

**ESTA PALESTRA NÃO PODERÁ  
SER REPRODUZIDA SEM A  
REFERÊNCIA DO AUTOR**

# **ANEMIA FERROPRIVA**

**ANDRÉA ALCÂNTARA VIEIRA**

**MÉDICA HEMATOLOGISTA**

HEMOCE

# ANEMIA FERROPRIVA

- Anemia causada pela diminuição dos estoques de ferro a níveis que comprometem a síntese de hemoglobina e a eritropoese
- Doença carencial mais frequente no mundo
- Causa mais comum de anemia em todo o mundo. Mais de 2 bilhões de pessoas acometidas (OMS)

# ANEMIA FERROPRIVA- CONCEITOS

- DEFICIENCIA DE FERRO – redução dos estoques de ferro corpóreos com preservação do ferro do compartimento eritróide. Sem anemia.
- ANEMIA FERROPRIVA – anemia secundária à redução dos estoques de ferro corpóreos, com eritropoese microcítica e hipocromica.
- ERITROPOESE COM PRIVAÇÃO DE FERRO – redução do ferro disponível para a eritropoese, independente dos estoques de ferro.
- ANEMIA DA DOENÇA CRÔNICA (DOENÇA INFLAMATÓRIA) – anemia multifatorial associada a anormalidades da homeostase do ferro e produção de citocinas.
- DEFICIÊNCIA FUNCIONAL DE FERRO – mobilização insuficiente de ferro na presença de demandas aumentadas (Uso de EPO)

# ANEMIA FERROPRIVA

- BRASIL (Ministério da Saúde, 2009)
  - 20,9% das crianças
  - 29,4% das mulheres entre 15 e 49 anos
- NORDESTE BRASILEIRO (Ministério da Saúde, 2009)
  - 25,5% das crianças
  - 40% das mulheres entre 15 e 49 anos

# ANEMIA FERROPRIVA

- Deficiência de ferro pode ser até 2 vezes mais frequente que a anemia ferropriva.
- Dados mundiais na ausência de fortificação dietética de ferro:
  - 40% das crianças
  - 30% mulheres em idade fértil
  - 38% das gestantes

# ANEMIA FERROPRIVA

- ANEMIA (Organização Mundial da Saúde)
  - Hemoglobina e/ou Hematócrito menores que:

FAIXA ETÁRIA	HEMOGLOBINA (g/dl)	HEMATÓCRITO (%)
6m a 5 anos	11,0	33
5 a 11 anos	11,5	34
12 a 13 anos	12,0	36
♀ não gestantes	12,0	36
♀ gestantes	11,0	33
Homens adultos	13,0	39

# O FERRO

- Ferro é indispensável a diversas funções biológicas: síntese de DNA, proliferação e reparo celular, produção de energia...
- Não há via de excreção do ferro.
- O ferro resultante da destruição dos eritrócitos senescentes é reciclado pelos macrófagos do Sistema Reticulo-endotelial.
- A **hepcidina** é o hormônio sintetizado pelo fígado que regula a homeostase do ferro, ajustando as flutuações causadas pela absorção intestinal e liberação de ferro pelos eritrócitos senescentes e macrófagos.
- Sua expressão aumenta em presença de elevados níveis tissulares ou circulantes de ferro e IL6, sendo inibida pela deficiência de ferro, pela hipoxia tissular e expansão da eritropoese.



# ESTOQUES DE FERRO

- Varia com sexo e idade
- RN a termo: 75mg/kg de ferro corporal
  - Obtidos da mãe no terceiro trimestre da gestação
  - Rápido consumo já no 1º ano de vida e ao longo do crescimento → **balanço de ferro limítrofe na infância !!**
  - Necessidades diminuem na adolescência
- Homens adultos: 50mg/kg de ferro corporal
- Mulheres adultas: 35mg/kg de ferro corporal
  - Perdas continuam após adolescência
  - Necessidades fisiológicas aumentam na gestação

