
ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO “*LATO-SENSU*” EM
HEMATOLOGIA AVANÇADA

ROGÉRIO ASSIS COSTA

*AVALIAÇÃO DA ANEMIA FERROPRIVA E SEUS
MARCADORES LABORATORIAIS: UMA ABORDAGEM
ATUALIZADA BASEADA EM EVIDÊNCIAS.*

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO- SP
2012

RESUMO: A anemia ferropriva representa a deficiência nutricional de maior ocorrência em todo o mundo. Surge após diminuição dos depósitos de ferro no organismo e se caracteriza pela diminuição ou ausência das reservas de ferro, baixa concentração férrica no soro, fraca saturação de transferrina, concentração escassa de hemoglobina e redução do hematócrito, o que reflete em microcitose e hipocromia, causando distúrbio no mecanismo de transporte de oxigênio. Atualmente, existem vários métodos hematológicos e bioquímicos, para o diagnóstico da carência de ferro ou ferropenia, que podem ser utilizados isoladamente ou associados.

Dos marcadores laboratoriais utilizados para diagnóstico da anemia ferropriva, podemos citar: a dosagem de ferro sérico; a capacidade total de ligação do ferro; a saturação de transferrina e ferritina sérica; a protoporfirina e zinco protoporfirina séricas, hemograma com avaliação da série eritrocitária, com atenção especial na citologia morfológica e determinação do RDW; avaliação da série plaquetária e contagem de reticulócitos. Recentemente tem sido utilizada a determinação do IRF (Fração de reticulócitos imaturos) como indicadores de atividade eritropoética, e o Ret-He (Reticulocyte hemoglobin equivalent), que avalia o conteúdo de hemoglobina dos reticulócitos através da incorporação de ferro nos eritrócitos. Os sinais clínicos da anemia são de difícil reconhecimento, muitas vezes passando despercebidos, e a utilização de marcadores laboratoriais cada vez mais sensíveis e específicos são de importância significativa para um diagnóstico precoce e preciso da anemia ferropriva, auxiliando no início de uma terapêutica adequada e eficaz.

Palavras-chave: anemia ferropriva, marcadores laboratoriais, deficiência de ferro, ferritina, transferrina, capacidade de ligação do ferro, índices reticulocitários.

INTRODUÇÃO:

A deficiência de ferro é considerada a causa mais comum de anemia nutricional e um dos maiores problemas de saúde pública no mundo inteiro, atingindo grande contingente das populações dos países desenvolvidos e principalmente dos países em desenvolvimento. *(TEE, ES 1999)*.

Considerada um sério problema de Saúde Pública, a anemia pode prejudicar o desenvolvimento mental e psicomotor, causar aumento da morbimortalidade materna e infantil, além da queda no desempenho do indivíduo no trabalho e redução da resistência às infecções *(UNICEF, 1998)*.

Segundo estimativas recentes sobre a taxa de hemoglobina na população mundial, a anemia ferropriva está presente em cerca de 30% dos indivíduos do planeta, e cerca de 90% de todos os tipos de anemia no mundo ocorrem devido à deficiência de ferro *(LORENZI, 2005)*.

No Brasil certos grupos específicos da população são mais susceptíveis a anemia ferropriva, a exemplo de crianças, atingindo quase 50% dos menores de dois anos, dos adolescentes e mulheres em idade reprodutiva com ênfase especial em gestantes onde atinge cerca de 35%. *(MS, 2003)*.

De modo geral, a anemia é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina do sangue está abaixo dos valores considerados normais para a idade, o sexo, o estado fisiológico e a altitude, sem considerar a causa da deficiência *(COUTINHO, et al., 2005)*.

Dentre os fatores determinantes da anemia encontram-se as condições socioeconômicas, as condições de assistência a saúde, o estado nutricional, a presença de morbidades, o consumo alimentar e os fatores biológicos *(OSÓRIO, 2002)*.

A anemia ferropriva ocorre como resultado de perda sanguínea crônica, perdas urinárias, ingestão/ou absorção deficiente e aumento do volume sanguíneo. Na anemia ferropriva ocorre diminuição dos níveis plasmáticos de ferro. Os locais de reserva de ferro dos macrófagos estão depletados e, portanto, não podem fornecê-lo para o plasma. Conseqüentemente, a concentração plasmática de ferro cai a níveis que limitam a eritropoese. (CARVALHO *et al*, 2006.)

