

Anemia por Deficiência de Ferro

Martha Mariana de Almeida Santos Arruda • Maria Stella Figueiredo

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, anemia é um problema de saúde pública global, que afeta o estado de saúde, a capacidade laborativa e a qualidade de vida de cerca de 2 bilhões de pessoas, cerca de um terço da população mundial. A Deficiência de Ferro (DF) é responsável por 75% de todos os casos de anemia.¹

Estima-se a prevalência de DF em até 45% das crianças até cinco anos de idade, e de até 50% nas mulheres em idade reprodutiva. Cerca de 500 milhões de mulheres e até 60% de gestantes apresentam Anemia por Deficiência de Ferro (ADF), com resultados negativos na qualidade de vida, no feto e no lactente.²

Tanto em países subdesenvolvidos quanto em países desenvolvidos, a DF advém principalmente de desigualdades sociais. É muito mais prevalente em estratos sociais mais baixos, nos grupos de menor renda, e na população menos educada.¹ Esse dado deve ser considerado na proposição de medidas populacionais de profilaxia e tratamento.

FISIOPATOLOGIA E ETIOLOGIA

O corpo de um indivíduo adulto bem nutrido e saudável contém de 3 a 4 g de ferro. O éritron (órgão descontínuo, porém único, formado pelo somatório de eritroblastos, reticulócitos e hemácias) é o maior compartimento funcional de ferro do organismo humano, contendo de 60 a 70% do ferro total. Desta forma, a necessidade de ferro do éritron tem influência dominante na sua deficiência. O restante do ferro corporal está distribuído nos hepatócitos e nos macrófagos do Sistema Reticuloendotelial (SRE), que atuam como órgão de depósito. O SRE é responsável por fagocitar células senescentes, catabolizar Hemoglobina (Hb) para restaurar o ferro e devolvê-lo à transferrina para nova utilização. Apesar da baixa capacidade absorptiva do duodeno, o balanço de ferro no organismo é regulado a partir da

absorção intestinal. Como não existe uma via fisiológica de excreção de ferro, essa regulação é crítica.³⁻⁵

A deficiência de ferro surge a partir do desequilíbrio entre ingestão, absorção e situações de demanda aumentada ou perda crônica (anemia ferropriva), sendo multifatorial. (Tabela 20.1)

Anemia ferropriva é bastante frequente em recém-nascidos, crianças, adolescentes e mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes. Além de esses grupos apresentarem incremento na necessidade de ferro, sua ingestão média diária de ferro está abaixo da recomendada, mesmo em países desenvolvidos, em diferentes levantamentos populacionais.^{1,2}

O ferro dietético consiste de ferro heme e não heme. Ferro heme está presente em alimentos de origem animal e tem excelente biodisponibilidade para absorção intestinal; o ferro não heme é encontrado em produtos de origem vegetal e tem baixa biodisponibilidade. Assim, indivíduos que consomem produtos animais têm menor risco de desenvolvimento de anemia ferropriva que vegetarianos.^{2,6}

Anemia ferropriva é o distúrbio do ferro mais frequente em adultos e está associada à perda crônica de sangue, tanto por hipermenorreia ou menorragia (sítio mais frequente em mulheres em idade fértil), quanto pelo trato gastrointestinal (sítio mais frequente em homens e mulheres pós-menopausa). Cada mL de sangue perdido resulta em redução de cerca de 0,5 mg de ferro.³

CLÍNICA

Deficiência de ferro pode gerar redução da capacidade funcional de vários sistemas orgânicos, estando associada à alteração do desenvolvimento motor e cognitivo em crianças,⁷ redução da produtividade no trabalho e problemas comportamentais, cognitivos e de aprendizado em adultos.⁶ Em gestantes, aumenta o risco de prematuridade, baixo peso, sendo responsável por 18% das complicações no parto e morbidade materna.^{6,8}

Tabela 20.1

► Causas de deficiência de ferro.

Suprimento inadequado	Aumento das perdas
Baixa ingestão	Trato gastrointestinal
Ferro de baixa disponibilidade dietética Excesso de cereais, taninos, amido, fitatos na dieta pH gástrico elevado Administração de antiácidos Administração de IBP ^{17,18} Administração de medicamentos contendo cálcio Administração de tetraciclina Infecção crônica pelo <i>Helicobacter pylori</i> Competição com outros metais (cobre, chumbo) Ressecção gástrica e intestinal Doença celíaca Doença inflamatória intestinal Síndromes disabsortivas outras	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neoplasias ■ Gastrite, úlcera péptica, hérnia hiatal ■ Uso crônico de salicilatos e AINEs ■ Infecção crônica pelo <i>Helicobacter pylori</i> ■ Divertículo de Meckel, diverticulose colônica ■ Parasitoses ■ Enteropatia induzida por leite na infância ■ Malformações vasculares ■ Doença inflamatória intestinal ■ Hemorroidas Trato geniturinário <ul style="list-style-type: none"> ■ Menorragia, hipermenorreia ■ Hemoglobinúria ■ Neoplasias, inflamação crônica
Aumento da demanda	Trato respiratório
Crescimento na infância e adolescência Gravidez: perda de 0.6 a 1 g de Fe por gestação Lactação: perda de 0.5 a 1 mg/Fe por dia Tratamento com estimuladores da eritropoese	<ul style="list-style-type: none"> ■ Epistaxe ■ Hemossiderose pulmonar ■ Hemorragia alveolar ■ Neoplasias, infecções
Causa desconhecida	Cirurgias, traumas
Cerca de 15% dos casos	Grandes malformações vasculares Doação de sangue, flebotomias frequentes Hemodiálise Teleangiectasia hemorrágica hereditária Esporte de alto desempenho Distúrbios da hemostasia Sangramento factício

