia pode deficiência de ferro outros estados clínicos diminuem a deformidade dos glóbulos vermelhos, como, em hemácias mais velhas, pacientes com anemia hemolítica, falciforme, eliptocitose hereditária, microesferocitose hereditária, talassemias, hemoglobinopatia C, anemias hemolíticas autoimunes, deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, trombozes, erisipela, nefropatia diabética, pré-eclâmpsia (SCHAUF et al., 2004; IZZO et al., 1999).

Os portadores de anemia ferropriva possuem capacidade de deformabilidade eritrocitária diminuída, antes de iniciar o tratamento, e o grau da anemia não está

diretamente proporcional com a diminuição dessa função do eritrócito (BROWN et al., 2005). Sendo que o principal fator para que isso ocorra é a diminuição do tamanho celular (BIESIDA et al., 2006).

Capítulo II– Tratamento de anemia ferropriva

A suplementação de ferro foi iniciada com Blaud com o carbonato férrico em 1832, que serviu de base por mais de um século até a elaboração de novos fármacos derivados do ferro. Existem várias formas de tratamento da deficiência de ferro, desde dieta, a administração oral propriamente dita, a parenteral, até a transfusão sanguínea. A eficácia do tratamento ajuda até confirmar o diagnóstico (CROSBY, 1984).

A via oral é a melhor forma de reposição de ferro, devido a menor dependência de outros fatores e menores efeitos adversos e tóxicos. Os suplementos de ferro encontrados no Brasil são diversos com inúmeras propriedades farmacológicas e farmacocinéticas, sendo os principais exemplos no país: ferro carbonila, sais ferrosos, sais férricos, complexo de ferro polimaltosado (ferripolimaltose), ferro aminoquelado (BAYNES, 1994; COOK, 2003; BEUTLER, 2006)

A posologia para tratar a anemia ferropriva varia de 3 mg a 5 mg/kg/dia até normalizar os níveis da hemoglobina entre um a dois meses e repor os estoques de ferro (ferritina, hemossiderina), sendo esses valores de 15 ng/mL para crianças e 30 ng/mL para adultos, mas essa quantidade diária (nunca excedendo os 200 mg por dia, para não prejudicar a absorção da mucosa intestinal) e período de tratamento pode variar de acordo com o estado do paciente (COOK, 2003; BEUTLER, 2006; ALLEYNE; HORNE; MILLER, 2008)

A ingestão de sais ferrosos faz com que rapidamente os valores de hemoglobina e estoque de ferro se normalizem. Contudo, o ferro ferroso tem limitações e efetividade mais baixa que diminuem a eficácia do tratamento (COOK, 2005).

Outros componentes da dieta podem dificultar a absorção dos sais ferrosos no lúmen intestinal, como os fitatos, polifenóis produzindo complexos insolúveis que impedem a sua absorção. Por isso é recomendado a administração desse medicamento quando o estômago estiver vazio aumentando cerca de três vezes a capacidade de

absorção, sendo assim, entre as refeições ou antes de dormir (COOK, 2003; ALLEYNE; HORNE; MILLER, 2008;)

Os riscos desse tipo de administração é que o ferro ferroso pode ser oxidado à Fe^{3+} na luz intestinal, assim gerando o processo de oxidação na membrana dos enterócitos, resultando na produção de radicais livres que podem provocar danos inflamatórios em diferentes regiões como esôfago (esofagite), estômago (gastrite, úlcera) intestino delgado (duodenite) (TOBLLI et al., 2008).

Os principais efeitos adversos relatados são inúmeros que estão intimamente relacionados com a adesão ao tratamento e dosagem, os principais exemplos são: vômito, náusea, diarreia, desconforto abdominal, escurecimento do esmalte dentário, pirose, epigastralgia, gosto metálico, dispepsia, plenitude e obstipação. Por volta de 30 a 60 minutos da ingestão do sulfato ferroso é observado náusea e o desconforto do trato gastrointestinal tendo relação diretamente proporcional a sua dose, e pode durar por volta de dois a três dias. Já nos casos de diarreia e obstipação a relação não é com a posologia, e é mais fácil de ser tratado (COOK, 2003; ALLEYNE, 2008; COOK, 2005).

Já a absorção do ferro ferrosa (Fe^{2+}) é através de uma proteína transportadora, o metal divante 1 (DMT1) de forma ativa e na membrana apical do enterócito por difusão passiva. Depois de passar pelo enterócito a forma ferrosa pode ser utilizada pela própria célula, ou ficar na forma de reserva, ou ser passar pela ferroportina e se oxidar na forma de Fe^{3+} , sendo transportado pela transferrina (JACOBS; WORMALD; GREGORY, 1979; JOHNSON, JACOBS, 1990).

