

# **ANEMIA FERROPRIVA: UM PROBLEMA QUE ATINGE TODAS AS FAIXAS ETÁRIAS.**

Antônio de Jesus M.N.da Silva

## **RESUMO**

A anemia ferropriva é anemia mais comum por distúrbios do metabolismo de ferro, ocorrido por uma desordem nutricional mais prevalente em todo o mundo, acomete principalmente crianças menores de cinco anos e mulheres em idade fértil. Um perfeito sincronismo entre absorção, utilização e estoque de ferro é essencial para a manutenção do equilíbrio desse metal no organismo. Alterações nesses processos podem levar tanto à deficiência como ao seu acúmulo de ferro, situações com repercussões clínicas e laboratoriais importantes para o paciente. Os sinais clínicos da deficiência de ferro incluem palidez, anorexia, apatia, irritabilidade, diminuição da atenção e deficiências psicomotora e caracterizada por alterações morfológicas acentuadas dos glóbulos vermelhos.

## **INTRODUÇÃO**

A anemia é definida como processo patológico no qual a concentração de hemoglobina (Hb), contida nos glóbulos vermelhos, encontra-se anormalmente baixa, respeitando-se as variações segundo idade, sexo e altitude em relação ao nível do mar, em consequência de várias situações como infecções crônicas, problemas hereditários sanguíneos, carência de um ou mais nutrientes essenciais, necessários na formação da hemoglobina, como ácido fólico, Vitaminas B12, B6 e C e proteínas.<sup>5</sup>

A anemia por deficiência de ferro é, isoladamente, a mais comum das deficiências nutricionais do mundo e ocorre como resultado de perda sanguínea crônica, perdas urinárias, ingestão e/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.

Os grupos mais vulneráveis para o desenvolvimento da anemia ferropriva são lactentes, crianças menores de 5 anos e mulheres em idade fértil. <sup>1</sup>

A anemia ferropriva resulta da interação de múltiplos fatores etiológicos. Dentre eles, uma das causas mais importantes é a ingestão deficiente de ferro, especialmente na forma heme, devido ao baixo consumo de alimentos de origem animal, ou seja, a uma dieta baseada em alimentos de origem vegetal. Outros fatores, como o baixo nível socioeconômico, as precárias condições de saneamento e a alta prevalência de doenças infecto-parasitárias, principalmente as que provocam perdas sanguíneas crônicas, também se constituem determinantes da anemia. <sup>2</sup>

O caráter trans-social e pangeográfico representam o traço mais distintivo do quadro epidemiológico das anemias carenciais, quando comparadas com outros déficits nutricionais tais como deficiência de iodo, hipovitaminose A e desnutrição energético-protéica. Nas duas últimas décadas, a anemia carencial, em especial a ferropriva, passou a ser reconhecida como carência nutricional de maior prevalência no mundo, comportando-se como uma endemia de caráter cosmopolita, que se distribui em todo os continentes, blocos geoconômicos e grupo sociais, embora sua ocorrência ainda conserva uma relação de dependência com a renda, a escolaridade, as condições insalubres das moradias outras condições socioambientais negativas. <sup>1</sup>

As crianças menores de cinco anos, as mulheres na idade fértil e, sobretudo, no período gestacional, constituem, em virtude de fatores biológicos, os segmentos populacionais mais expostos ao problema. Além de sua elevada magnitude, as anemias têm marcantes implicações no processo saúde/doença, interagindo com outros agravos carenciais e não carenciais, contribuindo, assim, para elevar as estatísticas de morbi-mortalidade, reduzem ainda, a capacidade de aprendizagem e o rendimento do trabalho físico. <sup>14</sup>

A anemia ferropriva é uma ocorrência bastante comum na prática médica que se caracteriza por alterações morfológicas acentuadas dos glóbulos vermelhos. A anisocitose é o sinal mais precoce seguido do aparecimento de hemácias microcíticas e hipocrômicas, conforme o agravamento do caso. Ocorre ainda a presença de ovalócitos, eliptócitos e, mais raramente, hemácias "em alvo". Todas essas alterações dependem do grau da anemia e do tempo de evolução do quadro. <sup>7</sup>