A deficiência de ferro pode ocorrer como resultado do balanço negativo prolongado de ferro ou devido à falha do organismo em atender às necessidades fisiológicas aumentadas. Em muitos casos, fatores etiológicos múltiplos estão envolvidos no desenvolvimento da deficiência (CARVALHO *et al*, 2006).

A anemia ferropriva se caracteriza pela diminuição ou ausência das reservas de ferro, baixa concentração férrica no soro, fraca saturação de transferrina, concentração escassa de hemoglobina e redução do hematócrito, o que reflete em microcitose e hipocromia, causando distúrbio no mecanismo de transporte de oxigênio (OSORIO, 2002). Na anemia ferropriva, as hemácias que eram normocíticas e normocrômicas sofrem alterações morfológicas, tornando-se microcíticas e hipocrômicas (HADLER, *et al.*, 2002). A manifestação mais característica da deficiência de ferro é a anemia microcítica (OLIVEIRA; OSORIO, 2005).

Atualmente, existem vários métodos hematológicos e bioquímicos, para o diagnóstico da carência de ferro ou ferropenia, que podem ser utilizados isoladamente ou associados. Dos marcadores laboratoriais utilizados para diagnóstico da anemia ferropriva, podemos citar: a dosagem de ferro sérico; a capacidade total de ligação do ferro; a saturação de transferrina e ferritina

sérica; a protoporfirina e zinco protoporfirina séricas, todos usados para avaliação laboratorial do status de ferro. Além dos marcadores direcionados a avaliação do ferro, outros exames importantes são utilizados associados, como exemplo do hemograma com avaliação da série eritrocitária, com atenção especial na citologia morfológica e determinação do RDW; avaliação da série plaquetária e contagem de reticulócitos. (NAOUM, 2010).

Além dos marcadores citados, recentemente tem sido utilizada a determinação do IRF (Fração de reticulócitos imaturos) como indicadores de atividade eritropoética em doentes com anemia por deficiência de ferro, e o Ret-He (Reticulocyte hemoglobin equivalent), que avalia o conteúdo de hemoglobina dos reticulócitos através da incorporação de ferro nos eritrócitos, auxiliando na avaliação e tratamento da anemia ferropriva (JOÃO AR *et al*, 2008).

Os sinais clínicos da anemia são de difícil reconhecimento, muitas vezes passando despercebidos, e a utilização de marcadores laboratoriais cada vez mais sensíveis e específicos são de importância significativa para um diagnóstico precoce e preciso da anemia ferropriva, auxiliando no início de uma terapêutica adequada e um tratamento eficaz.

O objetivo desta revisão é listar os marcadores laboratoriais atualmente utilizados para diagnóstico da anemia por deficiência de ferro, descrevendo sua importância e seu mecanismo de avaliação, bem como auxiliar na escolha dos marcadores ideais para este fim.

FISIOLOGIA E METABOLISMO DO FERRO:

Metabolismo normal do ferro:

O ferro é um mineral vital para a homeostase celular. É essencial para o transporte de oxigênio, para a síntese de DNA e metabolismo energético, além de ser um cofator importante para enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e na fixação do nitrogênio (*GROTTO HZW, 2008*).

O ferro caracteriza-se por ser um metal de transição e a extensão de sua utilização biológica está na capacidade de existir em diferentes estados de oxidação, formar muitos complexos, além de agir como um centro catalítico para diversas funções metabólicas. Presente na hemoglobina, ele participa de várias reações químicas dentro e fora das células do organismo, sendo este mineral o quarto elemento químico mais abundante na crosta terrestre. Apresenta fundamental importância para o transporte de oxigênio e dióxido de carbono, essenciais à respiração celular aeróbica, além de participar de componentes de numerosas enzimas celulares, importantes para o funcionamento do sistema imunológico, assim como dos citocromos que são indispensáveis para a produção de energia, de enzimas no ciclo do ácido cítrico, ribonucleotídeo redutase e NADPH redutase e, ainda, na síntese de dopamina, serotonina, catecolaminas e, possivelmente, do ácido gama aminobutírico e na formação de mielina (*CARVALHO et al, 2006*).