Em casos de deficiência moderada a grave o sulfato ferroso é mais indicado, pois é absorvido por difusão passiva e rapidamente os níveis hematómétricos são normalizados. Já o ferro ferroso não é tão bem absorvido, visto que cerca de 20 % da quantidade ingerida não é interiorizada (RIMON et al., 2005)

O excesso de ferro absorvido pode ser maior do que a capacidade de saturação da transferrina, assim irá ocorrer o acúmulo de ferro sérico (a parte não ligada com o seu transportador, sendo possível ocorrer um processo de intoxicação por esse mineral. Segundo o Centro de Controle de Intoxicações dos EUA, (1997) durante a década de 1986-1996, foram relatados cerca de 100 mil casos de intoxicação por ferro ferroso em

crianças menores de 6 anos de idade, mostrando o risco do uso abusivo de complexos ou suplementos vitamínicos (FAICH; STROBOS, 1999).

O ferro elementar varia de acordo com o composto de ferro, no fumarato ferro a quantidade é de 33%, o sulfato ferroso é de 20%, e o gluconato cerca de 12%. E a capacidade total de absorção do ferro varia de 5 a 50% do total ingerido devido as ações dos enterócitos do intestino delgado (COOK, 2003; JOHNSON; JACOBS, 1990).

Para amenizar os desconfortos com o tratamento de sais ferrosos existe inúmeras recomendações desde fracionamento da dose diária e aumento gradual da dosagem diária (40 a 80 mg), consumo dos compostos de ferro durante ou após as refeições, apesar de diminuir a quantidade absorvida a terapia vai ser mais aceita, uma dosagem abaixo de 60 mg de ferro elementar reduz drasticamente os efeitos indesejáveis, e o uso em intervalos menores aumenta o sucesso e adesão a terapia (SOUZA; BATISTA; BRESANI, 2009; LOPES; FERREIRA; BATISTA, 1999).

Conforme estudos de Hallberg *et al.*, (2005) os efeitos colaterais do uso dos sais de ferro varia de acordo com o tipo de composto ferroso utilizado, o sulfato ferroso foi encontrado na dosagem de 222mg de ferro elementar 27,9% de casos de efeitos adversos. Quando foi analisado o sulfato ferroso na dosagem de 222 mg foi observado cerca de 26,4%. No caso do fumarato ferroso foi encontrado 31,5% na dosagem de 222 mg e o gluconato ferroso 13,9% (COOK, 2005).

O ferro aminoquelado é resultado da ligação covalente do ferro ferroso ou férrica com outro elemento orgânico (principalmente aminoácidos, porque são absorvidos e quebrados na parte do jejuno), gerando um metal quelado que protege os átomos de ferro, pois diminui a exposição desse mineral com as células intestinais diminuindo os efeitos tóxicos, e também com poder de resistir a ações proteolíticas e enzimáticas do processo digestivo e de outro antagonista presente nos alimentos como folato, fitato, ácido tânico. Exemplos desses tipos de compostos são o bisglicinato com cerca de 20% de ferro elementar e o trisglicinato férrico e a glicina-sulfato ferroso (COPLIN, 1991).

Os efeitos colaterais da administração desses tipos de compostos são menores quando comparado a ferros não quelados. Todavia, em nível de eficácia estão abaixo dos complexos de ferro polimaltosado (Fe³⁺). Já a biodisponibilidade é bastante

variável e inferior as demais, assim esse tipo de ferro é mais indicado pela agência FDA norte americana para fortificação alimentícia e não suporte terapêutico (MURAHOVSKI et al., 1987).

Segundo estudos de Hallberg *et al.*, (2005) foi feita a comparação dos efeitos adversos da terapia com 180 mg de ferro elementar (60 mg 3x/dia) de sulfato ferroso observando cerca 26,5% de casos com efeitos indesejáveis, já a com ferro aminoquelado (sulfato ferroso-glicina foi de 24,4% e a de fumarato ferroso 27,0% contra 12,4% de placebo. Assim alguns estudos puderam concluir que a posologia parecida de diversos tipos de compostos de sais de ferro não altera tanto a incidência de efeitos adversos. O estudo de Coplin *et al.*, comparou a taxa de tolerância entre sulfato ferroso e ferro aminoquelado (bis-glicinato) e concluiu que a eficiência de ambos é semelhante, mas os efeitos adverso do uso de sulfato ferroso foi maior cerca de 37% e o do ferro aminoquelado não passou de 21% (COPLIN et al., 1991)

A forma de hidróxido de ferro férrico (Fe^{3+}) polimaltosado não iônico pode ser denominado ferripolimaltose e é solúvel em água. Estudo de Jacobs *et al.* Observaram que a biodisponibilidade do ferro são parecidas com as na forma de sulfato ferroso ou ferripolimaltose, estando assim dentro do ideal a ser consumido diariamente (50 mg de ferro elementar por dia) (JACOBS; FRANSMAN; COGHLAN, 1993).