# ESTOQUES DE FERRO

## DISTRIBUIÇÃO

- FERRO HEME
  - HEMOGLOBINA (65%)
  - MIOGLOBINA (6%)
  - CITOCROMOS, ENZIMAS
  
- FERRO NÃO-HEME
  - FERRITINA (13%)
  - HEMOSSIDERINA (12%)
  - TRANSFERRINA (0,1%)

# BALANÇO DO FERRO E CICLO DO FERRO

- O ferro não é excretado
  - Perdas: descamação de células epiteliais do TGI e pele e perdas sanguíneas (eritrócitos)
- Perdas mínimas compensadas pela absorção intestinal
  - Quantidade e biodisponibilidade do ferro dietético é variável...
  - Absorção diária de 1-2mg pode aumentar em função do estoque de ferro... Reguladora do balanço...
  - Necessidades diárias ~25mg/dia

# CICLO DO FERRO

- A maior parte do ferro corpóreo é obtido da reciclagem das células senescentes (principalmente eritrócitos) pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial
- Pequena proporção é estocada sob a forma de ferritina ou hemossiderina
- O restante é liberado no plasma, onde ligado à Transferrina, é levado aos tecidos para utilização, completando o ciclo

# CICLO DO FERRO

- A Transferrina é a glicoproteína que transporta o ferro
  - Sintetizada pelos hepatócitos numa taxa inversa aos estoques de ferro
  - Pode ser quantificada por técnicas imunológicas
  - Habitualmente quantificada de forma funcional (Capacidade Total de Ligação do Ferro)
- A Ferritina é uma proteína que estoca o ferro intracelularmente (pequena proporção circula)
  - A síntese de apoferritina (sua precursora) é estimulada em presença de ferro
  - Correlação direta com estoques de ferro

# ABSORÇÃO INTESTINAL DO FERRO

- FERRO DIETÉTICO

- **Heme - 10-15%**

- Hemoglobina, Mioglobina e outras proteínas de origem animal
    - Absorção não afetada pelo conteúdo da dieta (via própria)

