

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ

Relação entre ferritina sérica, ferro sérico e hemoglobina e os
índices hematimétricos no desenvolvimento da anemia ferropriva

ÁDRIA MONIQUE DE ALMEIDA XAVIER

Fortaleza-2002

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ

Relação entre ferro sérico, ferritina sérica, hemoglobina e os índices hematimétricos no desenvolvimento da anemia ferropriva

Monografia apresentada ao Curso de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal do Ceará, com requisito final para a obtenção do certificado de especialista.

ÁDRIA MONIQUE DE ALMEIDA XAVIER

Orientadora:

Professora Romélia Pinheiro Gonçalves

Fortaleza-2002

AGRADECIMENTOS

- À Professora Romélia pela sua orientação
- Ao Dr. Carlos de Souza Tomé, por permitir o acesso ao laboratório Clementino Fraga.
- Aos funcionários do laboratório Clementino Fraga, pela colaboração
- À Coordenação do Curso
- Aos meus pais, por terem sempre me apoiado.

RESUMO

A anemia é a enfermidade mais comum em todo o mundo, e a anemia ferropriva é o tipo mais comum. Apesar disso, nem sempre o seu diagnóstico é simples. Em populações de baixa renda, freqüentemente, apenas a dosagem de hemoglobina é feita, em outros casos, apenas a análise dos índices hematimétricos para se diagnosticar a anemia ferropriva. Apesar desses índices estarem alterados na anemia ferropriva, podem estar normais na deficiência de ferro. O presente estudo analisou os resultados de hemograma, ferritina e ferro séricos, realizados no laboratório Clementino Fraga, Fortaleza, Ceará, no período de julho de 2001 a fevereiro de 2002. O objetivo deste trabalho foi verificar se os índices hematimétricos tinham valor preditivo para o diagnóstico da deficiência de ferro precoce, ou se esses índices se alteram somente quando há anemia instalada. E ainda, verificar qual desses índices se altera primeiramente no desenvolvimento da anemia ferropriva. Foram estudados 257 indivíduos do sexo feminino, divididos em três grupos: ferritina baixa, ferritina e ferro sérico baixos e anemia ferropriva. De acordo com os resultados, foi possível observar que nos grupos 1 e 2, apenas o RDW se altera. Enquanto que, no grupo 3 todos os índices se alteram de modo significativo. Tem sido descrita ultimamente a importância do RDW com valor preditivo no desenvolvimento da anemia. Foi possível concluir que apenas o RDW se altera antes do desenvolvimento da anemia, enquanto que, quando a anemia já está instalada, todos os índices encontram-se alterados de modo estatisticamente significativo.

PREFÁCIO

O hemograma é um dos exames laboratoriais mais elucidativos, que fornece informações sobre um universo surpreendentemente variável de patologias e suas complicações. No eritrograma, que corresponde a parte do hemograma que avalia a linhagem eritróide, a análise conjunta dos parâmetros (He, Hb, Ht) e dos índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM, RDW) e do histograma, associados ao exame dos eritrócitos ao microscópio poderia eventualmente alertar-nos sobre inúmeras patologias. Portanto a interpretação adequada dos mesmos nos auxilia a caminhar para um determinado diagnóstico.

Não nos é suficiente apenas a informação de que um paciente apresenta-se ou não anêmico. Além de tal dado, é necessário que todas as informações contidas no eritrograma sejam estudadas, com a finalidade de se determinar possíveis alterações precoce ao desenvolvimento da anemia. Dentre os parâmetros acima citados, o volume corpuscular médio (VCM), é um dado útil principalmente após o diagnóstico de anemia permitindo diferenciar as chamadas anemias macrocíticas, das normocíticas e das microcíticas. A hemoglobina corpuscular média (HCM) assim como a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), são úteis na avaliação da existência de hipocromia.

Atualmente, com o avanço da tecnologia diversos novos parâmetros tem sido relatados na literatura, tendo o RDW (amplitude de distribuição das hemácias) um certo destaque em virtude de estudos dirigidos demonstrando sua utilização como marcador preditivo nas anemias ferroprivas. Portanto, quais os parâmetros que poderiam predizer uma deficiência de ferro ? Até que ponto podemos correlacionar esses índices com a clínica? A busca de respostas para

estas e outras questões tem sido uma constante, uma vez que esses parâmetros estão sendo divulgados na clínica médica.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	7
OBJETIVO.....	26
MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
RESULTADOS.....	28
DISCUSSÃO.....	36
CONCLUSÕES.....	41
SUMMARY.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

INTRODUÇÃO

Hematopoese

A hemopoese é a formação das células do sangue. Abrange o estudo de todos os fenômenos relacionados com a origem e com a multiplicação e a maturação das células primordiais ou precursoras das células sangüíneas, ao nível da medula óssea. As células precursoras estão em grande atividade proliferativa e maturativa, garantindo a manutenção do número de células maduras na circulação.²²

A célula progenitora da linhagem eritróide dará origem a dois tipos de colônias eritróides na presença de fatores de crescimento eritróide: uma célula progenitora primitiva, BFU-E, derivada da CFU-GEMM e outra descendente desta, CFU-E, que originará o primeiro precursor eritróide reconhecível morfológicamente, o proeritroblasto, que sofre mitose formando o eritroblasto basófilo, sendo assim denominado por seu citoplasma fortemente basófilo, devido a abundância de RNA. A síntese de hemoglobina inicia-se na fase de proeritroblasto, mas atinge seu ápice na fase de eritroblasto policromatófilo, cuja denominação significa mistura de coloração, devido o vermelho da hemoglobina e o azul do RNA. Em seguida forma-se o eritroblasto ortocromático com núcleo picnótico; nesta fase a mitose não mais acontece e o núcleo sofre extrusão formando os reticulócitos que apresentam no seu citoplasma uma rede de reticulina (RNA), visível apenas por coloração supravital e que em 24/48 horas formarão os eritrócitos.²⁴

São dois os fatores que estimulam a diferenciação dos eritroblastos a partir da célula pluripotente: o fator denominado BPA (*burst promoting activity*), que atua sobre as células mais indiferenciadas e a eritropoetina, que

promove a hemoglobinizacão das células que já estão em fase posterior de diferenciação.²²

A função dos eritrócitos é o transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos e do dióxido de carbono dos tecidos para os pulmões. A hemoglobina é a proteína eritrocitária responsável pela realização dessas trocas gasosas. Cada grama de hemoglobina pode carrear 1,34 ml de O₂. A molécula de hemoglobina é formada pelo heme, anel tetrapirrólico com o átomo de ferro localizado no centro do anel e a porção protéica chamada de globina. Cada grupo heme se liga a uma cadeia de globina e cada molécula de hemoglobina é formada por um tetrâmero de globinas, portanto são necessários 4 grupos heme para a síntese de hemoglobina, cada qual com seu átomo de ferro. O oxigênio, para ser transportado, liga-se ao átomo central de ferro, assim cada molécula de hemoglobina pode carrear 4 moléculas de oxigênio até seu destino final, os tecidos. Desta forma, pode-se observar que o ferro é de extrema importância para o organismo e sua deficiência, além de prejudicar diversas funções por ele realizada, prejudica a síntese de hemoglobina e conseqüentemente o processo de oxigenação.²⁴

Existem diferentes tipos de hemoglobinas, que dependem da combinação de cadeias de globinas. No adulto a HBA é a hemoglobina predominante, a qual é composta de duas cadeias alfa e duas cadeias beta ($\alpha_2\beta_2$). Ao nascimento o predomínio é de hemoglobina fetal, formada por duas cadeias alfa e duas cadeias gama ($\alpha_2\gamma_2$).²²

A concentração de hemoglobina no corpo depende de um equilíbrio entre a produção e a destruição de eritrócitos, pois cerca de 10% dos mesmos são destruídos diariamente, devendo, portanto serem substituídos pela medula óssea. O principal fator regulador da eritropoiese é a hipóxia tecidual, pois o deficiente transporte de oxigênio promove o aumento na secreção de

eritropoetina no intuito de aumentar a massa eritrocitária e reverter o quadro de má oxigenação tecidual.²²

Diversos fatores são importantes para a eritropoiese como fatores nutricionais; ferro (indispensável para a síntese de hemoglobina), vitamina B₁₂ e ácido fólico (importantes para a divisão celular), eritropoetina, proteínas de membrana, o metabolismo energético, assim como o microambiente medular entre outros, portanto qualquer situação que perturbe a sincronia do processo, permite o desenvolvimento de alterações, como a anemia.³⁵

Metabolismo do ferro

O ferro é o elemento metálico de número atômico 26, peso atômico 55,8 e símbolo Fe. Pertence ao grupo transicional dos metais, que partilham de duas importantes propriedades: a capacidade de existir em vários estados de oxidação e de formar complexos estáveis (Slabaugh e Parsons, 1978). São estas propriedades que tornam-no o componente mais importante das proteínas que carregam elétrons ou oxigênio. Os seus estados de valência mais comuns são Fe⁺² e Fe⁺³ e ambos formam complexos octaédricos, nos quais o metal é rodeado por seis ligantes. A maioria dos complexos biológicos contém ferro nesta forma.²⁷

O ferro é essencial à vida humana e a regulação do seu metabolismo é vital para a função celular, crescimento e proliferação. O seu principal papel é na formação do heme, para a síntese da hemoglobina, que é o pigmento de transporte do oxigênio. No entanto, a sua importância não se prende somente a este pigmento, mas também a toda a cadeia respiratória tecidual, o sistema citocromo, do qual o ferro constitui componente imprescindível. Uma pequena mas significativa porção do ferro é utilizada para a ligação de cofatores essenciais nas reações metabólicas básicas de oxidação e redução.^{9,10,18,27,29}

O ferro é tanto um nutriente essencial quanto um elemento potencialmente tóxico para as células; o ferro requer um sistema de regulação altamente sofisticado e complexo para que possa suprir as demandas da célula e também prevenir um acúmulo de ferro.⁶

O conteúdo corporal de ferro em homens adultos é de aproximadamente 50mg/kg de peso corporal, ao passo que o das mulheres adultas é de aproximadamente 35mg/kg, desse total a maior parte do ferro corporal é encontrado em compostos do heme, especialmente hemoglobina e mioglobina.²⁰

A quantidade de ferro no organismo reflete um balanço entre as demandas fisiológicas e a quantidade ingerida¹¹. O ferro não é “excretado” no sentido usual da palavra. É perdido do corpo apenas quando células são perdidas, especialmente células epiteliais do trato gastrintestinal.^{10,19}

O metabolismo do ferro na síntese da hemoglobina, pode ser descrito como um ciclo. A parte central desse ciclo é o ferro plasmático, que se encontra ligado à transferrina (proteína de transporte), sendo responsável pela distribuição do ferro para as células capazes de fabricar hemoglobina após a síntese de hemoglobina, o ferro é distribuído à circulação. Depois de aproximadamente 120 dias, as hemácias são destruídas, principalmente no baço, e o ferro é extraído da hemoglobina. A maior parte desse ferro é levado ao plasma, ligando-se à transferrina, e a menor parte é armazenada como ferritina ou hemossiderina. Uma pequena parte adicional de ferro entra nas células do parênquima hepático e outros tecidos, onde o ferro pode ser armazenado ou usado para a síntese de proteínas heme tissulares, como a mioglobina e os citocromos.¹⁹

Dentro do macrófago, a heme oxigenase 1 induzível cataboliza o heme, liberando o ferro ferroso para uma Fe-ATPase transportadora de ferro que parece ser responsável pelo transporte intracelular de ferro. Os meios exatos de saída do ferro do macrófago são incertos, mas podem envolver a ferroportina 1.