A absorção tem relação inversa com a ferritina plasmática, isto é, na administração de 50mg foi absorvido apenas 30% do total, em contrapartida a dose de 5 mg foi absorvido metade do total consumido e essa bioequivalência também foi semelhante as formas ferripolimaltose e fumarato ferroso (GEISSER, 2007).

O mecanismo de transporte da ferripolimaltose não é por difusão passiva por ser uma molécula grande (cerca de quarenta vezes menor em relação aos outros compostos), ocasionando uma normalização mais lenta dos níveis de hemoglobina. Em contra partida os efeitos tóxicos são menor do que os outros sais de ferro (10% a menos). Esse composto pode ser administrado associado com refeições, pelo fato de sua absorção ser alterada com alimentos (GEISSER, 2007; JACOBS; FRANSMAN; COGHLAN, 1993; JACOBS, 2000).

. Os efeitos adversos e tóxicos do uso de ferripolimaltose são menores em relação a outros compostos de ferro, conseqüentemente acontece melhor adesão à terapia e

melhor eficácia, além disso, o suprimento das reservas de ferro é estabelecido de forma bem melhor quando comparados com o sulfato ferroso principalmente em crianças, lactante e adulto (KAVAKLI, et al., 2004).

Conforme os estudos de Jacobs *et al.*, (1993) demonstraram que a eficácia e segurança do tratamento com uso de ferripolimaltose e sulfato ferroso foram semelhantes a níveis de aumento dos índices hematológicos, mas em relação as reversas de ferro o sulfato ferroso foi mais eficiente. Os efeitos adversos com sulfato ferroso foram 44,7% e 60% de tolerância, já os efeitos adversos de ferripolimaltose de 17,5% e tolerância de 80%. No quesito bioequivalência e biodisponibilidade foram semelhantes os resultados, ocorrendo o aumento do valor da hemoglobina e da ferritina depois de 12 semanas. Já a ocorrência de náuseas e vômitos foi maior nos indivíduos que utilizaram sulfato ferroso (JACOBS; FRANSMAN; COGHLAN, 1993).

A dosagem de 100 mg duas vezes ao dia é mais eficiente do que a de 200 mg de ferripolimaltose diariamente, onde 200 mg de ferripolimaltose equivalem a 120 mg de sulfato ferroso, mas com menor incidência de efeitos adversos tornando assim um medicamento excelente para tratamento da anemia ferropriva, pelo menos para os paciente que não toleravam o sulfato ferroso (RIMON et al., 2005).

Segundo Madero a comparação da eficiência do uso ferripolimaltose (77,6%) e do ferro aminoquelado (63,6%) não mostrou variação significativa, mas a aceitação da terapia e os menores efeitos colaterais estão relacionados mais com indivíduos que utilizaram ferripolimaltose. E a níveis de efeitos colaterais nos que usaram diferentes sais de ferro (ferro aminoquelato 33,3%) e os que usaram ferripolimaltose esse valor ficou por volta de 13,8% (KAVAKLI et al., 2004; SAS et al., 1984).

Os compostos de ferripolimaltose possuem inúmeras propriedades mais vantajosas do que os outros sais de ferro, desde a absorção intestinal, biodisponibilidade, menor chance de efeitos adversos e potencial tóxico em comparação com outros tipos de sais ferrosos. Em contrapartida a forma de ferripolimaltose requer processos mais tecnológicos para sua produção o que leva a deixar duvidoso o processo de fabricação desse medicamento em algumas empresas em diferentes países (KAVAKLI et al., 2004; SAS et al., 1984; TOBLLI et al., 2008).

É de fundamental importância que o clínico prescreva a quantidade ideal de ferro elementar para seus pacientes, visto que esse valor muda consideravelmente de acordo com o medicamento escolhido. O início da terapia resulta na tentativa de reestabelecer os níveis de hemoglobina, durando cerca de dois meses. A resposta ao tratamento pode ser observada com o fim de sintomas clássicos, desde o cansaço até a maior disposição física, em níveis laboratoriais a elevação dos reticulócitos é comum de aumentar por volta do 3o e o 5o dia, já o aumento de 2 g/dL de hemoglobina demora cerca de três semanas após o início do tratamento (BAYNES, 1994; COOK, 2003; BEUTLER, 2003; BEUTLER, 2006).

A etapa seguinte do tratamento vai ser caracterizada pela reposição da ferritina. Tem duração maior, por volta de dois a seis meses, e a eficácia está diretamente ligada a tolerância do paciente ao tratamento com o sal de ferro de escolha. O monitoramento laboratorial do tratamento por via oral deve ser feito com a dosagem de hemoglobina a cada duas a quatro semanas após o início do uso dos medicamentos. Os índices de Hb abaixo de 12 g/dL para as mulheres, 11 g/dL para as gestantes e de 13 g/dL para os homens, sugere que seja feita a dosagem das reversas de ferro de trinta a sessenta dias até a normalização desse valor de menos 15 ng/mL para crianças e 30 ng/mL para adultos (COOK, 2005; BEUTLER, 2006; ALLEYNE; HORNE; MILLER, 2008).