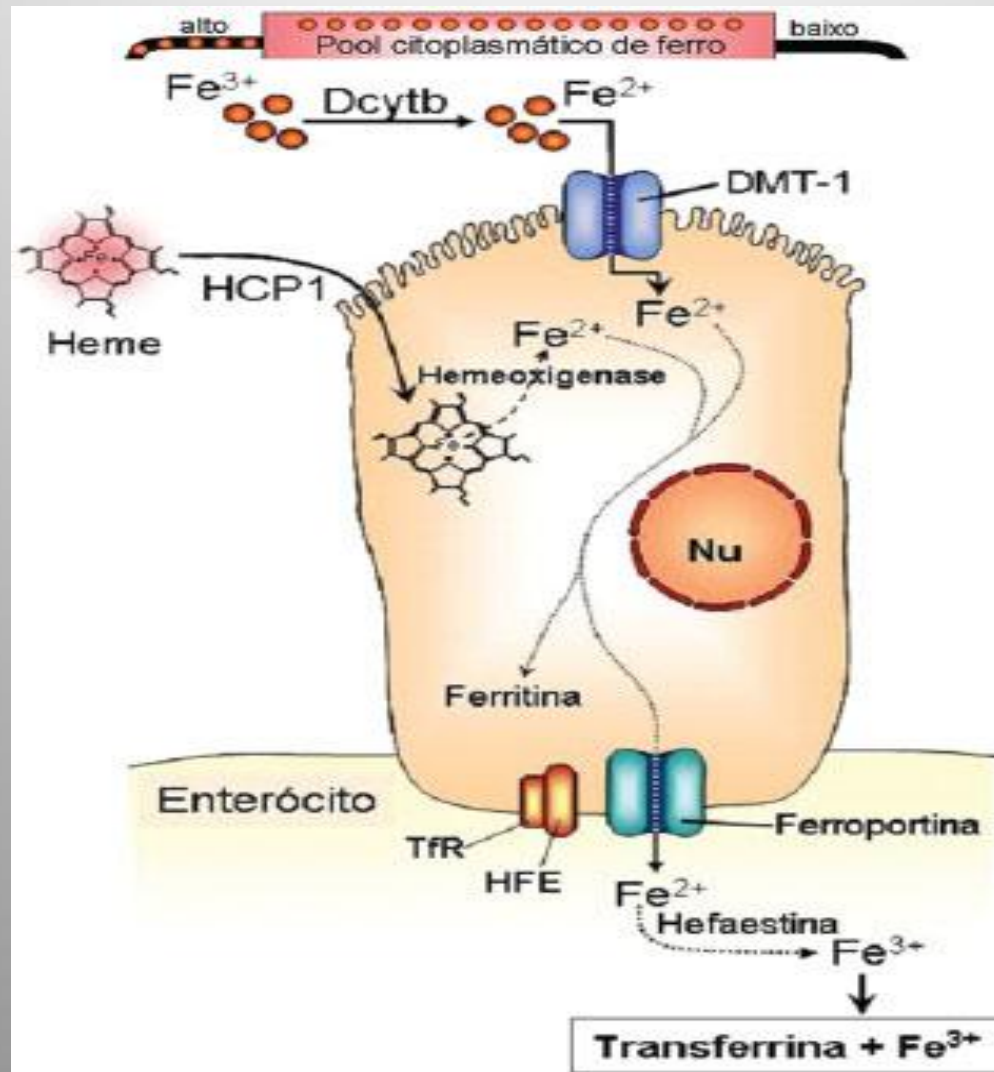
- **Não Heme**

- Hidróxido férrico ou ligado a moléculas orgânicas (fitatos, oxalatos, açúcares, citratos, etc...)
    - Absorção intestinal variável, influenciada pela dieta associada
    - Ascorbato e Tecidos animais aumentam sua absorção
    - Proteínas vegetais, leite, fitatos, fibras e cálcio diminuem sua absorção
    - Deve ser convertido a forma Férrica ( $\text{Fe}^{2+}$ ) para ser absorvido

# ABSORÇÃO INTESTINAL DO FERRO

- Absorção na porção proximal do intestino
  - Ph e expressão de proteínas críticas pelos enterócitos
- Duas vias
  - Absorção do ferro Heme
  - Absorção do ferro sob a forma  $\text{Fe}^{2+}$
- Regulação é crítica no estoque corpóreo de ferro
  - Regulação pelos estoques de ferro (aumenta 2 a 3 X em deficiências de ferro)
  - Regulação pela eritropoese (aumento da eritropoese, mesmo se ineficaz...)