A deficiência de ferro acarretará conseqüências para todo o organismo, sendo a anemia a manifestação mais relevante. Por outro lado, o acúmulo ou excesso de ferro é extremamente nocivo para os tecidos, uma vez que o ferro livre promove a síntese de espécies reativas de oxigênio que são tóxicas e lesam proteínas, lípidos e DNA. Portanto, é necessário que haja um perfeito equilíbrio no metabolismo do ferro, de modo que não haja falta ou excesso do

mesmo. Essa homeostase vai possibilitar a manutenção das funções celulares essenciais e ao mesmo tempo evitar possíveis danos teciduais. Dentro da homeostase do ferro, os mecanismos de excreção são menos desenvolvidos e eficazes do que aqueles que regulam a absorção e distribuição, e nesses processos várias células, hormônios e proteínas transportadoras do ferro estão envolvidas (*GROTTO HZW, 2008*).

Em condições normais, quando não ocorrem perdas sanguíneas ou processo de gestação, a quantidade de ferro presente no organismo é altamente preservada, sendo que apenas uma pequena quantidade a cada dia é perdida. Aproximadamente 40mg de ferro por dia são necessários para a utilização interna do organismo humano, principalmente para substituição da hemoglobina. Expressiva parte desta quantidade é proveniente da reciclagem dos suplementos de ferro existentes no próprio organismo. A reciclagem fisiológica é tão eficiente que apenas 1 a 1,5 mg de ferro, proveniente da absorção intestinal, é necessário para manter o balanço interno (*CARVALHO et al, 2006*).

Distribuição Corporal:

Em condições normais, a quantidade de ferro presente no corpo humano gira em torno de 40 a 50 mg por Kg de peso, sendo que a maior parte deste elemento (30 mg/Kg) está incorporada à hemoglobina. O ferro que não está incorporado à hemoglobina encontra-se principalmente armazenado nas proteínas de estoque – ferritina e hemossiderina – presentes nas células do sistema mononuclear fagocitário do fígado, baço e medula óssea, e no parênquima hepático (*NAOUM, 2010*).

Não há via de excreção para o ferro, de forma que o mesmo é perdido por meio de descamação celular, principalmente no trato gastrointestinal, e pela menstruação nas mulheres (NAOUM, 2010).

Em condições normais, quando não ocorrem perdas sanguíneas ou processo de gestação, a quantidade de ferro presente no organismo é altamente preservada, sendo que apenas uma pequena quantidade a cada dia é perdida (FOOD, 2001).

Na dieta, o ferro pode ser encontrado em duas formas: orgânica ou ferro hemático e inorgânica ou ferro não-hemático. O ferro hemático é encontrado na hemoglobina e mioglobina, proveniente das carnes em geral, aves e peixes. O ferro não-hemático está presente fundamentalmente nos alimentos vegetais, nos cereais e em outros alimentos, como composto férrico e ferroso (CARVALHO, et al, 2006).