A ceruloplasmina pode ser requerida para a mobilização do ferro dos macrófagos de outros tecidos e para sua oxidação e incorporação na transferrina férrica. Sejam quais forem as rotas e meios, os macrófagos devolvem a maior parte do ferro eritróide catabolizado ao compartimento da transferrina onde o ciclo recomeça. A fagocitose de eritrócitos velhos e de células vermelhas imaturas defeituosas explica quase todo o ferro de armazenamento achado nos macrófagos do fígado, medula óssea e baço; nenhum ou quase nenhum ferro de armazenamento é derivado da transferrina. Em contraste, as células parenquimais do fígado podem tirar ou dar ferro para a transferrina do plasma.⁷

“A via principal de troca interna de ferro é um fluxo unidirecional de transferrina do plasma e para o eritron (definido como a totalidade de elementos eritróides em todas as fases do desenvolvimento) para o macrófago e volta para a transferrina do plasma. Aproximadamente quatro quintos da passagem diária do ferro pelo compartimento de transferrina estão fluindo para e do eritron”.¹⁹

A proteína plasmática que se liga ao ferro, a transferrina, é uma glicoproteína rósea com mobilidade eletroforética de uma β 1-globulina e um peso molecular 79500. A síntese de transferrina se faz principalmente no fígado pelo retículo endoplasmático rugoso das células parenquimatosas. Pode também ser sintetizada pelos linfócitos T⁴⁺.¹⁹

“A transferrina distribui seu ferro à hemácia (e outros tecidos) ligando-se a um receptor específico. Como muitos outros receptores, é uma glicoproteína transmembrana, ligada por uma ponte dissulfeto. Seu peso molecular é de aproximadamente 180000. A estrutura primária da proteína receptora foi deduzida a partir da seqüência de seu mRNA. Os receptores de transferrina ligam transferrina diférrica com alta afinidade. A transferrina monoférrica possui uma afinidade um pouco menor. Como resultado, a transferrina diférrica possui uma vantagem competitiva na distribuição do ferro aos precursores eritrocitários. A apotransferrina tem pouca afinidade com o

receptor em pH fisiológico, mas uma afinidade considerável num pH mais baixo, uma propriedade de importância para a liberação do ferro intracelular”.¹⁹

As proteínas responsáveis pela regulação do ferro são IRP-1 e IRP-2, elas agem por controle translacional da síntese do receptor de transferrina e da ferritina. Para sua ação é necessário que haja um elemento ferro-responsivo (IRE) no mRNA. Os IREs funcionais são achados nas regiões 3' não-traduzíveis dos mRNAs para o receptor de transferrina, em uma das duas isoformas de DMT1 (transportador de metal divalente 1), e nas regiões 5' não-traduzíveis dos mRNAs para a ferritina, para a forma eritróide-específica da síntese ácida δ -aminolevulínica e para a aconitase mitocondrial. As IRPs funcionam como uma ligação que conecta a disponibilidade de ferro intracelular com a utilização de ferro celular, eritropoese, energia do metabolismo mitocondrial e respostas celulares para inflamação e tensão oxidativa.⁷

O ferro pode entrar nas células por outros caminhos, não envolvendo a transferrina, são eles: perfusão passiva, endocitose de fase fluida ou sistemas de transporte de membrana. Esses outros mecanismos ainda não estão bem elucidados. Em algumas células, outra proteína chamada de STF “estimulador do transporte de ferro” parece aumentar o transporte de ferro ligada à transferrina e não ligada à transferrina. A frataxina, uma proteína mitocondrial expressada em tecido neuronal e eritróide, parecem estar envolvidos na homeostasia do ferro mitocondrial.⁷

Ensaio comerciais que detectam a forma solúvel do receptor de transferrina foram aprovados pelo FDA, recentemente. Esse receptor é uma forma truncada (amputada) do receptor de transferrina tecidual que consiste no domínio citoplasmático N-terminal que provavelmente foi solto proteoliticamente da membrana da célula. A forma solúvel do receptor que circula no plasma reflete a massa corporal total do receptor de transferrina celular. Visto que, em indivíduos normais, acima de 80% da massa do receptor

de transferrina celular fica situada na medula eritróide, a concentração do receptor de transferrina solúvel circulante é principalmente determinada pela atividade eritróide da medula. Conseqüentemente, são achados níveis diminuídos de receptor de transferrina solúvel circulante em pacientes com hipoplasia eritróide e níveis aumentados estão presentes nos pacientes com hiperplasia eritróide. A deficiência de ferro é a outra causa principal de concentrações elevadas do receptor de transferrina solúvel porque, com a falta intracelular de ferro, as proteínas reguladoras do ferro dirigem a síntese aumentada do receptor de transferrina que é lançado eventualmente no plasma. Na ausência de outras condições que causem hiperplasia eritróide, um aumento na concentração do receptor de transferrina plasmático provê uma medida quantitativa sensível da deficiência tecidual de ferro. Muito importante, a concentração de plasmática do receptor de transferrina não é aumentada com infecção ou inflamação, diferentemente da ferritina plasmática. Como resultado, a medida da concentração plasmática do receptor de transferrina pode ser especialmente útil para diferenciar entre a anemia ferropriva e a anemia associada com desordens inflamatórias crônicas, a “anemia da doença crônica”.

7

Nos precursores eritrocitários menos maduros pode ser necessário uma quantidade ótima de heme para sustentar a síntese do receptor de transferrina. Além disso, um decréscimo na concentração de heme livre intracelular induzido por inibidores da síntese de heme leva a uma diminuição na captação de ferro e um aumento no heme livre intracelular por inibidores da síntese de globina tem o efeito oposto. Esses fenômenos podem refletir um sistema de inibição por retroalimentação que regula o suprimento de ferro de acordo com as necessidades da célula para síntese de hemoglobina.⁷

A ferritina apesar de ser encontrada em traços no plasma, não funciona como proteína de transporte e quase não contém ferro em sua composição. A sua

concentração sérica apresenta uma boa correlação com a quantidade de ferro nas reservas.¹⁹

As etapas intermediárias após a entrada do ferro no eritrócito imaturo, ao contrário das etapas iniciais, não são bem conhecidas. No indivíduo normal, cerca de 80 a 90% do ferro que entra na célula acaba sendo captado pelas mitocôndrias e incorporado ao heme. A maior parte do restante é depositada como ferritina.¹⁹

O papel mais importante da ferritina é o armazenamento temporário do ferro desnecessário e a sua posterior excreção. Contudo, é possível que a ferritina se torne disponível para a síntese da hemoglobina.¹⁹

“O ferro é processado na mitocôndria, passando do estado férrico para o estado ferroso. Esse processamento provavelmente começa com a ligação passiva de um composto férrico intracelular a um sítio inespecífico de baixa afinidade na membrana mitocondrial externa. A seguir, o ferro dissocia-se de seu transportador e liga-se passivamente a um sítio específico de alta afinidade na membrana interna. A natureza química da ligação pode ser tal que diminua o potencial de redução do ferro iônico, podendo então ser reduzido à forma ferrosa por um componente do sistema de transporte de elétrons, talvez o citocromo c ou citocromo oxidase. Esta etapa dependente de energia estimula a respiração mitocondrial. O íon ferroso assim formado atravessa a membrana interna numa permuta com íons hidrogênio. Ela liga-se a ligantes de alto peso molecular na matriz mitocondrial, da qual é liberada apenas quando o heme é sintetizado”.¹⁹

“Os dois compostos de armazenamento de ferro são a ferritina e a hemossiderina. A estrutura da molécula de ferritina foi quase completamente determinada. A ferritina livre de ferro (apoferritina) é uma esfera com um diâmetro de 13nm. Possui uma cavidade central oca, de 6nm de diâmetro, que se comunica com a superfície através de seis canais, através dos quais o ferro e outras moléculas pequenas podem entrar e sair. O arcabouço da proteína é

contruída com 24 subunidades de polipeptídios de dois tipos imunologicamente distintos, H (pesado) e L (leve). Os pesos moleculares das subunidades H e L são cerca de 21000 e 19000, respectivamente. As seqüências completas de aminoácidos das duas proteínas, bem como as seqüências codificadas nos clones de cDNA foram publicadas. Essas seqüências demonstram uma homologia considerável entre as duas cadeias, sugerindo que tenham derivado de uma proteína ancestral comum, a partir da qual divergiram há cerca de 200 milhões de anos”.¹⁹

A molécula de apoferritina livre de ferro, completamente montada, possui um peso molecular próximo de 440000. O ferro é depositado no núcleo central da molécula de apoferritina, assim o núcleo de ferro encontra-se parcialmente dividido em quatro “lóbulos” por indentações protéicas. Quando adicionado à molécula, o ferro é depositado no núcleo central. Teoricamente, uma única molécula de ferritina poderia reter cerca de 4300 átomos de ferro. A molécula inteira teria, então, um peso molecular de cerca de 800000. Uma ferritina completamente saturada, entretanto, é rara; mais freqüentemente, são encontradas moléculas com 2000 ou menos átomos de ferro. O ferro é um polímero trivalente de hidróxido férrico e fosfato.¹⁹