## FERRO

A deficiência de ferro é o distúrbio nutricional mais prevalente no mundo inteiro e afeta mais de um bilhão de pessoas, principalmente mulheres em idade fértil e pré-escolares das áreas tropicais e subtropicais. No Brasil, a deficiência de ferro tem sido reconhecida como importante causa de anemia há mais de duas décadas. É um estado no qual há redução da quantidade total de ferro e o fornecimento insuficiente de ferro à medula óssea com conseqüente redução da concentração sanguínea de Hb, as hemácias em desenvolvimento requerem ferro, protoporfirina e globina em quantidades ótimas para a produção de hemoglobina.<sup>10</sup>

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, este mineral é de 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.<sup>3</sup>

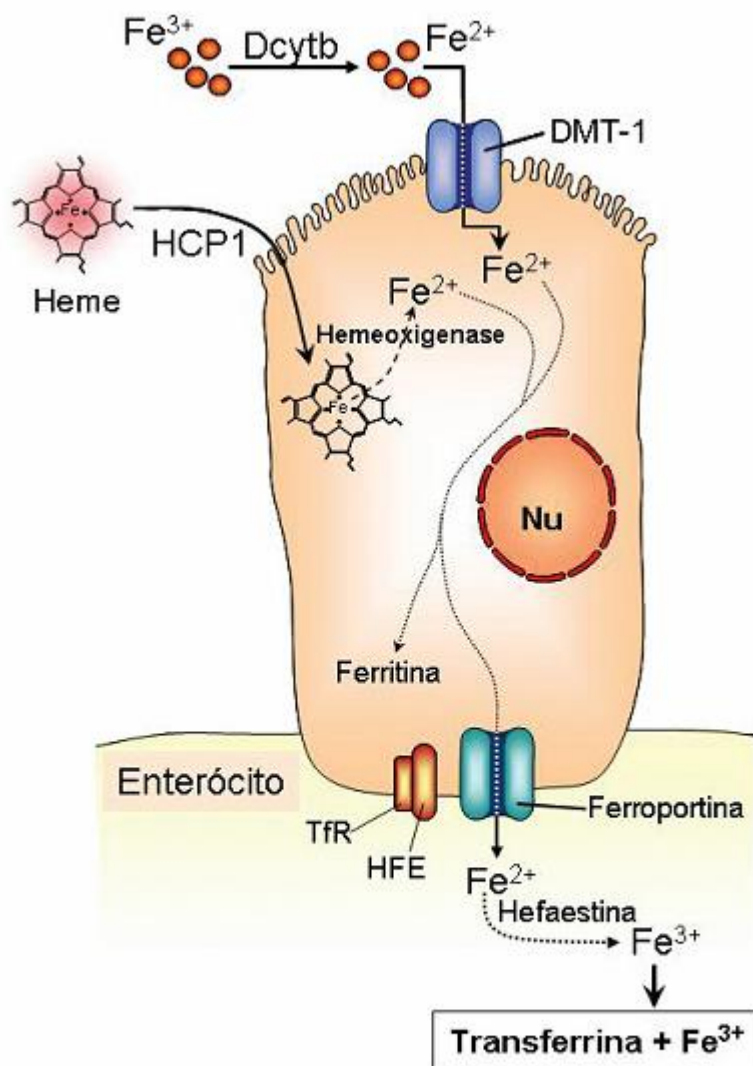
O déficit de ferro pode levar a alterações da pele e mucosas, gastrintestinais, peso baixo para a idade, redução do trabalho físico e da função imunitária. A anemia também prejudica o desenvolvimento físico, motor, psicológico, comportamental, cognitivo e de linguagem. A deficiência de ferro desenvolve-se no organismo em três estágios. No primeiro estágio, há diminuição da ferritina sérica, que está diretamente relacionada com as reservas de ferro. No segundo estágio, há um declínio da concentração de ferro sérico e aumento da capacidade de ligação do ferro. Quando há restrição na síntese de hemoglobina, ocorre o terceiro estágio, podendo-se instalar a anemia.<sup>2</sup>