# ABSORÇÃO INTESTINAL DO FERRO





# CICLO DO FERRO

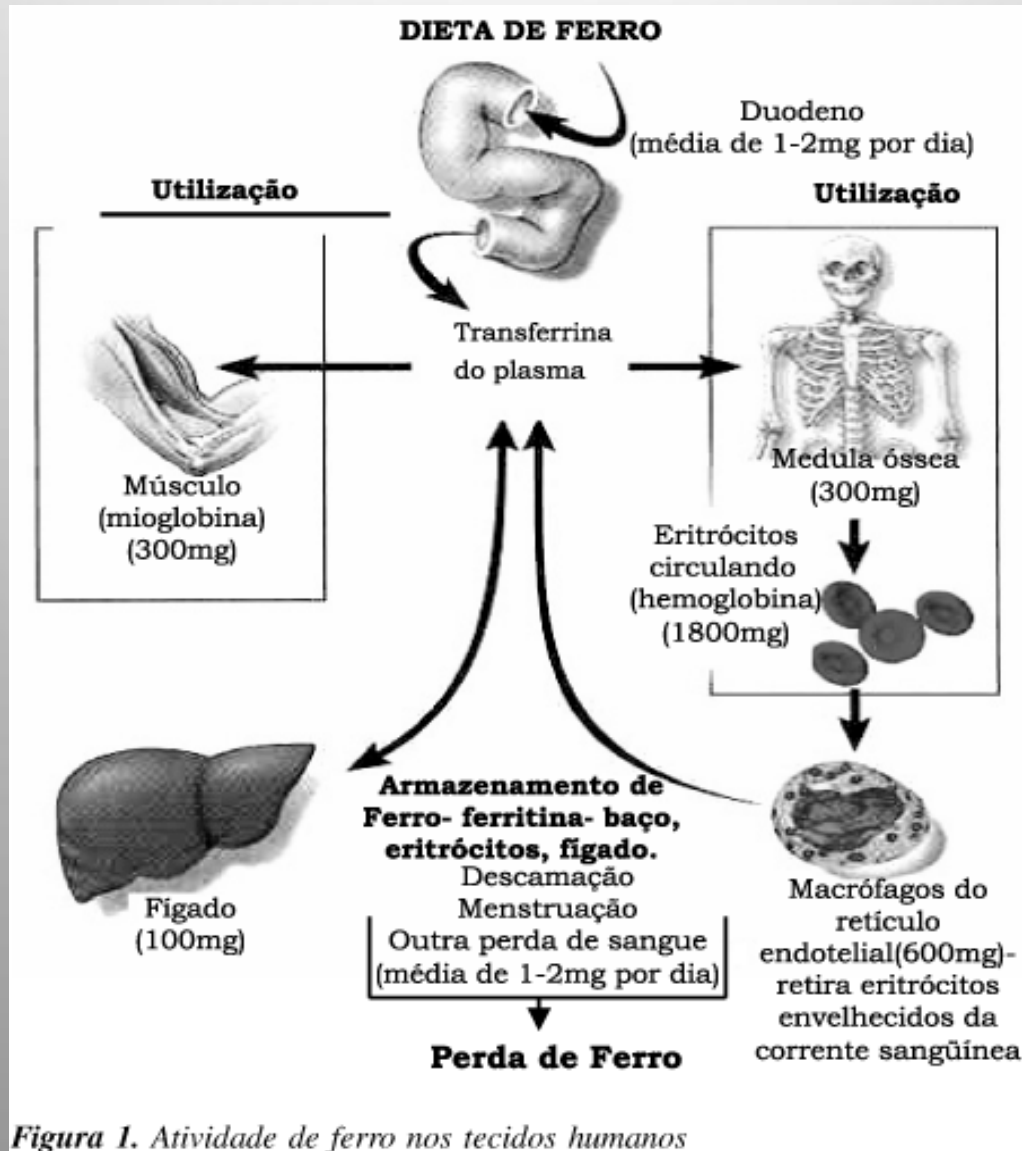


Figura 1. Atividade de ferro nos tecidos humanos

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

- **PATOGÊNESE**

- Comprometimento da síntese de hemoglobina
- Proliferação celular anormal
- Redução da sobrevivência dos precursores eritróides

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

- Quando a Saturação da Transferrina cai para ~15%, há redução da produção de Hb, com microcitose e hipocromia
- Há restrição da proliferação celular, com diminuição da massa eritrocitária
- Há eritropoese ineficaz, com redução da sobrevivência e da deformabilidade eritrocitária (poiquilocitose)
- Anormalidades no metabolismo das catecolaminas, comprometimento da glicólise e da proliferação epitelial

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## ETIOLOGIA

- **BALANÇO NEGATIVO DE FERRO**
  - Perdas sanguíneas (fisiológicas ou patológicas)
    - Ginecológicas
    - TGI ocultas (parasitoses, diverticulose, angiodisplasia, neoplasias)
  - Aumento da demanda (crianças, gestantes, lactação)
  - Aporte insuficiente
    - Dieta inadequada (dietas ricas em cereais e ferro não biodisponível, dietas pobres em tecidos animais.
    - Disabsorção (doenças inflamatórias intestinais, gastrectomia, bypass...
  - ASSOCIAÇÃO DE FATORES...
    - Doenças associadas :Obesidade , ICC, IRC