O local preferencial de síntese da ferritina são os polirribossomos livres, apesar de uma pequena quantidade ser formada no retículo endoplasmático rugoso. Sendo este último a fonte da ferritina encontrada no plasma. A apoferritina é provavelmente formada antes e o ferro é adicionado depois. A entrada do ferro à molécula de apoferritina, se dá na forma de íon ferroso através de um dos seis canais penetrantes. Quando ele chega ao núcleo, é oxidado à forma férrica pelo oxigênio molecular, com a apoferritina catalisando o processo oxidativo. O ferro é depositado irregularmente e em quantidades variáveis, formando microcristais.¹⁹

Aparentemente, a ferritina representa uma forma mais disponível que a hemossiderina. O ferro recém-depositado ou recém-mobilizado entra ou sai do compartimento da ferritina. O compartimento de hemossiderina sofre alterações apenas depois de um armazenamento prolongado ou uma mobilização continuada.²⁰

ANEMIA FERROPRIVA

Sob circunstâncias normais, os níveis de ferro plasmático não são taxas limitantes na eritropoese e a transferrina é capaz de fornecer todo o ferro necessário para taxas de produção normal ou acelerada. Contudo, quando a transferrina tem uma saturação de ferro inferior a 16%, a taxa de produção cai e são produzidas células hipocrômicas, microcíticas. Esse estado é conhecido como eritropoese deficiente em ferro. Com raras exceções, as anemias resultantes dos defeitos em uma via do ferro são caracterizadas por eritropoese deficiente em ferro. Elas diferem uma da outra no mecanismo pelo qual o nível de ferro plasmático é reduzido^{20,23}

Na anemia ferropriva os locais de reserva nos macrófagos estão depletados de ferro e, portanto, não podem fornecê-lo para o plasma. Conseqüentemente, a concentração de ferro plasmático cai a níveis que limitam a eritropoese. Na anemia de doença crônica, o nível de ferro dos macrófagos é normal ou está aumentado, mas o fluxo ao plasma parece estar parcialmente bloqueado. Assim, o ferro acumula-se no macrófago, enquanto o nível plasmático cai e a medula está privada de suprimentos adequados²⁰

Geralmente, não é difícil distinguir a anemia ferropriva típica, bem desenvolvida, da anemia da doença crônica. A anemia, hipocromia e microcitose são tipicamente mais pronunciadas na deficiência de ferro, do que o grau de

anisocitose e poiquilocitose. Contudo, quando a deficiência de ferro é precoce e leve, os achados morfológicos nas duas condições podem ser similares²⁰

“Na deficiência de ferro, uma anemia normocítica, normocrômica, com anisocitose, precede o desenvolvimento de anisocromia, hipocromia e microcitose. As alterações morfológicas não costumam ser evidentes até a queda da hemoglobina abaixo de 10-11 g/dL, quando aparece, então, o aspecto característico. A poiquilocitose inclui eliptócitos muito estreitos. Eritrócitos em alvo podem estar presentes, mas não são usualmente numerosos”.⁵

A deficiência de ferro geralmente é o resultado final de um longo período de balanço negativo de ferro. Quando o nível de ferro corporal total começa a cair, segue-se uma seqüência característica de eventos. Primeiro, as reservas de ferro nos hepatócitos e nos macrófagos do fígado, baço e medula óssea são esgotadas. Uma vez esgotadas as reservas, o conteúdo de ferro plasmático diminui e o fornecimento de ferro à medula torna-se inadequado para a regeneração normal de hemoglobina. Depois a quantidade de protoporfirina livre dos eritrócitos aumenta, tem início a produção de eritrócitos microcíticos e o nível de hemoglobina do sangue diminui, atingindo eventualmente níveis anormais. Esta progressão serve como base para a definição de três estágios reconhecidos. A deficiência de ferro pré-latente ou a depleção de ferro refere-se à redução nas reservas de ferro sem níveis reduzidos de ferro sérico. A detecção de tal condição depende da capacidade de avaliar as reservas de ferro através de técnicas de biopsia ou da mensuração de ferritina sérica.^{12,20,30.}

A deficiência latente de ferro existe quando as reservas de ferro estão esgotadas, mas o nível de hemoglobina do sangue permanece mais alto do que o limite inferior do normal. Nesse estágio, geralmente são detectadas certas anormalidades bioquímicas no metabolismo do ferro, principalmente saturação de transferrina reduzida. Um aumento na quantidade de protoporfirina livre dos eritrócitos é aparente nos estágios mediano e último da deficiência latente.

Outras observações incluem excreção de ferro urinário subnormal após injeção de deferoxamina, níveis reduzidos de citocromo oxidase dos tecidos e capacidade total de ligação do ferro (TIBC) aumentada. O volume corpuscular médio (VCM) geralmente permanece dentro dos limites normais, mas pode-se detectar uns poucos micrócitos no esfregaço sangüíneo.²⁰

Finalmente, quando a concentração de hemoglobina do sangue cai abaixo do limite inferior do normal, desenvolve-se a anemia ferropriva. Outras enzimas que contêm ferro, tal como os citocromos, também atingem níveis normais durante este período. As manifestações epiteliais da deficiência de ferro geralmente representam uma fase muito tardia da privação do ferro.²⁰

A etiologia da anemia pode necessitar de estudos mais especializados. A classificação de uma anemia pode realizar-se (“screening”) com uma história clínica e alguns exames adequados.^{1,10}

Os estudos iniciais aconselháveis, antes de solicitar outros testes deveriam ser: hemograma completo (com índices eritrocitários obtidos em sistemas automatizados), contagem de reticulócitos, contagem de plaquetas, ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro e saturação de transferrina e algumas determinações bioquímicas (por exemplo, uréia).¹

Os dados primários: número de hemácias, valor do hematócrito e concentração de hemoglobina, indicarão a presença ou ausência de anemia. Os índices eritrocitários permitem não só uma primeira classificação da anemia, mas também uma avaliação da evolução da mesma.¹

Os exames laboratoriais geralmente indicados no diagnóstico da Anemia Ferropriva são:

- Reticulócitos: valores superiores a 1,5% indicam alta atividade eritropoética e sugere uma rápida destruição das hemácias, se não se está em fase de tratamento de uma anemia ou no caso de uma hemorragia. Valores inferiores a 0,5% permitem descartar uma anemia hemolítica. Valores inferiores a 0,1%

podem significar aplasia ou invasão medular (especialmente com baixo número de plaquetas e/ou leucócitos) ou déficit de fatores de maturação (Vit. B₁₂ ou folato). Esses valores de referência se referem ao método manual.¹

- Ferro, capacidade total de fixação do ferro (TIBC) e o índice de saturação de transferrina são dados essenciais para o diagnóstico da anemia ferropênica. Valores baixos de ferro total com valores elevados da TIBC e em consequência valores diminuídos de saturação de transferrina significam deficiência de ferro, entretanto valores normais a descartam. De todo modo também na anemia da doença crônica podem haver valores baixos de ferro e TIBC. O ferro representa uma elevada variabilidade biológica e ritmo circadiano, portanto se aconselha fazer as determinações pela manhã e em ausência de febre e enfermidades infecciosas. Alguns medicamentos e substâncias hepatolesivas podem produzir elevações esporádicas do ferro sérico. Os valores não concordantes com a clínica devem ser comprovados através de sua abstenção.¹

- Apesar da coloração para ferro na medula óssea ser o teste padrão ouro, para a detecção da depleção de ferro, na prática clínica a ferritina é um parâmetro amplamente utilizado para quantificar as reservas de ferro, uma vez que, o exame da medula é agressivo para o paciente. Fármacos hepatolesivos podem aumentar o nível de ferritina no soro, além de enfermidades infecciosas, uma vez, que se trata de uma proteína de fase aguda.^{1,23,30,33}

- Bioquímica de rotina: níveis de uréia superiores a 100 mg/dL podem sugerir uma diminuição tóxica da eritropoese. Valores muito elevados de LDH (lactatodesidrogenase) são produzidos nas anemias hemolíticas e nas deficiências nutricionais (vit. B₁₂, folato). Valores muito elevados de proteínas totais sugerem a possibilidade de mieloma. Valores elevados de bilirrubina não conjugada são compatíveis com hemólise.¹

O estudo das magnitudes biológicas citadas anteriormente permite uma primeira classificação das anemias. O estudo posterior da causa desencadeante indicará o caminho do tratamento e a possível recuperação definitiva.¹

A anemia ferropriva, como já descrito anteriormanete, é uma anemia microcítica e hipocrômica na maior parte dos casos. O grau de alteração dos índices hematimétricos (VCM, HCM e CHCM) é relacionado, em parte, com a duração e a gravidade da anemia. Na deficiência de ferro de curta duração, os índices podem estar normais. A hematoscopia pode revelar anisocitose e um certo grau de poiquilocitose.¹

O número de leucócitos é geralmente normal, mas em casos extremos pode ser encontrada neutropenia. O número de plaquetas está geralmente aumentado.¹

A anemia ferropriva é a causa mais comum de anemia. Acredita-se que 500 milhões de pessoas no mundo apresentam esta patologia, o que corresponde a 30% da população mundial. As maiores taxas de prevalência de deficiência de ferro são encontradas em indivíduos que sofrem de sangramento crônico e/ou que apresentam baixo conteúdo de ferro na dieta.^{2,3,11,14,25}

PARÂMETROS HEMATIMÉTRICOS

O sistema eritróide é definido por três valores primários: o volume globular ou hematócrito, a concentração de hemoglobina (Hb) e a concentração de hemácias por unidade de volume. O hematócrito é a proporção do volume sangüíneo ocupada pelos eritrócitos (expresso como mL/dL ou como L/L). A concentração de hemoglobina é uma medida da quantidade dessa proteína por unidade de volume de sangue; os valores são expressos como g/dL. A contagem de hemácias é o número de células por unidade de volume; as contagens são

expressas como células $\times 10^{12}/L$. Em termos fisiológicos, a concentração de hemoglobina é provavelmente a medida preferida do estado do sistema eritróide; ela fornece uma avaliação direta da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue. Esses valores podem ser obtidos tanto por técnicas manuais como por automatização.³¹

Além dessas medições primárias, três índices descrevem as características da hemácia média: o volume corpuscular médio (VCM), a hemoglobina corpuscular média (HCM) e a concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM). O VCM é o volume médio dos eritrócitos, HCM é quantidade média de hemoglobina contida em cada célula e CHCM é a concentração de hemoglobina na hemácia “média”. Esses valores não excluem o exame microscópico da lâmina, uma vez que representam uma média.^{3,30,33}