A absorção do ferro no duodeno é dependente da natureza do complexo de ferro presente no lúmen intestinal, assim como da presença de fatores facilitadores ou inibidores na dieta, e de suas reservas orgânicas. O ferro absorvido pode ser armazenado no citoplasma do enterócito de várias formas: conjugado à ferritina, a ligantes protéicos (mobilferrina) ou ligantes não protéicos (AMP, ADP, aminoácidos), responsáveis também pelo transporte do

ferro do interior do enterócito até a membrana basolateral. Parte do ferro assim armazenado pode retornar ao lúmen intestinal pelo processo de descamação. <sup>5</sup>

O organismo humano possui duas principais fontes de ferro: a dieta e a reciclagem de hemácias senescentes. Uma dieta normal contém de 13 a 18 mg de ferro, dos quais somente 1 a 2 mg serão absorvidos na forma inorgânica ou na forma heme. A solicitação da absorção de ferro pelo organismo promove uma maior expressão de proteínas envolvidas neste processo, como a proteína transportadora de metal divalente (DMT-1) e a ferroportina (FPT). Responsáveis pelo transporte deste importante elemento, ambas necessitam que o ferro esteja na forma  $Fe^{2+}$ , o que é mediado pela redutase citocromo b duodenal ou Dcytb. Uma proteína presente na membrana apical das células do duodeno, e denominada de Proteína transportadora do heme 1 (HCP-1). Esta proteína é responsável pela internalização do ferro heme da dieta. Por este mecanismo o ferro liga-se a membrana da borda em escova dos enterócitos duodenais e a HCP-1 importa-o para o meio intracelular. Em um primeiro momento este ferro heme permanece ligado às membranas de vesículas no citoplasma da célula. Em seguida o ferro é liberado da protoporfirina pela heme oxigenase. Liberado, este ferro se juntará com os ferros não hemes que poderam ser armazenados na forma de ferritina ou irão para o sangue. <sup>3,11</sup>

A função da FPT é exportar o ferro do enterócitos para o sangue. A hefastanina converte o  $Fe^{2+}$  em  $Fe^{3+}$  permitindo assim que este se una a transferrina e seja transportado. A proteína da hemocromatose (HFE) está intensamente relacionada com a regulação da absorção intestinal do ferro ao interagir com o receptor da transferrina (TfR) e detectar o seu grau de saturação, a HFE sinaliza ao enterócito se há ou não a necessidade de absorção de ferro na luz intestinal. <sup>9</sup>



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

**FONTE: GROTTO (2010)**

O ferro pode ser encontrado sob 2 formas: ferrosa ( $Fe^{++}$ ) e férrica ( $Fe^{+++}$ ) e seu conteúdo corpóreo é de 3 a 5g, sendo que parte desempenha funções metabólicas e oxidativas (70% a 80%) e outra encontra-se sob a forma de armazenamento como ferritina e hemossiderina no fígado, baço e medula óssea (20% a 30%).<sup>5</sup>

A maior parte do ferro no organismo está associada à molécula de Hb, a fagocitose e degradação de hemácias senescentes pelos macrófagos representam uma fonte importante de ferro (de 25 a 30 mg/dia). Essa quantidade de ferro reciclado é suficiente para manter a necessidade diária de ferro para a eritropoiese. Macrófagos do baço e da medula óssea e, em menor extensão, células de Küpffer no fígado reconhecem modificações bioquímicas na

membrana da hemácia senescente, essas alterações sinalizam para que o macrófago elimine essas células. Após a interação de receptores específicos nos macrófagos com as hemácias, inicia-se o processo de fagocitose, seguido da degradação dos componentes da hemácia.<sup>11</sup>