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## QUADRO CLÍNICO

- Fadiga
- Palpitações, intolerância aos esforços
- Irritabilidade, cefaléia, déficit de concentração
  - Em crianças, deficiência severa de ferro pode comprometer a performance cognitiva e até levar a retardo neuropsicomotor
- Anormalidades unhas, mucosas e língua
  - Coiloníquia, unhas quebradiças, língua “lisa”, avermelhada, queilite angular
  - Síndrome de Plumer-Vinson, com disfagia e membranas entre a hipofaringe e o esôfago
  - Acloridria, comprometimento absorptivo secundário...

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## QUADRO CLÍNICO

- Perversão do apetite (“Pica”)
  - Pagofagia (gelo), alimentos bizarros, areia, etc...
- Comprometimento imunológico...
  - Comprometimento do stress oxidativo
  - Diminuição da imunidade humoral
  - Comprometimento da fagocitose
- **OBS: por outro lado, os agentes agressores podem ter menor sobrevida pela privação do ferro...**

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

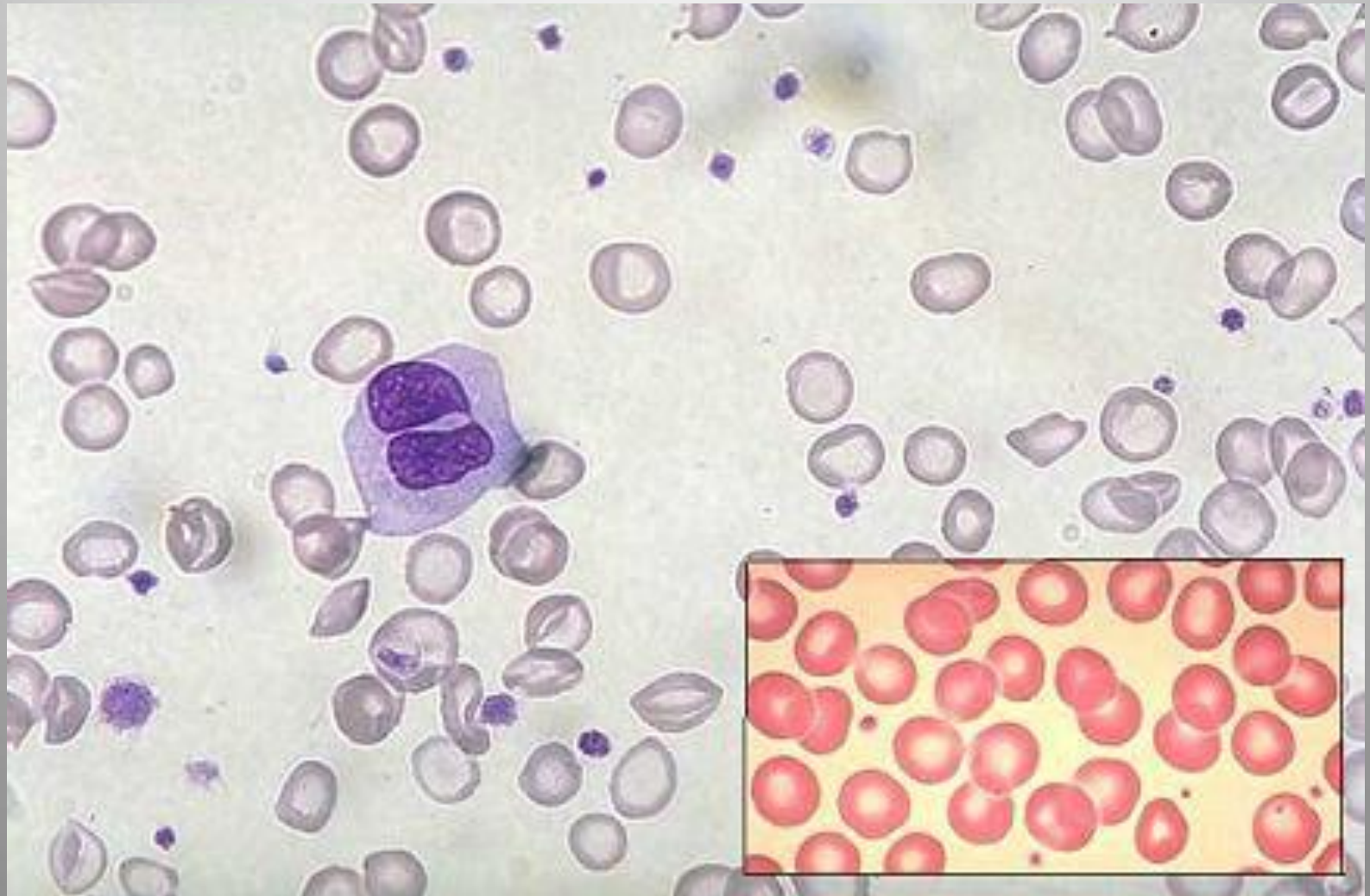
## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- **HEMOGRAMA**