Em alguns casos a terapia oral com sais de ferro não é a mais ideal devido a desconfortos, intolerância, baixa absorção por diversos motivos (redução gástrica, retirada do estômago, doença celíaca, gastrite, infecção pelo *H. pylori*, entre outros), perdas sanguíneas recorrentes, anemia ferropriva intensa, anemia em gestante, questões religiosas (testemunhas de Jeová) entre outras situações que o ideal é o tratamento por via parenteral (BAYNES, 1994; COOK, 2005; BEUTLER, 2006).

Outra maneira de saber se o tratamento oral vai ser o mais ideal é fazer teste de absorção intestinal por via oral, onde é dosado o ferro sérico em jejum e após sobrecarga de 60 mg de ferro elementar por via oral para comparar os valores encontrados, visto que o valor de referência é de aumento de 100 $\mu\text{g/ml}$ em relação ao valor basal, valores abaixo sugerem baixa absorção do ferro pelo intestino. (BAYNES, 1994; COOK, 2005; BEUTLER, 2006).

Os medicamentos para a via parenteral são: ferro dextran, ferro sacarato, ferro gluconato, e o, mais atual, a carboximaltose férrica. Sendo que no Brasil o único

disponível é o sacarato de hidróxido férrico, destinado para administração tanto por via intramuscular, quanto para via endovenosa (BERIS; MANIATIS; ROLE, 2006; LYSENG-WILLIAMSON; KEATING, 2009).

O sacarato de hidróxido férrico ou ferro sacarato é um complexo similar ao da ferritina, ou seja, complexo proteico de ferro férrico com hidróxido de fosfato, onde a apoferritina é substituída por carbohidratado, pois a ferritina possui importantes características antigênicas quando o uso é parenteral. É um composto hidrossolúvel na sua forma não iônica de ferro férrico (Fe^{3+}) com hidróxido de sacarato. É estável, seguro e não é ser excretado pelos rins, e de baixa imunogenicidade, pois dificilmente ocasiona alergias ou choques anafiláticos. Assim é o ferro de escolha para renais crônicos, pacientes de clínica ginecológica, obstétrica, hematológica, cirurgia, gastrologista (ANIRBAN et al., 2008; GEISSER, 2007; TOBLLI; BRIGNOLLI, 2007).

A posologia é dada por $[Hb \text{ (g/dL) desejada} - Hb \text{ (g/dL) encontrada}] \times \text{peso corporal (Kg)} \times 2,4 + 500,9,100$ recomendado da dosagem é duas ampolas diárias de 200 mg de sacarato. Assim é utilizado uma a duas vezes por semana até que chegue no ideal, sua absorção é irregular e possuem efeitos indesejáveis, desde feitos locais da aplicação até necrose muscular. Cerca de quatro ampolas (de 400 mg) do ferro sacarato pode aumentar cerca de 1 g/dL da Hb, assim é utilizado como incremento com nas transfusões de concentrado de hemácias (CANÇADO, 2007).

Carboximaltose férrica é o mais atual para o tratamento da deficiência de ferro por via endovenosa, e aglutina propriedade do ferro dextran com as do ferro sacarato. É de baixa toxicidade e indicada para pacientes renais, anemias pós-gestações e paciente com inflamação do trato gastrointestinal. A principal vantagem é que pode ser utilizado até 1.000 mg de ferro em menos de meia hora, com baixo risco de efeitos adversos, assim não é necessário a administração de mais de uma vez esse medicamento está em processo de liberação de consumo no Brasil (LYSENG-WILLIAMSON; KEATING, 2009; BREYMANN, 2006; GASHE; KULNIGG, 2006).

Pesquisas da equipe do Breymann (2006) vem mostrando a eficiência do ferro sacarato nos paciente transfundidos e em paciente com patologias gástricas. Já os estudos de Cançado *et al.*, (2007) o objetivo foi mostrar os benefícios da administração por via endovenosa (200 mg) desse composto em doentes intolerantes a ingesta oral desse mineral, chegando à conclusão que foi possível o aumento considerável da

hemoglobina e ferritina sérica após seis semanas de tratamento (BREYMANN, 2006; GASHE; KULNIGG, 2006).

A peculiaridade da farmacocinética e farmacodinâmica favorece o sucesso da terapia com o ferro sacarato por via endovenosa tornando assim uma excelente opção. Contudo, a produção desses compostos requer aparatos tecnológicos modernos e que inúmeros fabricantes podem não possuir esses recursos e acabar produzindo medicamento de baixa qualidade (TOBLLI et al., 2009).