O trato intestinal tem um papel muito importante no mecanismo de reciclagem do ferro corporal, pois a absorção pode ser modificada conforme as necessidades do organismo, ou seja, quando as reservas são baixas, ocorre aumento significativo da absorção, e contrariamente, quando altas, sua inibição. O ferro utilizado pelo organismo é obtido de duas fontes principais: da dieta e da reciclagem de hemácias senescentes. Na absorção intestinal são absorvidos entre 1 mg a 2 mg de ferro por dia pelo epitélio duodenal, que apresenta estruturas vilosas para ampliar a superfície de absorção.<sup>5,11</sup>

Alguns fatores favorecem a absorção intestinal, como a acidez e a presença de agentes solubilizantes, como açúcares. A absorção acontece pelo epitélio duodenal superior, que apresenta estruturas vilosas para ampliar a superfície de absorção. O transporte do ferro do lúmen intestinal até a circulação sanguínea ocorre em três fases principais: 1) captação e internalização na membrana apical do enterócito; 2) deslocamento intracelular, e 3) transporte para o plasma.<sup>9</sup>

Na circulação o ferro é transportado no plasma pela transferrina (Tf), uma glicoproteína de 80 KDa sintetizada e secretada pelo fígado, que possui dois sítios homólogos com alta afinidade pelo Fe<sup>3+</sup>. Além de solubilizar o ferro, a Tf atenua sua reatividade e facilita a sua liberação para as células. Para que ocorra o aproveitamento do ferro pelo organismo, há necessidade de receptores específicos existentes em grandes quantidades em tecidos que mais necessitam do ferro (medula, fígado, placenta). Cerca de 70% a 90% do ferro é captado pela medula óssea, para ser utilizado na produção da hemoglobina.<sup>5,11</sup>

A mitocôndria é essencial para o metabolismo do ferro, já que é o único local onde ocorre a síntese do heme e a biossíntese dos clusters Fe-S, após o ferro ser transportado através da membrana mitocondrial, a frataxina – proteína localizada na membrana interna e na matriz mitocondrial – regula sua utilização destinando o ferro à síntese do heme ou à gênese dos clusters Fe-S. A frataxina tem um papel importante ao formar um complexo com o ferro porque previne a formação de radicais livres na mitocôndria, a falta de frataxina promove o acúmulo de ferro mitocondrial, em detrimento do ferro citosólico.<sup>9</sup>

O ferro fica estocado nas células reticuloendoteliais do fígado, baço e medula óssea, nas formas de ferritina e hemossiderina. A apoferritina, a proteína livre do ferro contendo o núcleo férrico constitui a ferritina, a forma solúvel de armazenamento, a ferritina contém e mantém os átomos de ferro que poderiam formar agregados de precipitados tóxicos. De

acordo com a proporção entre as subunidades de cadeias leves e pesadas, a isoferitina será mais ácida (rica em cadeias pesadas) ou mais básica (rica em cadeias leves). Essas últimas predominam nos tecidos comprometidos com a estocagem do ferro, como fígado e baço, enquanto a forma rica em cadeias pesadas predomina nos tecidos do coração e eritrócitos.<sup>9</sup>

A homeostase do ferro é regulada por dois mecanismos principais: um deles intracelular, de acordo com a quantidade de ferro que a célula dispõe, e o outro sistêmico, onde a hepcidina tem papel crucial.<sup>11</sup>

Pela regulação intracelular para evitar excesso de ferro livre ou falta dele dentro da célula, proteínas reguladoras do ferro (IRP1 e IRP2) controlam a expressão pós-transcricional dos genes moduladores da captação e estoque do ferro. Em condições de baixa quantidade de ferro intracelular, essas proteínas vão se ligar a estruturas em forma de alças presentes nas regiões não codificadoras do mRNA conhecidas como elementos responsivos ao ferro (IRE).<sup>9</sup>