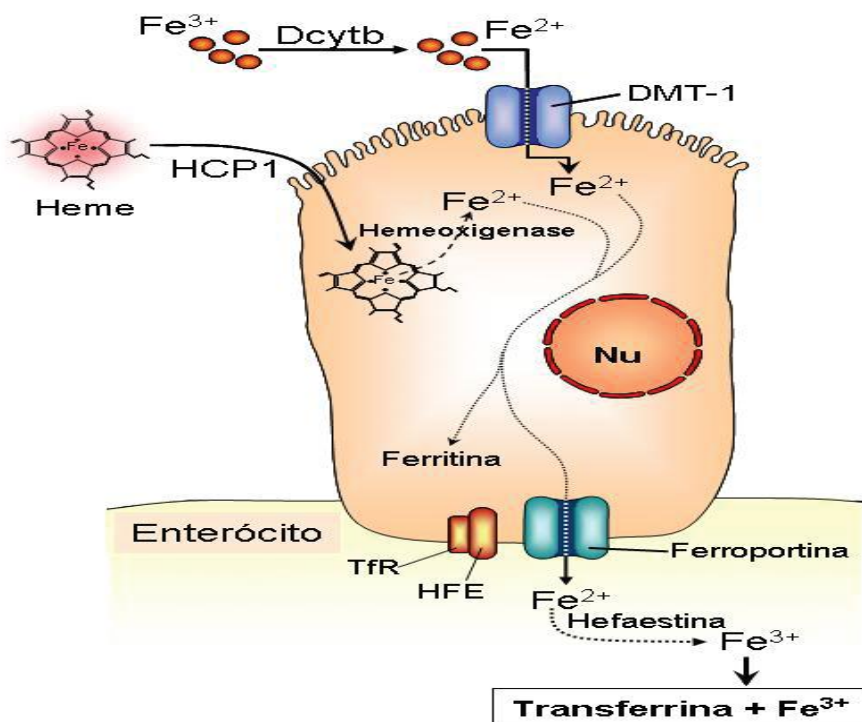


Figura 1. O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Dcytb: ferroredutase; DMT-1: transportador de metal divalente-1; HCP-1: proteína transportadora do heme-1; Nu: núcleo; HFE: proteína da hemocromatose; TfR: receptor da transferrina.

Estocagem de ferro:

O ferro fica estocado nas células reticuloendoteliais do fígado, baço e medula óssea na forma de ferritina e hemossiderina. A ferritina é uma apoferritina contendo um núcleo férrico, sendo esta a forma solúvel de armazenamento. Deste modo, a ferritina contém e mantém os átomos de ferro que poderiam formar agregados de precipitados tóxicos. A hemossiderina corresponde à forma degradada da ferritina, sendo esta a forma insolúvel de armazenamento. Isto ocorre, quando a quantidade total de ferro no organismo é superior a que pode ser acomodada no reservatório de depósito de ferritina.

A hemossiderina forma aglomerados nas células, possibilitando sua observação ao microscópico. Por outro lado, as partículas de ferritina são tão pequenas e dispersas que apenas a microscopia eletrônica é capaz de visualizar esta forma de armazenamento (*GROTTO, 2008; LOPES, 2009*)

Transporte de ferro:

O ferro exportado será oxidado pela ceruloplasmina, presente no fígado. Assim, o Fe^{3+} é transportado pela transferrina até os locais onde este será reutilizado. A transferrina (Tf) trata-se de uma glicoproteína sintetizada e excretada pelo fígado, que possui dois sítios homólogos de alta afinidade pelo ferro oxidado. A transferrina é capaz de transportar até 12 mg de ferro, mas esta capacidade raramente é utilizada, uma vez que em geral, apenas 3 mg de ferro é ligada pela transferrina, ou seja, 30% da transferrina está saturada com o ferro. Quando a capacidade de ligação da transferrina está totalmente saturada, o ferro pode circular livremente pelo soro, na forma não ligada a transferrina. Deste modo, ele pode ser facilmente internalizado pelas células,

provocando danos celulares. Quando o ferro encontra-se complexado a transferrina, a internalização deste é iniciada pela ligação do complexo com um receptor específico (TFR) presente na superfície da maioria das células. A interação entre a transferrina complexada e o receptor é facilitada pela pH extracelular de 7,4 e é a partir desta ligação que inicia a captação do ferro pela célula. A incorporação do ferro no anel de protoporfirina irá formar o heme, que unido com as cadeias globínicas irá formar a hemoglobina. (*GROTTO, 2008; GUYTON 2006*).

Regulação e homeostase de ferro: (ação da Hepcidina)

Para manutenção da homeostasia do ferro o organismo lança mão de dois mecanismos: um intracelular e outro sistêmico. O primeiro mecanismo depende da quantidade de ferro que a célula dispõe. Isto é, para evitar o excesso de ferro livre ou falta deste dentro da célula proteínas reguladoras do ferro controlam a expressão pós transcricional dos genes moduladores da captação e estoque do ferro. O segundo mecanismo, ou seja, a regulação sistêmica depende da absorção, utilização e estoque do ferro visto que não existe uma via de eliminação própria do ferro. O controle do equilíbrio do ferro é realizado pela hepcidina, hormônio que tem papel regulatório fundamental na homeostase do ferro. Descoberta recentemente esta foi estudada em animais que super-expressavam a hepcidina e apresentavam anemia microcítica/hipocrômica ao nascimento e morriam rapidamente. Observaram ainda que a deficiência deste hormônio acarretava em sobrecarga do ferro, especialmente no fígado, pâncreas e coração. Depois desta descoberta com experimento com animais ficou estabelecido que a hepcidina fosse um regulador negativo do metabolismo do ferro. (*GANZ, 2003; GROTTO, 2008*).