O volume médio dos glóbulos vermelhos é calculado dividindo-se o hematócrito pela contagem de hemácias. O resultado é expresso em femtolitros (fL).³¹

A quantidade de hemoglobina corpuscular média é dada pela razão entre a hemoglobina (g/L) e a contagem de hemácias ($\times 10^{12}/L$). Os resultados são dados em picogramas.³¹

A concentração de hemoglobina corpuscular média é dada pela razão entre a hemoglobina (g/dL) e o hematócrito (L/L). O resultado é expresso em gramas de hemoglobina por decilitro de glóbulos (g/dL).³¹

Como já citado anteriormente, a carência de ferro ocorre no organismo de forma gradual e progressiva, considerando-se três estágios até que a anemia se manifeste. O primeiro estágio, depleção de ferro, afeta os depósitos e representa um período de maior vulnerabilidade em relação ao balanço marginal de ferro, podendo progredir até uma deficiência mais grave, com conseqüências funcionais. O segundo estágio, deficiência de ferro, é referido como uma eritropoese ferro-deficiente e caracteriza-se por alterações bioquímicas que

refletem a insuficiência de ferro para a produção normal de hemoglobina e outros compostos férricos, ainda que a concentração de hemoglobina não esteja reduzida. O terceiro e último estágio, anemia ferropriva, caracteriza-se pela diminuição dos níveis de hemoglobina, com prejuízos funcionais ao organismo, tanto mais graves quanto maior for essa redução.²⁸

A ferritina sérica (FS) utilizada como único parâmetro na avaliação do estado nutricional de ferro de uma população não constitui um bom indicador, pois não fornece informação a respeito da prevalência da anemia. Também apresenta limitações na infância ou gestação, quando os valores médios observados são geralmente próximos àqueles considerados deficientes. Baseando-se somente na concentração de FS, não existe consenso sobre o ponto de corte para caracterizar o indivíduo com depleção de ferro. Alguns estudos têm adotado valores inferiores a 10, 12 ou 20 µg/L. Na gestação, tem-se freqüentemente admitido o ponto de corte de 10 µg/L para caracterizar a depleção de ferro. Cada µg/L de FS representa cerca de 8 a 10 mg de ferro armazenado.²⁸

Quando as reservas de ferro estão exauridas, qualquer declínio adicional de ferro corporal é acompanhado por uma redução na concentração do ferro sérico (FeS < 13 mmol/L). Esse é portanto um parâmetro bastante utilizado, apesar de ser muito instável. A concentração de FeS está alterada na presença de processos infecciosos, podendo diminuir em poucas horas após o desencadeamento de uma infecção.²⁸

UTILIZAÇÃO DOS ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS NO DIAGNÓSTICO DAS ANEMIAS

Apesar da microcitose e hipocromia constituírem as alterações típicas na Anemia Ferropriva, as mesmas apresentam manifestações relativamente

tardias. Ela é evidenciada à análise visual do esfregaço sangüíneo corado ou por contagem automatizada mostrando diminuição do VCM e CHCM.³³

O estágio final da carência de ferro está associado a um significativo decréscimo na concentração de hemoglobina. Esse é, portanto, o parâmetro universalmente utilizado para definir anemia. Porém, não possui boa especificidade e sensibilidade para avaliar o estado nutricional de ferro, uma vez que pode se encontrar alterado 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. Além disso, a concentração de hemoglobina é limitada por sua ampla variabilidade entre indivíduos, variando com o sexo, faixa etária e raça. Em crianças, a concentração de hemoglobina modifica-se com o progredir da idade, exibindo diferenças significativas no padrão das mudanças entre os sexos.

Tem-se observado que o hematócrito fornece informações similares à concentração de hemoglobina, podendo ser utilizado conjuntamente no diagnóstico de anemia.²⁸

Os critérios indicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para diagnosticar anemia baseiam-se na concentração de hemoglobina, considerando-se anêmicos homens, mulheres em idade fértil e gestantes com valores inferiores a 13 g/dL, 12 g/dL e 11 g/dL, respectivamente.²⁸

Quando a Anemia Ferropriva está instalada, os índices hematimétricos podem estar reduzidos, tendo o VCM mais utilidade na prática.³¹

A CHCM é uma medida menos útil, porque freqüentemente é normal quando os valores de HCM e VCM estão reduzidos e apenas raramente reduzidos quando os outros dois índices estão normais. Um valor reduzido de CHCM é observado com mais freqüência em associação com deficiência de ferro e raramente em pacientes com outros distúrbios. Esse índice tende a ser o

último a cair no desenvolvimento da Anemia Ferropriva; portanto, os valores reduzidos são indicativos de estágios relativamente avançados da doença.³¹

Pelos critérios tradicionais, um aumento na área de palidez central dos eritrócitos no esfregaço sangüíneo é indicativo de hipocromia. Quando a alteração é pronunciada, pode estar aparente pouco mais que um pálido anel de cor na periferia. Não está claro se esse achado morfológico realmente indica uma redução na concentração de hemoglobina ou simplesmente uma célula mais fina que contém menos hemoglobina total.³¹

A análise automatizada do sangue tornou os índices eritrocitários mais precisos, reproduzíveis e rapidamente disponíveis, tendo diminuído as causas de erro inerentes às contagens manuais. Mesmo com morfologistas experientes, a reprodutibilidade na interpretação do esfregaço é insatisfatória. Contudo a análise microscópica do sangue periférico ainda continua sendo necessária, apesar das suas limitações. A informação mais útil extraída pelo exame de esfregaço sangüíneo é a detecção de populações de células microcíticas ou hipocrômicas muito pequenas para afetar esses índices. Por exemplo, à medida que a deficiência de ferro se desenvolve, começa a produção de células microcíticas. Entretanto, pode-se passar um mês ou mais antes que o número dessas células seja suficiente para afetar o VCM. Nesse meio tempo, as células anormais devem ser detectáveis no esfregaço sangüíneo.³¹

A heterogeneidade dos tamanhos celulares dos glóbulos vermelhos conhecida como anisocitose no esfregaço periférico pode ser medida como um coeficiente de variação denominado RDW. As amostras com um valor de RDW baixo ou normal têm geralmente uma população homogênea e um histograma de distribuição por tamanho de caráter gaussiano, diferente daquelas que possuem um RDW alto, que têm populações celulares heterogênea diretamente relacionadas com o grau de anisocitose observada no sangue periférico.⁴

Com a introdução dos contadores de células eletrônicos, tornou-se possível a rápida construção das curvas de distribuição de hemácias. A inspeção de tais curvas torna possível a avaliação do tamanho médio da célula, variação do tamanho da célula (anisocitose) e a existência de populações bimodais de células. A anisocitose pode ser quantificada.³¹

Embora o uso de tais curvas permita a exibição de duas populações de células, a maioria das anemias microcíticas tem populações unimodais de células e a inspeção das curvas produz quantidades mínimas de informações além das fornecidas pelos índices. Por outro lado, a quantificação de anisocitose, fornecida pelo RDW, tem-se mostrado valiosa; é um achado precoce e pronunciado da deficiência de ferro, mas não da talassemia heterozigota. Na deficiência do ferro, o valor do RDW pode tornar-se anormal, mesmo antes do VCM cair abaixo dos limites inferiores do normal.³¹

É importante esclarecer que o RDW sozinho não fornece informação suficiente para o diagnóstico das anemias e que devem ser usados outros estudos complementares, com os outros índices e a observação microscópica do esfregaço sangüíneo.⁴

OBJETIVO

O presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil dos índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM e RDW), em indivíduos com ferritina sérica diminuída, ferritina e ferro sérico diminuídos e em pacientes com anemia ferropriva.

MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.Casuística

Um total de 257 indivíduos, todos do sexo feminino, com idade variando entre 1 e 79 anos, atendidos no Laboratório Clementino Fraga, em Fortaleza-Ceará, no período de julho de 2001 a fevereiro de 2002 foram analisados e submetidos a critérios para o devido estudo.

Os mesmos foram divididos em 3 grupos obedecendo aos seguintes critérios:

O 1º grupo: indivíduos apresentando ferritina sérica inferior aos valores de referência (n = 93); 2º grupo: indivíduos com ferritina e ferro sérico inferiores aos valores de normalidade (n=28) e o 3º grupo: pacientes portadores de anemia ferropriva (n=136)

3.2.Métodos

Foram analisados os índices hematimétricos e a concentração da hemoglobina que foram obtidos por metodologia automatizada utilizando-se aparelho de marca COULTER modelo STKS.

Os valores de referência desses índices são: VCM 76-100 fL; HCM 25,5-34 pg; CHCM 32-36 g/dL e RDW12-16%.

O ferro sérico foi obtido por método colorimétrico com valores de referência entre 49 e 160 µg/dL para o sexo feminino. A ferritina sérica foi obtida por imunoenálise enzimática (ELISA, Behring-ger M.) com valores de normalidade de 11 a 307 ng/mL para o sexo feminino.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste de correlação de Pearson.

RESULTADOS

TABELA 01: MÉDIAS DA IDADE, VCM, HCM, CHCM, RDW E FERRITINA SÉRICA NO GRUPO 1.

IDADE (ANOS)	VCM (fL)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)	RDW (%)	FERRITINA (ng/mL)
33,4	87,1	28,9	33,1	14,1	6,5

A Tabela 1 mostra os valores médios para: idade, VCM, HCM, CHCM, RDW e ferritina sérica no grupo 1.

TABELA 02: MÉDIAS DA IDADE, VCM, HCM, CHCM, RDW E FERRO SÉRICO NO GRUPO 2

IDADE (ANOS)	VCM (fL)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)	RDW (%)	FERRO (μ g/dL)
24,4	81,5	26,8	32,9	14,8	34,5

A Tabela 2 mostra os valores médios para: idade, VCM, HCM, CHCM, RDW e ferro sérico no grupo 2.

TABELA 03: MÉDIAS DA IDADE, VCM, HCM, CHCM, RDW E HEMOGLOBINA NO GRUPO 3

IDADE (ANOS)	VCM (fL)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)	RDW (%)	HEMOGLOBINA (g/dL)
38,2	72,9	22,9	31,4	17,5	9,8

A Tabela 3 mostra os valores médios para: idade, VCM, HCM, CHCM, RDW e hemoglobina no grupo 3.