Pela regulação sistêmica o ferro é eliminado do organismo pelas secreções corpóreas, descamação das células intestinais e epidermais ou sangramento menstrual. O organismo não possui um mecanismo específico para eliminar o excesso de ferro absorvido ou acumulado após a reciclagem do ferro pelos macrófagos. Assim, o controle do equilíbrio do ferro requer uma comunicação entre os locais de absorção, utilização e estoque. Essa comunicação é feita pela hepcidina, um hormônio peptídeo circulante recentemente descrito que teria um papel regulatório fundamental na homeostase do ferro, coordenando o uso e o estoque do ferro com a sua aquisição.<sup>11</sup>

## **ANEMIA FERROPRIVA**

A anemia instala-se em consequência de perdas sangüíneas e/ou por deficiência prolongada da ingestão de ferro alimentar, principalmente em períodos de maior demanda, como crianças e adolescentes que apresentam acentuada velocidade de crescimento, a gestação e lactação também são períodos de maior demanda de ferro. Além desses aspectos, como agentes agravantes e, muitas vezes, determinantes da formação insuficiente de depósitos de ferro, devem ser considerados o baixo nível socioeconômico e cultural, as condições de saneamento básico e de acesso aos serviços de saúde e o fraco vínculo na relação mãe/filho.<sup>5</sup>

As causas de anemia ferropriva e deficiência de ferro podem ter início ainda no período intra-uterino. As reservas fisiológicas de ferro (0,5g/kg no recém-nascido a termo)

são formadas no último trimestre de gestação e, juntamente com o ferro proveniente do leite materno, sustentam a demanda do lactente até o sexto mês de vida. A prematuridade pela falta de tempo, e o baixo peso ao nascer, pela pequena reserva, associados ao abandono precoce do aleitamento materno exclusivo, são as causas mais comuns que contribuem para a espoliação de ferro no lactente jovem.<sup>5</sup>

As perdas sanguíneas agudas ou crônicas espoliam as reservas de ferro no organismo e podem ser conseqüentes a patologias como o refluxo gastro-esofágico, intolerância à proteína do leite de vaca e parasitoses intestinais. Parasitas como o *Ancylostoma duodenale* ou *Necator americanus* podem determinar perdas consideráveis de ferro, seja pelo próprio sangue sugado pelo parasita, como pelo sangramento decorrente da lesão na mucosa intestinal causada pelo parasita.<sup>5</sup>

A deficiência do mineral pode ocasionar fadiga, prejuízo no crescimento e no desempenho muscular, sendo que o tempo total de exercício, a carga máxima de trabalho, a taxa cardíaca e os níveis de lactato sérico, após exercício, são todos afetados adversamente em proporção ao grau de anemia, acarretando prejuízos no desenvolvimento neurológico e desempenho escolar, além de distúrbios comportamentais como irritabilidade, pouca atenção, falta de interesse ao seu redor e dificuldade no aprendizado, prejuízo na capacidade de manter a temperatura corporal na exposição ao frio, alterações no crânio, em crianças com anemia ferropriva de longa duração, como espaços diplóicos aumentados, anormalidades nos ossos longos.<sup>3</sup>

## **CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS**

A anemia ferropriva pode ser definida como uma condição em que ocorre uma deficiência de eritrócitos ou quantidade de concentração de hemoglobina no sangue, quando está anormalmente baixa, ocorre uma limitação na troca de oxigênio e o dióxido de carbono entre o sangue e as células teciduais. A classificação é baseada no tamanho da célula – macrocítica, normocítica, microcítica e no teor de hemoglobina, hipocrômica e normocrômica. Em geral, a maioria das anemias é causada, por ausência de nutrientes necessários para síntese normal de eritrócitos, principalmente ferro, vitamina B12 e ácido fólico.<sup>4</sup>