A hepcidina é regulada pelo estado do ferro. A sobrecarga deste no organismo aumenta a sua expressão enquanto na anemia e na hipóxia reduzem-na. A ferroportina é o receptor da hepcidina e o complexo hepcidina-ferroportina controla os níveis de ferro nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos. Quando o complexo é internalizado pelos macrófagos e a ferroportina é degradada, há o bloqueamento e liberação de ferro dessa célula. Como consequência ocorre o acúmulo de ferro nos hepatócitos e macrófagos. Há redução da passagem de ferro para o plasma acarreta em uma baixa saturação de transferrina e menos ferro é liberado para o desenvolvimento do eritroblasto. (GANZ, 2003; GROTTO, 2008).

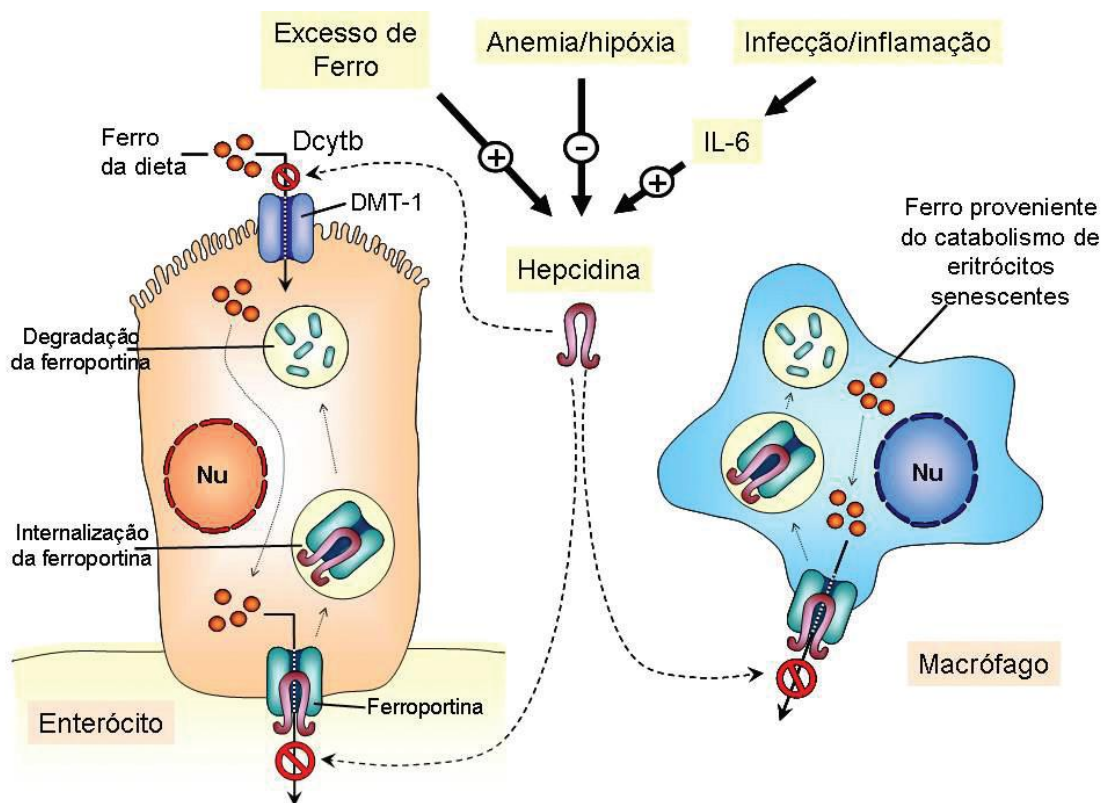


Figura 2- Ação da hepcidina no metabolismo do ferro. Ao formar o complexo com a ferroportina leva à sua degradação. No enterócito, o ferro não é transportado para o exterior da célula, e a absorção é inibida (figura à esquerda). No macrófago, o ferro fica acumulado no seu interior, diminuindo o ferro disponível para a eritropoiese (figura à direita).