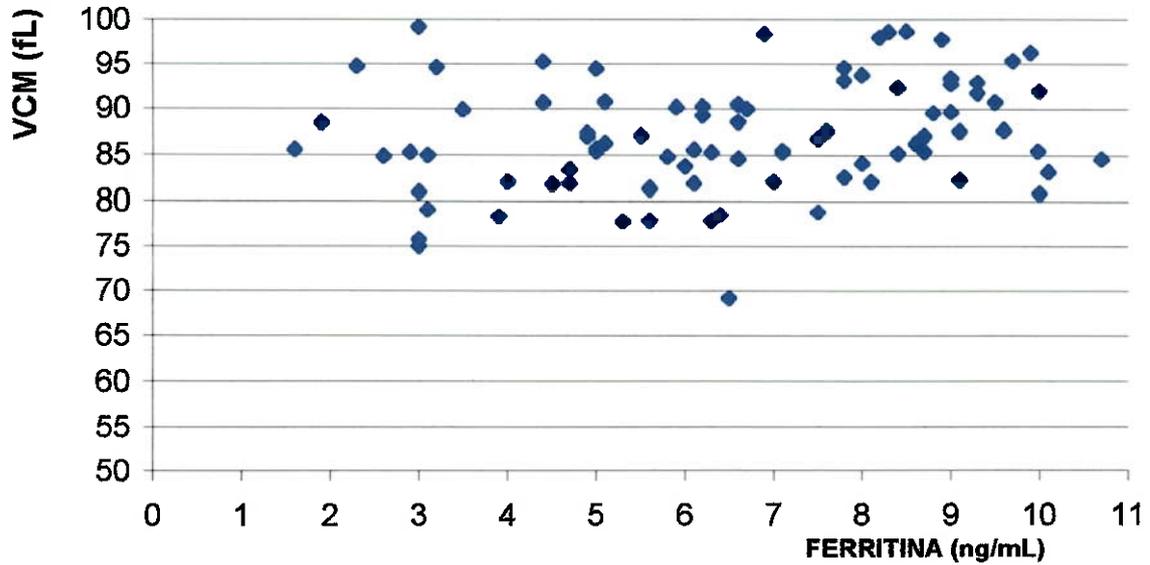


FIGURA 1: DISPERSÃO DOS VALORES DE FERRITINA SÉRICA EM RELAÇÃO AO VCM NO GRUPO 1 (n=93).

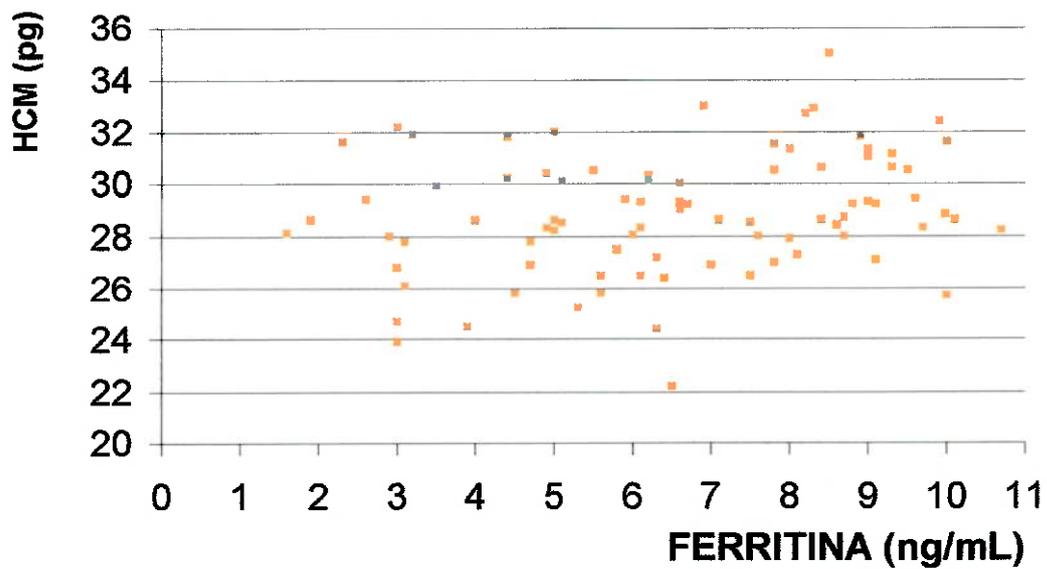


FIGURA 2: DISPERSÃO DOS VALORES DE FERRITINA SÉRICA EM RELAÇÃO AO HCM NO GRUPO 1 (n=93)

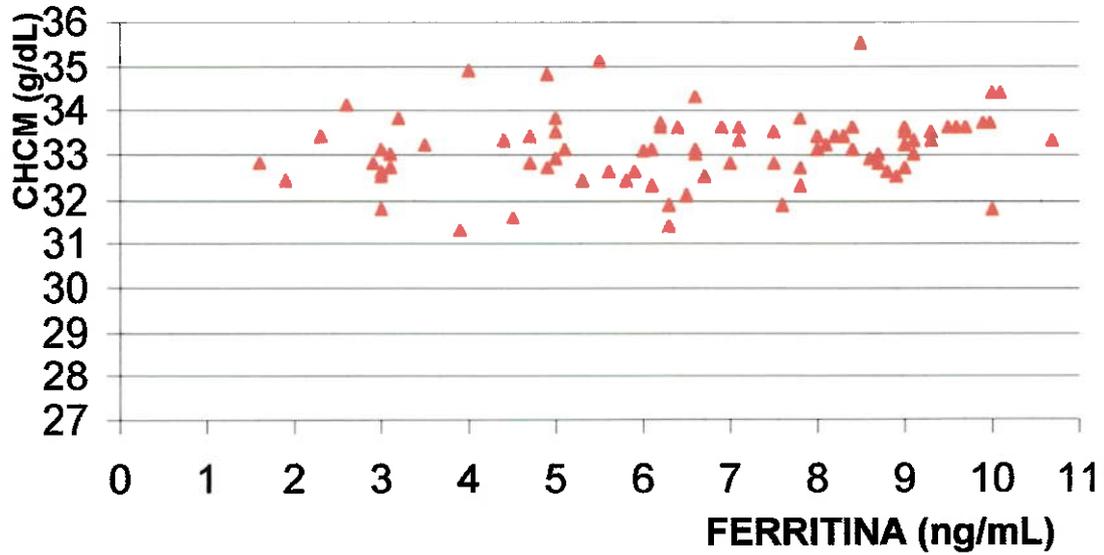


FIGURA 3: DISPERSÃO DOS VALORES DE FERRITINA SÉRICA EM RELAÇÃO AO CHCM NO GRUPO 1 (n=93).

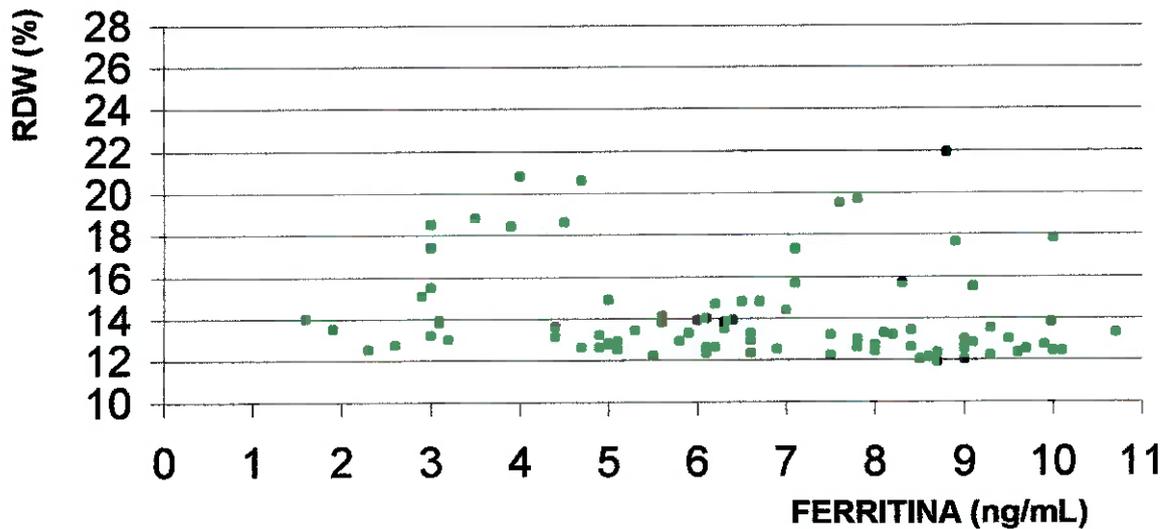


FIGURA 4: DISPERSÃO DOS VALORES DE FERRITINA EM RELAÇÃO AO CHCM, NO GRUPO 1 (n=93)

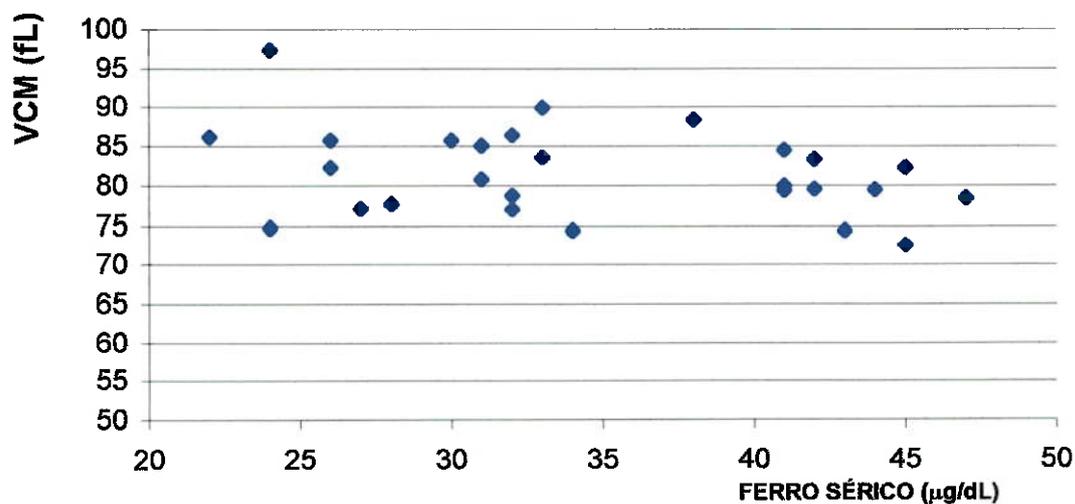


FIGURA 5: DISPERSÃO ENTRE FERRO SÉRICO E VCM NO GRUPO 2 (n=28)