- Microcitose pode estar presente ainda com Hb normal
- Anemia (queda de Hb e Hemácias), com microcitose (VCM) e hipocromia (CHCM)
- RDW aumentado (anisocitose)
- Poiquilocitose (anormalidades da membrana eritrocitária)
- Plaquetose (pode ser importante !)
- Granulocitopenia leve (rara)

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL





# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- **AVALIAÇÃO DOS ESTOQUES DE FERRO**
  - Capacidade Total de Ligação do Ferro (Transferrina) elevada
    - Transferrina pode cair em processos inflamatórios
  - Índice de Saturação da Transferrina baixo
  - Ferritina baixa
    - Melhor medida isolada do estoque de ferro
    - Elevado valor preditivo positivo.
    - Pode elevar-se em quadros inflamatórios associados ... (limites inferiores mais elevados; 100 a 300 ug/L)
  - Conteúdo reticulocitário de hemoglobina
    - Avalia disponibilidade de ferro na eritropoese recente.
    - Relação entre estoques de ferro e eritropoese
    - Contadores automatizados mais modernos

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- **AVALIAÇÃO DOS ESTOQUES DE FERRO**
  - FERRO SÉRICO NÃO É BOM MARCADOR !
  - ATÉ 30% DE VARIAÇÃO AO LONGO DO DIA !
  - NÃO PEDIR !

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- MIELOGRAMA

- Coloração de Perls ainda é padrão ouro para estoques de ferro... Avalia por citoquímica o ferro no SER
  - Avaliação semi quantitativa (ausente, moderado, ou em ++)
- Pode haver hiper celularidade às custas de Série Eritróide e anormalidades morfológicas diversas (Eritropoese ineficaz)
- Raramente indicado
- Útil no diagnóstico diferencial, principalmente em pacientes com doenças inflamatórias associadas, idosos (maior prevalência de SMD, Mieloma Múltiplo, etc...) e em pacientes refratários ao tratamento

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## AVALIAÇÃO CLÍNICA

- Sempre investigar a causa da deficiência de ferro
  - Crianças:
    - avaliar dieta, hábito intestinal, condições sociais, etc...
    - Prova terapêutica.
    - Valorizar dados clínicos adicionais e ausência de resposta a terapia
  - Mulheres em Idade Fértil:
    - Fluxo menstrual – difícil avaliação...
    - Gestações, aleitamento, eventos obstétricos relevantes
    - Valorizar dispepsia ou outros sintomas, na ausência de causas relativas à vida reprodutiva/menstrual ou em pacientes a partir de 40 anos
  - Homens e Mulheres após a menopausa
    - Investigar focos de perda !!!