ANEMIA FERROPRIVA:

Etiopatogenia:

A anemia ferropriva é um estado no qual há redução da quantidade total de ferro corporal até a exaustão das reservas de ferro, e o fornecimento de ferro é insuficiente para atingir as necessidades de diferentes tecidos, incluindo as necessidades para a formação de hemoglobina e dos glóbulos vermelhos. Esta situação refere-se à condição de fornecimento insuficiente de ferro, segundo sexo, idade, e estado fisiológico (CARDOSO, 1994).

De acordo com Wintrobe (1998), a anemia ferropriva surge devido ao balanço de ferro prolongado ou com necessidade fisiológica aumentada desse mineral e ainda fatores etiológicos múltiplos como, por exemplo: perda sanguínea associada com menstruação, infecção por ancilóstomo duodenal onde o indivíduo portador do parasito sofre espoliação e em função desta, perda sanguínea. A anemia ferropriva envolve três fatores: síntese prejudicada de hemoglobina, defeito generalizado na proliferação celular e o de menor importância é a sobrevivência reduzida dos eritrócitos encontrada apenas em anemias graves. Quando a saturação de transferrina cai abaixo de 16%, o suprimento de ferro à medula é inadequado para preencher as necessidades basais para a produção de hemoglobina como consequência tem-se o aumento de protoporfirina livre nos eritrócitos, o que leva a formação de eritrócitos microcíticos e hipocrômicos (SANTOS, 2009).

MARCADORES LABORATORIAIS DA ANEMIA FERROPRIVA:

Dosagem de ferro sérico:

O ferro sérico é um marcador pouco sensível na avaliação das alterações do metabolismo do ferro, porém sua determinação é obrigatória para o cálculo da saturação da transferrina. 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 (*NAOUM, 2010; CARVALHO et al, 2006*).

Capacidade total de ligação do ferro:

A capacidade total de ligação do ferro (CTLF) é a determinação do ferro e da capacidade de fixação do ferro não saturado por método colorimétrico. É um parâmetro importante para o cálculo da saturação da transferrina (*NAOUM, 2010*).

Bastante 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*).

Saturação da transferrina:

A saturação da transferrina, que corresponde à relação entre o ferro sérico e a CTLF, costuma ser utilizada, pois o ferro sérico e a CTLF isolados apresentam baixa especificidade e sensibilidade. Encontra-se diminuída na deficiência de ferro. Entretanto, este índice também se altera na presença de infecção. Contudo, representa um importante valor no diagnóstico diferencial

da talassemia e da anemia ferropriva, uma vez que está invariavelmente elevado na talassemia (COOK, 1998).

Indica a quantidade de ferro ligada à proteína de transporte denominada transferrina. É calculada a partir da divisão do valor do ferro sérico pela capacidade total de ligação do ferro. Apresenta boa correlação com situações de deficiência e sobrecarga de ferro (NAOUM, 2010).

Dosagem de ferritina sérica:

É a proteína mais importante de reserva do ferro, encontrada em quase todas as células do organismo, representando um estoque de ferro em órgãos como o baço, fígado e medula óssea. Sua concentração no plasma está diminuída na deficiência de ferro, não complicada por outra doença concomitante. Essa redução na concentração da ferritina ocorre precocemente, bem antes das alterações observadas na concentração de hemoglobina, ferro sérico ou do tamanho das hemácias (COFFERRI *et al*, 2010)

A ferritina plasmática reflete a quantidade de ferro armazenado dentro das células. Entretanto, comporta-se também como proteína de fase aguda da inflamação, sendo secretada em grande quantidade na vigência de quadros infecciosos, processos inflamatórios, neoplasias e lesão tecidual. Nessas situações, os resultados alterados são de difícil interpretação, pois não refletem adequadamente a quantidade de ferro estocada no organismo (NAOUM, 2010).

Dosagem de zinco protoporfirina sérica:

Nas deficiências de ferro, não existe quantidade suficiente de ferro para se combinar com a protoporfirina e formar o heme. Por este motivo, o excedente da protoporfirina que não teve ferro para se combinar, fica livre no

interior das hemácias, surgindo a protoporfirina livre. Esta protoporfirina eritrocitária livre com valores relativos, mais elevados se combina com o zinco surgindo então valores mais elevados de zinco protoporfirina, que serão bons indicadores das deficiências de ferro hemoglobina. Por estes motivos é que resultados acima do valor normal para o zinco protoporfirina evidenciam o diagnóstico pré-anêmico das deficiências de ferro (*NASCIMENTO, 2010*).