Resumo

A anemia ferropriva é um problema de saúde pública, pois afeta mais de dois bilhões de indivíduos no mundo todo e o diagnóstico precoce é importante para dar início imediato ao tratamento.

O hemograma é o primeiro exame de escolha por muitos clínicos, grande parte associa a baixa de hemoglobina com morfologia microcítica e hipocrômica a anemia ferropriva, mas deve-se salientar que existem outros tipos de anemias que também possuem essas mesmas características, com isso é necessário observar outros índices no exame de sangue como o RDW que aumenta rapidamente em caso de anemia ferropriva, o VCM e CHCM que diminuem não tão rapidamente.

No entanto, para excelência no diagnóstico é necessário fazer testes laboratoriais diferenciais como: pesquisa de ferro na medula (reação de Perl ou azul-da-prússia); transferrina sérica; ferro sérico; capacidade total de ligação do ferro (CTLF); saturação da transferrina; a dosagem de protoporfirina eritrocitária livre (PEL); a ferritina sérica, reticulograma, entre outros exames que podem dar certeza que se trata de uma situação de deficiência de ferro.

Depois de confirmado o diagnóstico de anemia ferropriva é necessário escolher o tipo de tratamento de acordo com o paciente.

Assim a administração de ferro oral é mais indicada para caso moderados e não crônicos, com dosagem de 3 mg a 5 mg/kg/dia, que é necessário para normalizar os valores da hemoglobina (de um a dois meses) e ferritina (de dois a seis meses), sendo um tratamento longo com duração de no mínimo três meses, em contrapartida na maior parte dos casos a medicação utilizada gera desconforto aos pacientes e explica a dificuldade de conclusão do período terapêutico receitado. Entre os compostos ferrosos existentes (sais ferrosos, sais aminoquelados e a ferripolimaltose) que tem eficiência parecida apresentam quando o quesito é normalização dos níveis de hemoglobina, todavia, o ferripolimaltose tem menor efeito adverso, com isso seu uso está associado a melhor resposta ao tratamento.

Outra via de escolha para administração de ferro é a parenteral, por via endovenosa, que é mais indicada para pacientes com quadro grave de anemia e para

casos associado a outra patologias crônicas, pois regulariza os níveis de hemoglobina e ferritina de maneira mais rápida.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:

ACC/SCN. Micronutrients. In: The 3rd. Report on the World Nutrition Situation. Geneva: United Nations/WHO; 1997: 34-40

Akins PT, Gleen S, Nemeth PM, Derdeyn CP. Carotid artery thrombus associated with severe iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke* 1996;27:1002-

Allen L, Gillespie S. What works? A review of the efficacy and effectiveness of nutrition interventions. ACC/SCN -United Nations/WHO; 2001: 19(5): 43-56

Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med.* 2008;121(11):943-8.

Anderson C, Aronson I, Jacobs P. Erythrocyte deformability is reduced and fragility increased by iron deficiency. *Hematology* 2000;4:457-60.

Anirban G, Kohli HS, Jha V, Gupta KL, Sakhuja V. The comparative safety of various intravenous iron preparations in chronic kidney disease patients. *Ren Fail.* 2008;30(6):629-38.

Bartels PC, Schoorl M, Schoorl M. Hemoglobinization and functional availability of iron for erythropoiesis in case of thalassemia and iron deficiency anemia. *Clin Lab.* 2006;52(3-4):107-14. 18,19,20

Batista Filho M, Barbosa NP. Pró-memória: alimentação e nutrição no Brasil: 1974-1984. Brasília: INAN; 1985.

Baynes RD. Assessment of iron status. *Clin Biochem.* 1996;29(3):209-15.

Baynes RD. Iron deficiency. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW. *Iron metabolism in health disease.* London, W.B.Saunders, 1994. p.189-225.

Beard JL, Dawson H, Piñero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev* 1996;54: 295-317.

Beaton GH, Corey PN, Steele C. Conceptual and methodological issues regarding the epidemiology of iron deficiency and their implications for studies of functional consequences of iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 575-588.

Beaumont C, Leneuve P, Devaux I, Scoazec JY, Berthier M, Loiseau MN, *et al.* Mutation in the iron responsive element of the Lferritin mRNA in a family with dominant hyperferritinemia and cataract. *Nat Genet.* 1995;11(4):444-6.

Beris P, Maniatis A. Role of intravenous iron therapy in anemia management: state of the art. *Semin Hematol* 2006; 43(6):S1-S2.

Beutler E. Disorders of iron metabolism. In: *Williams Hematology.* Chapter 40. Seventh Edition. McGraw-Hill, 2006;511-553.