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## AVALIAÇÃO CLÍNICA

- **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E PESQUISA DA CAUSA**
  - Baseado nos sintomas e achados do exame físico
  - Avaliação ginecológica
    - Condições anatômicas ou patológicas ...
  - Exames adicionais
    - Provas de hemólise
    - Creatinina, uréia
    - Cálcio, Eletroforese de Proteínas
    - Eletroforese de Hemoglobina
    - Provas de atividade Inflamatória
    - Pesquisa de sangue oculto nas fezes (Ac monoclonais anti Hb humana)
    - Endoscopia digestiva Alta e/ou Colonoscopia

# **ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO**

## **CAUSAS**

- **Dieta Inadequada (rara em adultos)**
- **Menor absorção**
  - Cirurgia Gástrica
  - Acloridria
  - Doença Celíaca
  - Drogas que aumentam PH (Bloq Bomba Prótons)
- **Aumento das demandas**
  - Gravidez, lactação, infância

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## CAUSAS

- **Perdas aumentadas**
  - **TGI**
    - Doença Ulcerosa Péptica
    - Gastrite
    - Hérnia hiatal
    - Varizes esofagianas
    - Diverticulose
    - Parasitoses intestinais
    - Neoplasias
    - Hemorróidas (**CUIDADO !**)
    - Doença Inflamatória intestinal
    - Malformações arteriovenosas

# **ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO**

## **CAUSAS**

- **Perdas aumentadas**
  - Perdas ginecológicas
  - Perdas urológicas
  - Doação de sangue
  - Hemoglobinúria
  - Anemia dos “maratonistas”
  - Sangramentos pulmonares ...
  - Hemodiálise
  - Coagulopatias
- **Causas raras**
  - Atransferrinemia, aceruloplasminemia



# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## TRATAMENTO

- **REPOSIÇÃO ORAL**

- Adultos: 200mg dia de ferro elementar
  - Doses menores no início
  - Priorizar adesão ! Mesmo que correção seja mais lenta.
  - Náuseas, diarreia, dor abdominal
  - Tratar por pelo menos 3 meses
- Crianças: 3,0 a 6,0mg ferro elementar por Kg de peso
  - Profilaxia com 1mg/kg para lactentes em aleitamento artificial. Particularizar em crianças maiores

- **MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA**

- Melhora sintomática (adinamia imediata; alterações mucosas 1 a 2 semanas...)
- Reticulocitose (pico em 5 a 10 dias) e aumento do CRHb
- Hemoglobina normal em 6 a 8 semanas.

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## TRATAMENTO

- **REPOSIÇÃO PARENTERAL**
  - Impossibilidade de tolerar reposição oral
  - Perdas muito rápidas
  - Desordens de TGI cuja reposição oral pode agravar os sintomas ou que pode agravar a intolerância à reposição oral
  - Impossibilidade de absorção
  - Hemodiálise em uso de Eritropoetina

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## TRATAMENTO

- **ENDOVENOSA**

- Noripurum (Complexo coloidal de Sacarato de Hidróxido de Ferro, 2500mg, equivalentes a 100mg Ferro elementar. Ampolas com 5 ml)
- Fórmulas para cálculo da dose ...
- Diluição em SF 0,9%. Infusão lenta, em ambiente hospitalar... Risco de anafilaxia (fazer primeira dose teste...)
- Ferrinject (Carboximaltose Férrica 500mg) – infusões em 15-30 minutos
- Menores índices de reações de hipersensibilidade, menor número de aplicações.

# ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

## TRATAMENTO

- As diversas apresentações comerciais têm diferentes quantidades de Ferro elementar !
  - **Noripurum** – Ferro Polimaltose
    - 1 comp: 100mg Fe elementar
    - Xarope: 10mg Fe elementar /ml
  - **Neutrofer** – ferro quelato glicinato
    - 1 comp 500mg: 100mg Fe elementar
  - **Iberin** – Sulfato ferroso
    - 1 Comp 525mg: 105mg Fe elementar
  - **Combiron** – Ferro Carbonila
    - 1 comp 126mg: 120mg Fe elementar
  - **Sulfato ferroso** – **20% de ferro elementar**

**OBRIGADA !**