Uma importante vantagem da medida de zinco protoporfirina frente a outros marcadores é a sua maior estabilidade, sensibilidade e especificidade, somente aumentando após várias semanas de uma eritropoiese ferro-deficiente. Em nível clínico, a zinco-protoporfirina não tem sido utilizada, pois parece não apresentar correlação com outros parâmetros. Estudos mostram que isso pode ocorrer em decorrência de erros de mensuração e de sua presença em altas concentrações em indivíduos com doença renal e que sofreram intoxicação por chumbo (*PAIVA, 2000*).

Hemograma (série eritrocitária e determinação do RDW):

A avaliação do hemograma através da série eritrocitária é bastante útil na determinação da anemia ferropriva, quando a quantidade de ferro está suficientemente restrita para a produção de hemoglobina, apresentando células hipocrômicas e microcíticas. O volume corpuscular médio (VCM), que avalia o tamanho médio dos eritrócitos; a amplitude de variação do tamanho dos eritrócitos ou red distribution width (RDW), 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 anemia (PAIVA, 2000; CARVALHO et al, 2006).

No hemograma, observa-se o surgimento de microcitose e hipocromia que é uma consequência do estímulo que aumenta o número das divisões eritroblásticas durante a eritropoiese, além do aumento do RDW e por vezes plaquetose de discreta a moderada intensidade (NAOUM, 2010).

Contagem de reticulócitos:

A eritropoese é tradicionalmente monitorizada com a contagem do número de reticulócitos. Na anemia por deficiência de ferro a contagem de reticulócitos encontra-se diminuída demonstrando deficiência eritropoética. Os métodos para a contagem de reticulócitos sofreram uma grande revolução nos últimos anos, principalmente quando se tornou possível a sua contagem automática por citometria de fluxo. Este método permitiu não só a contagem do número dos reticulócitos como disponibilizou novos índices relacionados com o seu grau de maturação (JOÃO, 2008).

Fração de reticulócitos imaturos (IRF):

Método recentemente utilizado que através da citometria de fluxo, quantifica a fração de reticulócitos com baixa, média e alta intensidade de fluorescência. Definido como a soma da fração dos reticulócitos com valor médio de fluorescência mais a fração dos reticulócitos com valor alto de fluorescência. Esta intensidade de fluorescência está diretamente relacionada com os níveis intracelulares de RNA e, conseqüentemente, com o grau de maturação dos reticulócitos. Esta graduação dos reticulócitos tem vindo a

revelar-se útil na monitorização da atividade eritropoética da medula óssea sendo, portanto bastante útil no acompanhamento de pacientes com anemia ferropriva em tratamento (JOÃO, 2008).

Conteúdo de hemoglobina dos reticulócitos (Ret-He):

Os índices reticulocitários referentes ao conteúdo de hemoglobina e tamanho dos reticulócitos tem sido apontados como auxiliares no diagnóstico das anemias e no acompanhamento do tratamento das mesmas. Como a vida média dos eritrócitos é de cerca de 4 meses e a renovação diária da massa eritrocitária corresponde a 1% das hemácias circulantes, alterações nos índices hematimétricos nas anemias, excetuando as hemolíticas, levam semanas para serem detectados. Os índices referentes às hemácias maduras (VCM, HCM e CHCM) não fornecem informações rápidas sobre alterações na atividade eritropoética. Vários estudos têm demonstrado que as alterações reticulocitárias precedem as dos outros índices hematimétricos em diversos tipos de anemia. Assim, o conteúdo de hemoglobina e tamanho dos reticulócitos estarão reduzidos antes do VCM e HCM das hemácias maduras, indicando precocemente, por exemplo, a instalação da deficiência de ferro (GROTTO, 2008).

Algumas dificuldades têm limitado a utilização dos índices reticulocitários na prática, a começar pela definição dos próprios índices, a dificuldade de padronização e correlação entre os diferentes métodos de detecção empregados pelos equipamentos automatizados, até a possibilidade de falta de estabilidade dos calibradores e controles de referência. Interferentes como inclusões celulares, como parasitas da malária ou corpúsculos de Howell-Jolly

também são apontados como fatores que podem superestimar os valores dos reticulócitos mais imaturos (*GROTTO, 2008*).