Biesida GK, Krzemien J, Czepiel, J, Teleglow, A, Dabrowski Z, Spodaryk K, *et al.* Rheological properties of erythrocytes in patients suffering from erysipelas. Examination with LORCA device. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;34:383-909.

Breymann C. The use of iron sucrose complex for anemia in pregnancy and the post partum period. *Hematology.* 2006;43(6):S28-S31.

Brown CD, Ghali HS, Zhao Z, Thomas LL, Friedman EA. Association of reduced red blood cell deformability and diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005;67:2066-7.

Brugnara C. Use of reticulocyte cellular indices in the diagnosis and treatment of hematological disorders. *Int J Clin Lab Res*. 1998;28(1):1-11.

Cançado RD *et al*. Avaliação da eficácia do uso intravenoso de sacarato de hidróxido de ferro III no tratamento de pacientes adultos com anemia ferropriva.

Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29:147-53.

Capanema FD, *et al*. Anemia ferropriva na infância: novas estratégias de prevenção, intervenção e tratamento. *rev Med Minas Gerais* 2003; 13 (4 Supl. 2): S30-S4

Carpenter CE & Mahoney A. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sc Nutr* 1992; 31: 333-367.

CDC-Center For Disease Control And Prevention. Recommendation to prevent and control iron deficiency in the United States. *Morbidity and Mortality Weekly Reports* 1998; 47: 1-29.

Chapman RW, Hussain MA, Gorman A, Laulich M, Politis D, Flynn DM, *et al*. Effect of ascorbic acid deficiency on serum ferritin concentration in patients with beta-thalassaemia major and iron overload. *J Clin Pathol*. 1982;35(5):487-91.

Conrad ME, Umbreit JN. Iron absorption and transport-an update. *Am J Hematol*. 2000;64(4):287-98.

Cook JD, Baynes RD, Skikne B. Iron deficiency and the measurement of iron status. *Nutr Res Rev*. 1992;5(1):189-202.

Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982;19(1):6-18.

Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(2):319-32.

Cook JD. Newer aspects of the diagnosis and treatment of iron deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2003;53-61.

Coplin M, Schuette S, Leichtmann G, Lashner B. Tolerability of iron: a comparison of bis-glycine iron II and ferrous sulfate. *Clin Ther*. 1991;13(5):606-12.

Crosby WH. The rationale for treating iron deficiency anemia. *Arch Intern Med* 1984;144(3):471-2.

Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(5):802-8.

Dallman PR, Yip R, Oski, F.A. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Oski, F.A. *Principles and Practices of Pediatrics*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1994. p.413-450.

Davey FR, Hutchison RE. Hematopoiesis. In: Henry JB, editor. *Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais*. 20^a ed. São Paulo. Manole Ltda; 2008:220.

De Lima GAFM, Grotto HZW. Laboratory assessment of iron status and reticulocyte parameters in differential diagnosis of iron deficiency anemia and heterozygous β -thalassemia. *J Bras Patol Med Lab.* 2002;38(4):273-80

DeMayer EM, Dallman P, Gurney JM, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG. Preventing and controlling iron deficiency anemia through primary health care. Geneva:WHO; 1989: 8-10.

Dutra-De-Oliveira JE. Estratégia de combate à anemia ferropriva. *Rev Med Minas Gerais* 2002; 12 (Supl 2): 108

Elghetany MT, Davey F. Distúrbios eritrocitários. In: Henry JB, editor. *Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais*. 20^a ed. São Paulo. Manole Ltda; 2008:632.

Evans CR, Chapman D. Red blood cell biomembrane structure and deformability. *Scand J Clin Lab Invest* 1981;41:99-109.

Faich F, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(3):464-70.

Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington: National Academy of Sciences; 2001.

Garcia LYC, Mota ACA, Filho VO, Vaz FAC. Anemias carenciais na infância. *J Pediatr* 1998; 20(2):112-125

Garcia-Casal MN, Layrisse M, Solano L, Beron MA, Arguello F, Llovera D, et al. Vitamin A and beta-carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J Nutr* 1998;128(3):646-50.

Gashe C, Kulnigg S. Intravenous iron in inflammatory bowel disease. *Hematology.* 2006;43(6):S18-S22.

Geisser P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex. A review of over 25 years experience. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(6A):439-52.

Girelli D, Olivieri O, De Franceschi L, Corrocher R, Bergamaschi G, Cazzola M. A linkage between hereditary hyperferritinemia not related to iron overload and autosomal dominant congenital cataract. *Br J Haematol.* 1995;90(4):931-4.

Hallberg L, Rossander-Hultén L, Brune M, Gleerup A. Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. *Eur J Clin Nutr* 1992;46(5):317-27.

Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL, Yager JY. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol* 1997;16:50-3.

Hay, G.; Sandstad, B.; Whitelaw, A. & Borch-Johnsen, B. Iron status in a group of Norwegian children aged 6-24 months. *Acta Paediatr* 2004; 93:592-598.