A carência de ferro ocorre no organismo de maneira gradual e progressiva, diversos parâmetros hematológicos e bioquímicos que refletem os três estágios da deficiência podem



ser usados, isoladamente ou associados, no diagnóstico do estado nutricional de ferro em indivíduos ou populações.<sup>3</sup>

O diagnóstico do primeiro estágio da deficiência de ferro, caracterizado pela diminuição dos estoques de ferro no organismo, é realizado por meio de dosagem de ferritina sérica. A dosagem da hemossiderina na medula óssea pode também ser adotada como indicativo de depleção. Entretanto, por ser um método invasivo, não é recomendado para triagem.<sup>3</sup>

O segundo estágio da deficiência de ferro corresponde à diminuição do ferro de transporte, caracteriza-se pela diminuição do ferro sérico e um aumento da capacidade de ligação do ferro, sendo que tais mudanças resultam na diminuição da saturação da transferrina. O ferro sérico corresponde a um parâmetro bastante utilizado, apesar de muito instável, pois pode estar alterado na presença de processos infecciosos, podendo diminuir em poucas horas após o desencadeamento da infecção. A capacidade total de ligação do ferro (CTLF), utilizada para avaliar o ferro circulante, aumenta na deficiência deste mineral, mas diminui na inflamação. 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, este índice também se altera na presença de infecção. Outro parâmetro para avaliação de ferro disponível aos tecidos é a protoporfirina eritrocitária livre (PEL). A utilização da medida de receptores de transferrina tem sido proposta como parâmetro de detecção de deficiência de ferro.<sup>3</sup>

O terceiro estágio ocorre 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. Entretanto, a hemoglobina não possui boa especificidade e sensibilidade, pois pode estar alterada em condições de infecção e inflamação, hemorragia, hemoglobinopatias, desnutrição protéico-calórica, deficiência de folato e/ou vitamina B12, uso de medicamentos, desidratação, gestação e tabagismo.<sup>3</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BATISTA FILHO, M. et al. Anemia como problema de saúde pública: uma realidade atual,2007.
2. HADLER MCCM et al. Anemia do lactente: etiologia e prevalência. *Jornal de Pediatria* Vol. 78, N°4, 2002.
3. CARVALHO,C.M. et al. Anemia ferropriva e anemia da doença crônica: Distúrbios do Metabolismo de Ferro. *NewsLab*. e. 81, p. 92-97, 2007.
4. LACERDA, A.P.F. Anemia Ferropriva em crianças. *Revista Rede de Cuidados em saúde* ISSN-1982 6451.
5. QUEIROZ,S.S. et al. Anemia ferropriva na infância. *Jornal de Pediatria - Vol. 76, Supl.3*, 2000.
6. OLIVEIRA,M.A.A.et al. Leite de vaca e anemia ferropriva na infância. *Jornal de Pediatria - Vol. 81, N°5*, 2005.
7. PATAVINO G.M. et al. Deformabilidade eritrocitária na anemia ferropriva. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia* 2006;28:253-257.
8. VICARI ,P. et al. Diagnóstico diferencial da deficiência de ferro. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia* 2010;32:29-31.
9. GROTTTO,H.Z.W. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia* 2010;32:8-17.
10. CARDOSO, M. A. Intervenções nutricionais na anemia ferropriva. *Caderno Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 10 : 231-240 abril/junho, 1994.
11. GROTTTO, H.Z.W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase.*Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia* 2008;30(5):390-397.
12. BATISTA FILHO, M. et al. Prevenção e tratamento da anemia nutricional ferropriva: novos enfoques e perspectivas. *Caderno Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 12:411-415, julho-setembro, 1996.
13. CANÇADO, R.D. et al. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via oral. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia* 2010;32:114-120.
14. LOPES, M. C. S. et al. Uso diário e semanal de sulfato ferroso no tratamento de anemia em mulheres no período reprodutivo. *Caderno Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 15:799-808, outubro-dezembro, 1999.