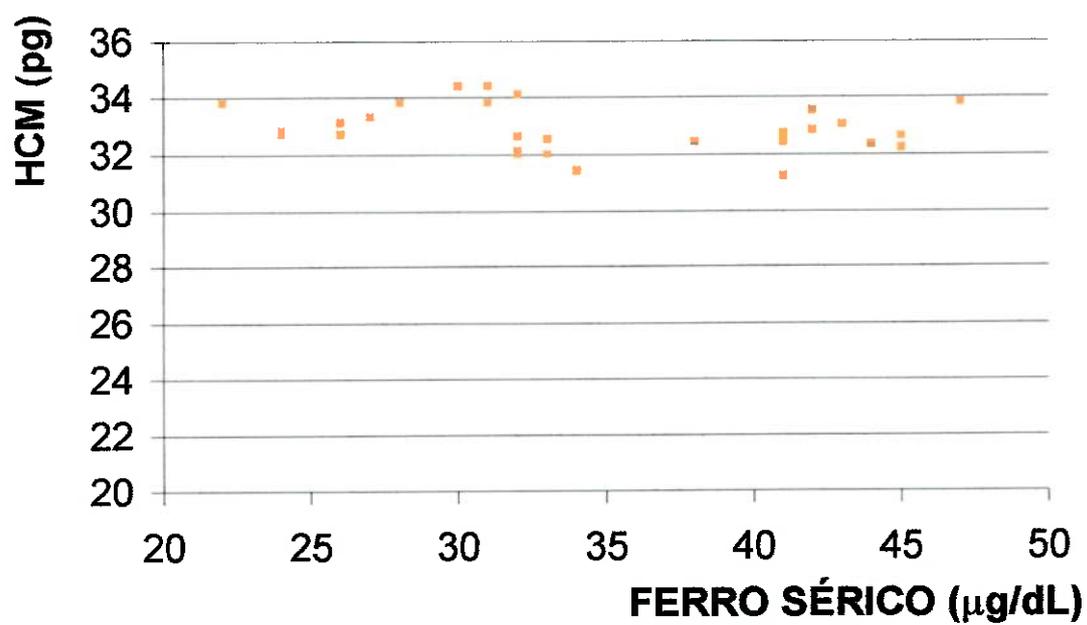


FIGURA 6: DISPERSÃO ENTRE FERRO SÉRICO E HCM NO GRUPO 2 (n=28)

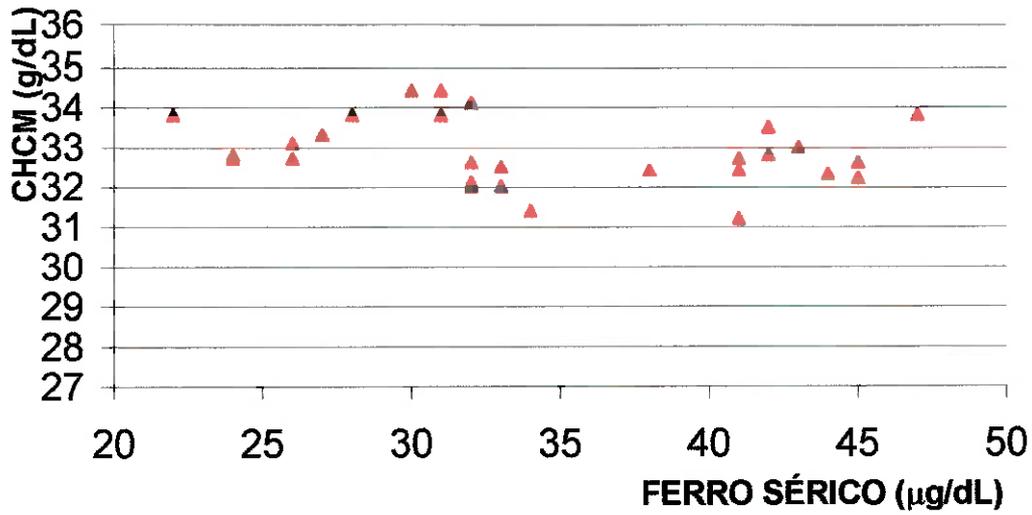


FIGURA 7: DISPERSÃO ENTRE FERRO SÉRICO E CHCM NO GRUPO 2 (n=28)

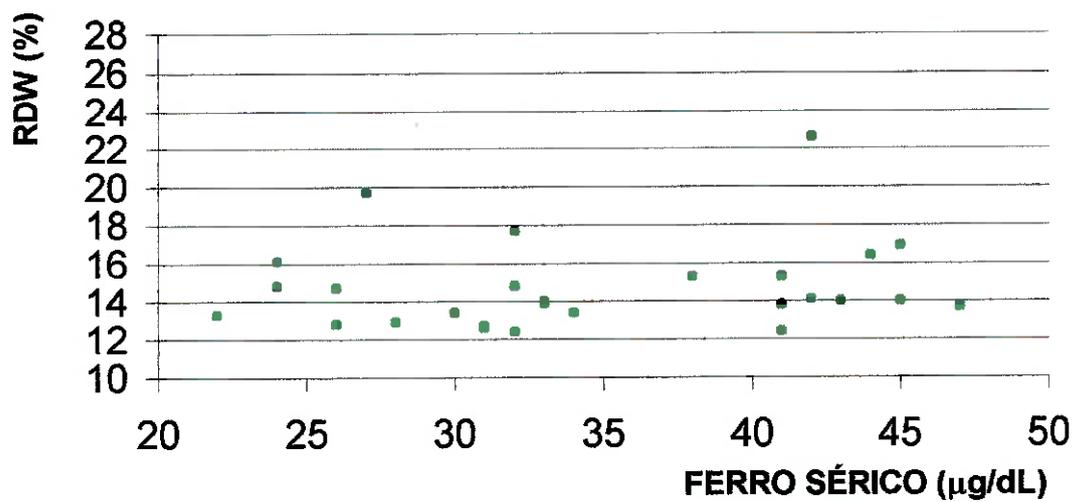


FIGURA 8: DISPERSÃO ENTRE FERRO SÉRICO E RDW NO GRUPO 2 (n=28)

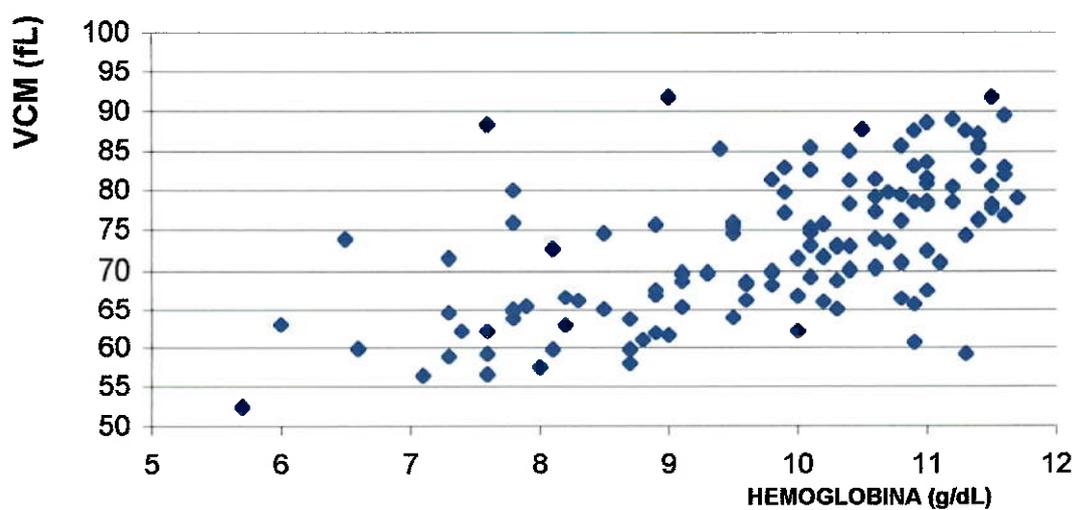


FIGURA 9: DISPERSÃO ENTRE HEMOGLOBINA E VCM NO GRUPO 3 (n=136)

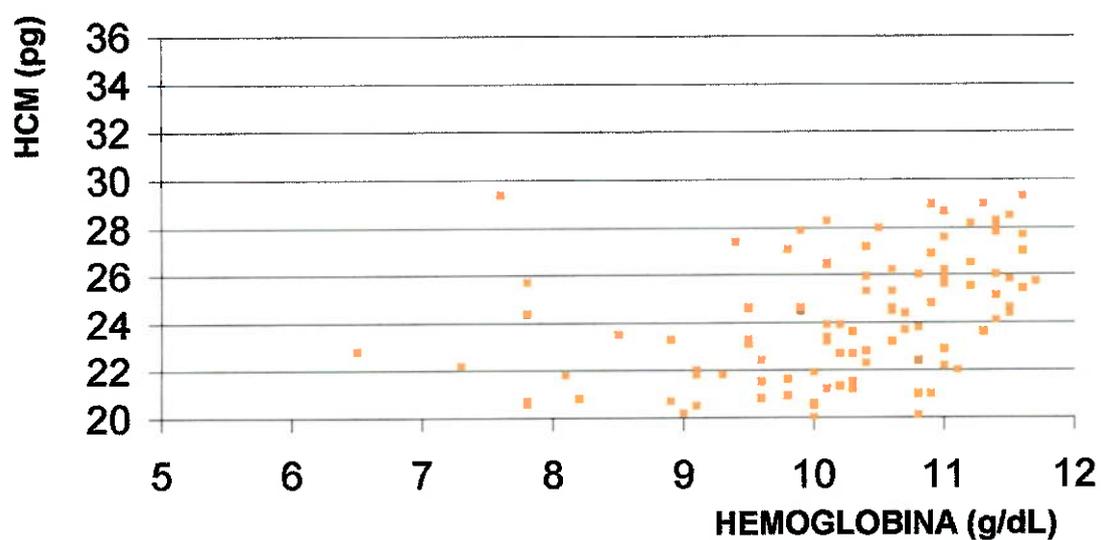


FIGURA 10: DISPERSÃO ENTRE HEMOGLOBINA E HCM NO GRUPO 3 (n=136)