Haygert CJP, Marconcini JF, Marconato MC, Melo LO, Antunes PSP, Baladão JCS. Síndrome de Plummer-Vinson. *JBM.* 2000;79(3):46-51.

International Nutrition Anemia Consultative Group (INAGG) and World Health Organization (WHO) and United Nations Children's Fund (UNICEF). Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anaemia. Washington DC: International Life Sciences Institute; 1998.

Izzo P, Spagnuolo A, Manicone A, Nazzaro P, Lauta VM. Reduced deformability of erythrocytes as features of congenital dyserythropoietic anaemia type II (HEMPAS). *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21:425-30.

Jacobs P, Fransman D, Coghlan P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. *J Clin Apher*. 1993;8(2):89-955.

Jacobs P, Wood L, Bird A. Erythrocytes: better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia. *Hematology*. 2000;5(1):77-83

Jacobs P, Wormald LA, Gregory MC. Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans, a comparative study. *S Afr Med J*. 1979;55(26):1065-72.

Johnson G, Jacobs P. Bioavailability and the mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. *Exp Hematol*. 1990; 18(10):1064-9.

Johnson RM. Ektacytometry of red blood cells. *Subcell Biochem* 1994;23:161-203.

Kavakli K, Yilmaz D, Cetinkaya B, Balkan C, Sözmen EY, Sagin FG. Safety profiles of Fe²⁺ and Fe³⁺ oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21(5):403-10.

Kohli-Kumar M. Screening for Anemia in Children: AAP Recommendations – A Critique. *Pediatrics*, 2001; 108(3): 56.

Lee JR. Microcitose e as anemias associadas com síntese prejudicada da hemoglobina. In: Lee GR et al. *Wintrobe – Hematologia Clínica*. São Paulo: Mir; 1998a. p.884-919.

Lerner BR. A alimentação e a anemia carencial em adolescentes (tese de doutorado). São Paulo, SP: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 1994

Lopes MCS, Ferreira LOC, Batista FM. Uso diário e semanal de sulfato ferroso no tratamento de anemia em mulheres no período reprodutivo. *Cad. Saúde Pública*. 1999;15:799-808.

Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 1991; 325 (10): 687-94

Lynch SR, Dassenko SA, Cook JD. Inhibitory effect of a soybean-protein-related moiety on iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1994;60(4):567-72.

Lyseng-Williamson KA, Keating G. Ferric carboxymaltose. A review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009;69(6):739-56.

Meena AK, Naidu KS, Murthy JMK. Cortical sinus venous thrombosis in a child with nephrotic syndrome and iron deficiency anaemia. *Neurol India* 2000;48:292-94.

Mohandas N, Chasis JA. Red blood cell deformability, membranematerial properties and shape: regulation by transmembrane,skeletal and cytosolic proteins and lipids. *SeminHematol*1993;30:171-92.

Monteiro CA, Szarfarc SC, Mondini L. Tendência secular da anemia na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). *Rev Saúde Pública* 2000; 34 (supl 6): 62-72

Mora JO, Mora LM. Deficiências de micronutrientes em América Latina Y el Caribe: anemia ferropriva. WashingtonDC: Org Panam de La Salud; 1997

Murahovschi J, Stein ML, Careffa RC, De Andrade VL, Guerra CC, Falci M. Tratamento da ferropenia e da anemia ferropriva com o complexo de hidróxido de ferro polimaltosado por via oral, decréscimas em fase de recuperação de infecções respiratórias. Ensaio duplo-cego, comparativo com sulfato ferroso. *Rev Paul Ped.* 1987;5:97-104.

Nestel P, Alnwik D, editors. Iron multimicronutrient supplements for young children. Summary and conclusions of a consultant head at UNICEF. Copenhagen, Denmark, 1996. International Life Sciences Institute, 1997.

Ninomiya DI, Cichowolski V, Castagnino N, Sica G, Dillon MH. Síndrome de Plummer-Vinson en Pediatría. *Arch. Argent. Pediatr.* 2001;99(6):534-7.

Oliveira RS, Diniz AS, Benigna MJC, Miranda-Silva SM, Lola MM, Gonçalves MC, Asciutti-Moura L, Rivera MA, Santos LMP. Magnitude, distribuição espacial e tendência da anemia em pré-escolares da Paraíba. *Rev Saúde Pública* 2002; 36(1): 26-32

OLIVEIRA, RAG. Hemograma: como fazer e interpretar. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora 2007.

Organização Mundial de Saúde. Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carencia de hierro: Informe ADI/OIEA/OMS. Série de Informes Técnicos, 580. Genebra: OMS, 1975.

Osório MM, Lira PI, Batista-Filho M, Ashworth A. Prevalence of anemia in children 6-59 months old in the state of Pernambuco, Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2001;10:101-7.