CONCLUSÃO:

Diante de todo o exposto neste artigo, fica claro que anemia é uma manifestação tardia e insidiosa da carência de ferro, que surge quando as reservas orgânicas de ferro já se esgotaram.

Diversos marcadores hematológicos e bioquímicos têm sido utilizados com a finalidade de melhorar o diagnóstico da anemia ferropriva e acompanhamento da terapêutica, o que tem auxiliado de forma significativa a escolha da conduta médica frente a alguma alteração nestes marcadores, que de preferência devem ser utilizados em associação, para evitar dessa forma interpretações errôneas devido às particularidades de cada marcador apresenta. Deste modo, torna-se evidente a idéia de que não existe ainda, 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 freqüência de doenças hematológicas, o volume de amostra necessário, o custo e a complexidade da metodologia utilizada e a suscetibilidade a erros laboratoriais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- CARVALHO et al. *Segurança Alimentar e Nutricional, Campinas*, 13(2): 54-63, 2006.
- 2- CARDOSO, M.A., PENTEADO, M.V.C. *Intervenções nutricionais na anemia ferropriva. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro*, v.10, n.2, p.231-240, 1994.
- 3- COFFERRI NC; Biasi LA; Manfredini V. *Análise dos níveis séricos de ferro total e ferritina em crianças de entidades sociais do Município de Erechim/RS. Erechim*. v.34, n.125, p. 127-136, março/2010.
- 4- COOK JD, Baynes RD, Skikne BS. *Iron deficiency and the measurement of iron status. Nutr Res Rev* 1998; 5: 189-202.
- 5- COUTINHO GGPL et al. *Iron deficiency anemia in children: a challenge for public health and for society. Sao Paulo Med J. Sao Paulo*, 123 (2):88-92, 2005.
- 6- 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.*
- 7- GANZ, T. *Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Am Soc of Hem. V. 102, p. 783-788, 2003.*
- 8- GROTTTO, H.Z.W. *Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. v. 30, n. 5, p. 390-397, 2008.*
- 9- GROTTTO, H.Z.W. *Automação + morfologia celular: exemplos clínicos das vantagens dessa associação. ROCHE Support. Informativo científico, ano 1- n°3, Julho 2008.*
- 10- GUYTON, A.C; HALL, J.E. *Tratado de fisiologia Médica. 11ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2006. p. 424-246.*
- 11- HADLER MCCM et al. *Anemia do lactente: etiologia e prevalência. Jornal de Pediatria, 78(4), 2002.*
- 12- JOÃO, AR et al *Subpopulações dos reticulócitos e fração de reticulócitos imaturos como indicadores de aumento da eritropoese em doentes com anemia por deficiência de ferro. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(3):188-192*
- 13- LOPES, A.C. *Tratado de Clínica Médica. 2ª Ed. São Paulo: Editora Loca LTDA, 2009. p. 1921- 1925.*
- 14- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *In site.www.saude.gov.br. 2003*

15- NAOUM, Flávio Augusto. *Doenças que alteram os exames hematológicos*. Ed. Atheneu. São Paulo. 2010.

16- NASCIMENTO, M.L.P. *Anemias microcíticas hipocrômicas, Metabolismo do ferro e zinco protoporfirina eritrocitária – Revisão de literatura*. Newslab. e. 102, p. 146-152, 2010.

17- OLIVEIRA MAA, Osorio MM. *Consumo de leite de vaca e anemia ferropriva na infância*. *Jornal de Pediatria (Rio L)*. 81: 361-7, 2005.

18- OSÓRIO MM. *Fatores determinantes da anemia em crianças*. *Jornal de Pediatria*, 78(4): 269-278, 2002.

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

20- SANTOS, A.U. *Prevalência de anemia em gestantes atendidas em uma maternidade social: antes e após a fortificação das farinhas com ferro*. 2009. 90 p. *Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo*. São Paulo, 2009.

22- TEE, ES. *School-administered weekly iron-folate supplements improve hemoglobin and ferritin concentration in Malaysian adolescent girls*. *The American Journal of Nutrition*, vol.69, nº 06, págs (1249-1256), Junho 1999.

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

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