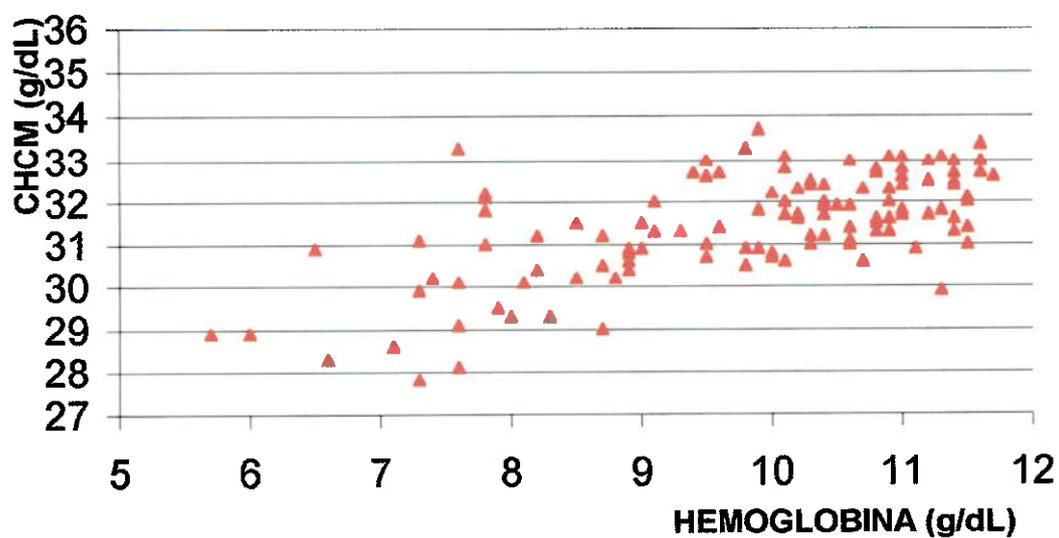


FIGURA 11: DISPERSÃO ENTRE HEMOGLOBINA E CHCM NO GRUPO 3 (n=136)

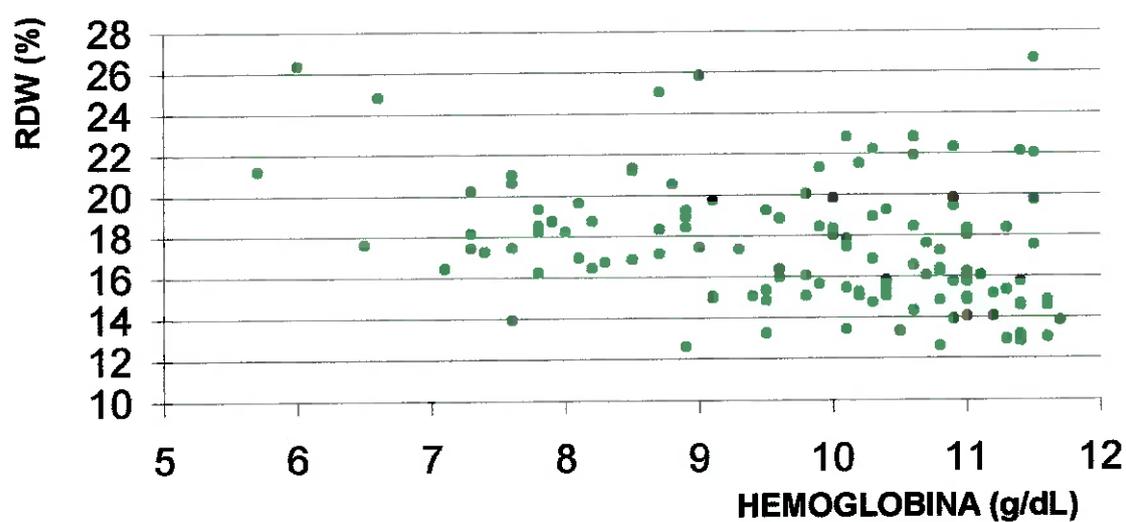


FIGURA 12: DISPERSÃO ENTRE HEMOGLOBINA E RDW NO GRUPO 3 (n=136)

No primeiro grupo, ao se realizar o teste de correlação de Pearson, ao nível de 5%, verificou-se que não há significância estatística entre a ferritina e os índices hematimétricos na população estudada (1º grupo). O mesmo ocorrendo em relação ao ferro sérico e os índices (2º grupo). Já, quando se aplicou o mesmo teste no terceiro grupo, observou-se significância estatística entre a hemoglobina e todos os índices hematimétricos na população estudada

DISCUSSÃO

Anemia nutricional é definida pela Organização Mundial de Saúde como um estado em que a concentração de hemoglobina no sangue é baixa, em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem dessa carência. Quando este quadro ocorre devido a deficiência de ferro é denominada anemia ferropriva. Estima-se que 90% de todos os tipos de anemia no mundo, sejam devido à deficiência de ferro.³

Como mencionado anteriormente, a carência de ferro no organismo ocorre em três estágios: depleção de ferro, deficiência de ferro e anemia ferropriva.²⁸

No primeiro estágio, encontramos valores baixos de ferritina sérica, indicando que as reservas de ferro estão depletadas. Nesse caso, os índices hematimétricos encontram-se dentro dos valores normais, com exceção do RDW que pode estar alterado precocemente.²⁸

Vários estudos têm demonstrado o valor da ferritina sérica para prever a deficiência de ferro e sua correlação com os estoques de ferro na medula. A determinação de ferritina sérica tem um importante significado da medida dos estoques corporais de ferro. Traços de ferritina normalmente presente no soro são detectados por técnicas de radioimunoensaio ou de imunoensaio enzimático. A quantidade de ferritina normalmente não é mais que uma pequena fração do total de ferro no soro, mas geralmente mantém uma concentração estável que é proporcional aos estoques de ferro no soro. A ferritina sérica, em contraste com outras medidas do *status* de ferro tais como hemoglobina, ferro sérico e capacidade total de ligação do ferro, pode distinguir diferenças nos estoques de ferro dentro da variação fisiológica. A informação

dada pela ferritina sérica é similar a obtida pelo aspirado de medula óssea com coloração para ferro. Em contraste a percentagem de saturação de ferro e concentração de protoporfirina eritrocitária, concentrações de ferritina se tornam anormais antes da exaustão dos estoques de ferro e antes do estabelecimento da anemia. Ferritina sérica também provém um significado médico no estabelecimento de novos programas de suplementação de ferro, uma vez que reflete vários graus de deficiência de ferro.¹⁵ (Xavier, 2002).

Estudo realizado sobre os níveis de ferritina sérica na anemia da artrite reumatóide, mostrou que estoque reduzido de ferro na medula óssea é comum nesses pacientes, e que a concentração de ferritina sérica pode dar uma indicação útil de estoques reduzidos de ferro nessas condições.³²

Estudo sobre o valor da ferritina como um indicador precoce de deficiência de ferro, mostrou que todos os 19 pacientes com ferritina sérica baixa tinham deficiência de ferro, como mostrado pelo exame da medula óssea, enquanto que 6 pacientes tinham pouco ou nenhum ferro na medula, tinham ferritina sérica dentro de valores normais. Uma baixa concentração de ferritina sérica invariavelmente indica deficiência de ferro e tem uma melhor correlação que ferro sérico baixo. A ferritina sérica deveria ser incluída na investigação inicial da deficiência precoce de ferro.³¹

No segundo estágio, quando as reservas de ferro estão exauridas, qualquer declínio adicional de ferro corporal é acompanhado por uma redução na concentração de ferro sérico. Esse é portanto um parâmetro bastante utilizado, apesar de ser muito instável. Nesse estágio, os índices hematimétricos se comportam de forma semelhante ao primeiro estágio.²⁸

No terceiro estágio, há um significativo decréscimo na concentração de hemoglobina. Assim, a hipocromia e a microcitose são suficientes para provocar a alteração nos valores de todos os índices hematimétricos.²⁸

Vários trabalhos têm demonstrado a importância da avaliação dos índices hematimétricos na evolução da anemia ferropriva. Recentes estudos têm demonstrado a importância do uso do RDW como valor preditivo no desenvolvimento da mesma, com isso contribuindo na sua prevenção e na redução dos custos com tratamento desses pacientes.

Os novos recursos de laboratório clínico, em particular o hemograma eletrônico – que permitem uma maior precisão e novos parâmetros de utilidade clínica – e os avanços em química e imunologia, permitem ao médico estabelecer o diagnóstico de deficiência de ferro desde as primeiras etapas.⁸

A presença de novos parâmetros que podem nos indicar a heterogeneidade da população eritrocitária, como o RDW e os histogramas de distribuição são úteis para confirmar o grau de anisocitose e como diagnóstico diferencial de diferentes anemias. Tem-se demonstrado sua utilidade como critério discriminatório, e que se encontra aumentado precocemente na ausência de anemias, e além disso, pode orientar para o estudo das anemias microcíticas hipocrômicas como a β -talassemia menor e anemia ferropênica.⁴

O VCM constitui um critério fundamental para classificar morfológicamente uma anemia e deduzir seu mecanismo fisiopatológico; contudo existem casos onde o VCM, por sua definição intrínseca de ser uma média, é normal e ao se examinar o esfregaço sanguíneo se observa um grau de anisocitose que se vê refletida nos histogramas de distribuição celular que apresentam curvas bimodais com populações mistas, como no caso de terapias de reposição de agentes hematínicos (ferro, Vit. B12, ácido fólico), transfusional, síndromes mielodisplásicas ou pacientes com deficiências nutricionais mistas e um aumento do RDW.⁴

Conclui-se que o RDW é um indicador mais sensível que o VCM em delinear a possível origem das anemias e seu mecanismo fisiopatológico,

devendo-se se utilizar ambos conjuntamente com as curvas de distribuição celular (histogramas) no diagnóstico precoce das mesmas.⁴

Em um estudo realizado com 150 crianças portadoras de deficiência de ferro, foi demonstrado que a diminuição da hemoglobina não é o primeiro indicador a se alterar, porque existem dois aspectos importantes: deficiência de ferro sem anemia (Anemia Latente) e anemia claramente evidente (Anemia Microcítica Ferropriva). É necessário que existam limites entre estes dois aspectos — Latente e Microcítico — para adequar-se o tratamento e impedir o aparecimento da anemia evidente. A importância da interpretação adequada de exames como: RDW, histogramas, VCM, HCM e CHCM poderá facilitar o diagnóstico e as condutas preditivas.¹⁶

Outro estudo, sobre anemias microcíticas em crianças, obteve o mesmo resultado, uma vez que, medindo somente a hemoglobina, todas as crianças eram consideradas normais, e todas elas possuíam algum grau de deficiência de ferro.¹⁰