Osório MM. Fatores determinantes da anemia em crianças. *JPediatr*, 2002; 78(4): 269-78

Paiva AA, Rondó PHC, Guerra-Shinohara EM. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. *Rev Saúde Pública* 2000; 34: 421-426.

Reinhart WH, Singh A. Erythrocyte aggregation: the roles of cell deformability and geometry. *Eur J Clin Invest* 1990;20:458-62.

Reinhart WH. The influence of iron deficiency on erythrocyte deformability. *Br J Haematol* 1992;80:550-5.

Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, *et al.* Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med.* 2005;118(10):1142-47

Rivera AF, Walter TK. Efecto de la anemia ferropriva en lactantes sobre el desarrollo psicológico del escolar. *J Pediatr*, 1997; 73 (Supl 1): 49-55

Romani SAM, Lira PIC, Batista-Filho M, Siqueira LAS, Freitas CLC. Anemias em pré-escolares: diagnóstico, tratamento e avaliação Recife – PE, Brasil. *Arch Latinoamericanos de Nutricion* 1991; XLI (2): 159-67

Sas G, Nemesanszky E, Bräuer H, Scheffer K. On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung*. 1984;34(11):1575-9.

Schauf B, Mannshreck B, Becker S, Dietz K, Wallwiener D, Aydeniz B. Evaluation of red blood cell deformability and uterine blood flow in pregnant women with preeclampsia and reduced uterine blood flow following the intravenous application of magnesium. *Hypertens Pregnancy* 2004;23:331-43.

Shin S, Ku Y, Park MS, Jnag JH, Suth JS. Rapid cell-deformability system based on slit-flow laser diffractory with decreasing pressure differential. *Biosens Bioelectron* 2005;20:1.291-7.

Sichieri R, Szarfarc SC, Monteiro CA. Relação entre dieta e ocorrência de anemia ferropriva em crianças. *J Pediatr (Rio de J)* 1988;64(5):169-74.

Sigulem DM, Tudisco ES, Paiva ER, Guerra CCC. Anemia nutricional e parasitose intestinal em menores de 5 anos. *Rev Paulista Médica*, 1985; 103(6): 308-12

Souza AI, Batista Filho M, Bresani CC, Ferreira CCL, Figueiroa JN. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. *Cad. Saúde Pública*, 2009;25(6):1225-33.

Streekstra GJ, Hoekstra AG, Heethaar RM. Anomalous diffraction by arbitrarily oriented ellipsoids: applications in ektacytometry. *Applied Optics* 1994;33:7.288-96.

Swirsky D, Bain BJ. Erythrocyte and leucocyte cytochemistry -leukemia classification. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I, editors. *Practical Haematology*. 9th ed. London: Churchill Livingstone;2001:269-95.

Szarfarc SC. Diagnóstico de deficiência de ferro na infância. *Rev Saúde Pública* 1985; 19: 278-84

Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*.2002;48(7):1066-76.

Tillmann W, Schöter W. Deformability of erythrocytes in iron deficiency anemia. *Blut* 1980; 40:179-86.

Toblli JE, Brignolli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*.2007;57(6A):431-8.

Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Differences between original intravenous iron sucrose and iron sucrose similar preparations. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(4):176-90.

Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M. Comparative study of gastrointestinal tract and liver toxicity of ferrous sulfate, iron amino chelate and iron polymaltose complex in normal rats. *Pharmacology*. 2008;82(2):127-37.

Torres M, Sato K, Queiroz SS. O leite em pó fortificado com ferro e vitamina C como medida de intervenção no combate a anemia carencial ferropriva em crianças atendidas em Unidade Básica de Saúde. *Arch Latinoamericana Nutrition*, 1996; 46: 239-45

Unicef. The state of the world's children. Oxford University Press: New York, 1998.

Unicef/Fundação Dalmo Giacometti/Embrapa. Encontro de trabalho sobre estratégias e planos de ação para a fortificação de alimentos no Brasil (vitamina A, ferro e iodo): relatório final. Brasília: Unicef, 1997.

Wingard RL, Parker RA, Ismail N, Hakim RM. Efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Diseases* 1995; 25: 433-439.

World Health Organization. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. WHO/NDH/01.3. Geneva: WHO/NHD, 2001.

Worwood M. Influence of disease on iron status. *Proc Nutr Soc.* 1997;56:409-19.

Worwood M. Iron-deficiency anaemia and iron overload. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I., editors. *Practical Haematology*. 10th ed. London: Churchill Livingstone; 2006:132-60.

Worwood M. Regulação do metabolismo do ferro. *Anais Nestlé* 1996; 52: 1-10.

Worwood M. Serum transferrin receptor assays and their application. *Ann Clin Biochem.* 2002;39(Pt 3):221-30.