Estudo realizado sobre o valor do RDW no diagnóstico da anemia por deficiência de ferro mostrou que o RDW era sugestivo de deficiência de ferro em 100% dos casos. Mostrou ainda que, no diagnóstico de deficiência de ferro leve à moderada, o RDW teve uma sensibilidade maior que o esfregaço periférico. Morfologia das células vermelhas, hemoglobina, VCM e RDW tiveram uma melhora significativa depois da ferro-terapia.³⁴

Estudo sobre o significado de volume corpuscular médio e amplitude e distribuição das hemácias no diagnóstico da deficiência de ferro na gravidez mostrou que, o RDW estava significativamente aumentado e o VCM grandemente diminuído no grupo com anemia por deficiência de ferro. Portanto, deve-se recomendar o uso de RDW e VCM na classificação precoce da anemia na gravidez.²¹

O VCM e RDW, juntamente com um exame do sangue periférico, podem frequentemente distinguir anemia por deficiência de ferro de outras anemias microcíticas comuns, tal como talassemia menor. Um nível normal de ferro exclui anemia por deficiência de ferro e indica outras causas para anemia microcítica. Frequentemente, um nível baixo de ferro sérico e de capacidade total de ligação do ferro são devidos a doença crônica, e a medida de ferritina sérica ou uma coloração da medula óssea para hemossiderina será necessária para diagnosticar a deficiência de ferro.¹³

Analisando-se as figuras 1, 2, 3 e 4, que avalia o comportamento dos índices hematimétricos quando a ferritina encontra-se baixa, podemos observar que há alteração apenas no RDW, apesar dessa alteração não ser estatisticamente significativa.

Ao analisar-se as figuras 5, 6, 7 e 8, que avaliam o comportamento dos índices hematimétricos quando o ferro sérico encontra-se baixo, podemos observar que esses se comportam de forma semelhante ao grupo 1, onde somente a ferritina está baixa.

Quando se analisam as figuras 9, 10, 11 e 12, que avaliam o comportamento dos índices hematimétricos quando a hemoglobina está baixa, podemos observar que todos os índices se alteram de modo estatisticamente significativo.

Isso também pode ser observado, quando se analisam as tabelas com os valores médios da ferritina, ferro sérico, hemoglobina e índices hematimétricos.

Como exposto acima, esses resultados encontram-se de acordo com a literatura.

CONCLUSÕES

- Não houve alteração nos índices VCM, HCM e CHCM nos grupos 1 e 2, onde possuem em comum a depleção de ferro. O RDW encontrava-se discretamente aumentado.
- Em relação ao grupo 3, podemos concluir que houve uma alteração nos índices VCM, HCM, CHCM e RDW estatisticamente significativa.
- Enfim, podemos concluir que o RDW foi o índice mais sensível quando comparado com os demais, quando se analisam os três grupos em estudo.

SUMMARY

The anemia is all over the world the most common illness, and the iron deficient anemia is the most common type. In spite of that, not always your diagnosis is simple. In populations of low income, frequently, only the hemoglobin measurement is made, in other cases, just the analysis of the hematimetric indexes to diagnose the iron defcient anemia . In spite of those indexes they be altered in the iron deficent anemia , they can be normal in the deficiency of iron. The present study analyzed the blood count results, ferritin and serum iron , accomplished at the laboratory Clementino Fraga, Fortaleza, Ceará, in the period of July of 2001 to February of 2002. The objective of this study is to verifyif the hematimetric indexes have predictive value for the diagnosis of the early iron deficiency , or if those indexes only lose temper when there is installed anemia. It is still, to verify which gets altered firstly in the development of the iron deficient anemia of those indexes. 257 individuals of the feminine sex were studied, divided in three groups: low serum ferritin, ferritin and serum iron low and iron deficient anemia. In agreement with the results, it was possible to observe that in the groups 1 and 2, RDW got altered. While, in the group 3 all the indexes got altered in a significant way. Lately it has been described the importance of RDW as predictive value in the development of the anemia. It was possible to conclude that RDW get altered before the development of the anemia, while, when the anemia is already installed, all the indexes are altered in significant way

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A ANEMIA, disponível em:
www.laboratoriodomingo.com/labodata/producto.asp?Cat=1224
2. ANEMIA FERROPRIVA, disponível em:
www.ioh.medstudents.com.br/aferro.htm
3. ANEMIA FERROPRIVA NA PRIMEIRA INFÂNCIA. Disponível em:
www.pnut.epm.br/Download_Files/nutricao.pdf
4. ARTAZA, J. R. Índice de distribución de globulos rojos (RDW): su aplicacion en la caracterizacion de anemias microcíticas e hipocromicas. **Medicina**, vol. 59, n. 1, p. 17-22, 1999.
5. BAIN, J. V. **Células sangüíneas, um guia práctico**. Porto Alegre: Artes Médicas, 334 p., 1997.
6. BEARD, J. L. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. **J Nutr**, vol. 131, n. 2S-2, Fevereiro, 2001.
7. BRITTENHAM, G. M. *et al.* Clinical consequences of new insights in the pathophysiology of disorders of iron and heme metabolism. **Hematology**, vol. 45, n. 13, p. 39-50, 2000.
8. CAMPUZANO, G. Deficiencia de hierro. **Med lab**, vol. 6, n. 6, p. 299-309, 1996
9. COLEMAN, M. Hemoglobin and iron metabolism. IN: **Diagnostic Hematology**. W. B. Saunders Company, p. 91-100, 1995.
10. CONRAD, M. E. Iron deficiency anemia. Disponível em:
www.emedicine.com/med/topic.1188.htm
11. DONATO, H. *et al.* Anemia ferropénica. Normas de diagnóstico y tratamiento. **Arch. Argent. Pediatr**, vol. 99, n. 2, p. 162-167, 2001.

12. FAIRBANKS, V. F.; BEUTLER, E. Iron deficiency. IN: KIPPS, T. J. *et al. Hematology*, fifth edition, Mc-Graw-Hill, 1995. Cap. 46 p. 490-511.
13. FARLEY, P. C.; FOLAND, J. Iron deficiency anemia. How to diagnose and correct. *Postgrad Med*, vol. 87, n. 2, p. 89-93, 96-101. Fevereiro, 1990.
14. FERGUSON, E. L. Dietary iron intakes and biochemical iron status of 15-49 year old women in New Zealand: is there a cause of concern? *N Z Med J*, vol. 114, n. 1128, p.134-138, Março, 2001.
15. FORMAN, D. T.; PARKER, S. L. The measurement and interpretation of serum ferritin. *Ann Clin Lab Sci*, vol. 10, n. 4, p. 345-350. Julho-Agosto, 1980.
16. HINDCHLIFFE, R. Microcytic Red Cell Disorders in British Asian Children, *Bloodline Reviews*, vol. 1, n 2-R, 2001
17. JANDL, J. H. Blood. *Textbook of Hematology*, second edition. Little, Brown and Company, 1996.
18. KJELDSBERG, C. R. Princípios do Exame Hematológico. IN: LEE, R.G. *et al. Hematologia Clínica*. 1ª edição brasileira. São Paulo: Manoele Ltda, 1998, vol. I, Cap. 2 p. 7-36.
19. LEE, R. G. Fatores nutricionais na produção e função dos eritrócitos. IN: _____. *Hematologia Clínica*. 1ª edição brasileira. São Paulo: Manoele Ltda, 1998, vol I, Cap. 7 p. 166-198.
20. LEE, R. G. Microcitose e as Anemias Associadas com Síntese Prejudicada de Hemoglobina. IN: _____. *Hematologia Clínica*. 1ª edição brasileira. São Paulo: Manoele Ltda, 1998, vol I, cap. 25 p. 865-880.
21. LIN, L.; REN, J.; ZENG, C. Mean corpuscular volume and red blood cell volume distribution width in the diagnosis of iron deficiency anemia in

- pregnancy. **Zhongua Fu Chan Ke Za Zhi**, vol. 32, n. 2, p. 81-83, Fevereiro, 1997.
22. LORENZI, T.F. **Manual de Hematologia, Propedêutica e Clínica**, Rio de Janeiro: Editora Medsi, 500 p., 1992.
23. MAIA, P. V. Anemia por deficiência de ferro. Disponível em: www.austa.com.br/scripts/materia.asp?coditem=62&codinf=2.
24. MACKENZIE, T. F. **Hematology**. 2 ed. Pennsylvania. Williams and Wilkins, 1996..
25. MORA, J. O.; MORA, O. L. Anemia ferropriva, iron deficiency anemia. Washington D. C.; **Organización Panamericana de la Salud.**, 47 páginas, 1998.
26. NASCIMENTO, M. L. P. Infância com anemia latente: RDW, histograma e volume reticulocitário médio. Disponível em: www.newslab.com.br/edicao41.htm
27. OLIVEIRA, H. P. **Hematologia Clínica**. 3ª. edição. Capítulo III p. 61-77. Rio de Janeiro: Edições Atheneu, 1985.
28. PAIVA, A. A. *et al.* Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. **Revista de Saúde Pública**, vol. 34, n. 4, p. 421-426, 2000.
29. RAPPAPORT, S. I. **Hematologia**. Introdução à hematologia. Roca. 1978.
30. SANDOVAL, M; AGGIO, M; ROQUE, M. Analisis multiparametricos para el diagnostico de la anemia ferropriva. **Medicina**, vol. 59, n. 6, p. 710-716, 1999.
31. SHARMA, J. C.; ROY, S. N. Value of ferritin as an index of iron deficiency in elderly anaemic patients. **Age Ageing**, vol. 13, n. 4, p. 248-250, Julho, 1984.
32. SMITH, R. J. *et al.* Serum ferritin levels in anemia of rheumatoid arthristis. **J Rheumatol**, vol. 13, n. 4, p. 389-392, 1997.

33. TESTES PARA DEFICIÊNCIA DE FERRO, disponível em:
www.labsmarcos.com.br/boletim003/smartigos003.html.
34. VISWANATH, D *et al.* Red cell distribution width in the diagnosis of iron deficiency anemia. **Indian J Pediatr**, vol 68, n. 12, p. 1117-1119. Dezembro, 2001.
35. VERRASTRO, T; LORENZI, T. F.; WENDEL NETO, S. **Hematologia e Hemoterapia: Fundamentos de morfologia, fisiologia e patologia clínica**. São Paulo: Atheneu, 450 p., 1996.