Legenda: AINEs = Anti-inflamatórios não esteroidais. IBP = Inibidores de Bomba de Prótons.

As queixas costumam ser leves, pois a anemia se instala de maneira insidiosa, gerando adaptação, e há pacientes completamente assintomáticos. Pode-se observar palidez cutaneomucosa, fadiga, baixa tolerância ao exercício, redução do desempenho muscular, perversão alimentar ou pica (desejo e consumo de substâncias não nutritivas como gelo, terra, sabão, argila), baqueteamento digital e coiloníquia (unhas em forma de colher), atrofia das papilas linguais, estomatite angular e disfagia (formação de membranas esofágicas ou síndrome de Plummer-Vinson).^{9,10}

DIAGNÓSTICO

O **hemograma** é um teste rápido, barato e amplamente disponível no rastreamento de anemia ferropriva, mas

incapaz de detectar DF sem anemia. Frequentemente se observa hipocromia, microcitose, aumento do índice de Anisocitose Eritrocítica (RDW) e plaquetose, além da presença de anisocitose, poiquilocitose, hemácias em charuto, eliptócitos e reticulocitopenia ao exame microscópico.⁵

A avaliação dos estoques de ferro na medula óssea a partir da **coloração do tecido medular pelo corante de Perls** é considerada padrão-ouro no diagnóstico de DF. É exame invasivo, de reprodutibilidade e acurácia questionáveis, não tendo papel na prática clínica diária. No **mielograma** observa-se hiperplasia eritroblástica com displasias morfológicas na DF moderada até hipoplasia das três linhagens da DF grave prolongada.⁵

A dosagem da **ferritina sérica** está diretamente relacionada com a concentração de ferritina intracelular e, portanto, com o estoque corporal total.¹¹ Deficiência de ferro é a única condição que gera ferritina sérica muito reduzida, o que torna a hipoferritinemia bastante específica deste diagnóstico.¹² No entanto, valores normais ou elevados de ferritina não excluem a presença de DF, pois a ferritina é uma proteína de fase aguda, tendo sua concentração sérica aumentada na presença de inflamação, infecção, doença hepática e malignidade, mesmo na presença de DF grave.¹³

Ferro sérico é a fração do ferro corporal que circula primariamente ligado à transferrina, e encontra-se reduzido na DF. Varia com o ritmo circadiano e a alimentação e, por isso, a coleta de sangue para sua dosagem deve ter horário e jejum padronizados. Está também reduzido na presença de inflamação, não devendo, desta forma, ser utilizado isoladamente para avaliação de DF.¹⁴

Transferrina, proteína transportadora específica de ferro, tem capacidade de ligar simultaneamente duas moléculas de ferro. Sua produção é regulada pelo ferro corporal, aumentando quando os estoques estão exauridos. Pode ser dosada diretamente ou por meio da avaliação da **Capacidade Total de Ligação de Ferro (Total Iron Binding Capacity – TIBC)**, ensaio que permite a estimativa dos sítios de ligação de ferro disponíveis.¹⁵ A transferrina sérica se eleva em condições como gestação e uso de contraceptivos orais, estando reduzida na presença de inflamação, infecção, malignidade, doença hepática, síndrome nefrótica e desnutrição. Transferrina ou TIBC, juntamente com o

ferro sérico, permitem o cálculo do **Índice de Saturação de Transferrina (IST)**. O IST é calculado a partir da razão [Ferro sérico/TIBC] ou [Ferro sérico/Transferrina × 0,71], variando de 20 a 45%.¹⁴

O último passo na síntese de Hb é a inserção de um átomo de ferro na protoporfirina para formação do heme. Na DF, zinco é incorporado no lugar do ferro, formando a **Zincoprotoporfirina (ZPP)**. A taxa de elevação de ZPP é proporcional ao déficit de ferro na medula em relação à eritropoese, e a elevação de ZPP é o primeiro marcador de eritropoese deficiente em ferro, embora não seja específico.¹⁴

O **fragmento solúvel do receptor de transferrina (sTfR)** é derivado do receptor de transferrina de todas as células, porém os principais geradores desse fragmento são os eritroblastos e reticulócitos.¹⁶ Assim, a concentração de sTfR reflete a atividade eritropoética e se encontra elevada na DF.¹⁴ A razão do sTfR pelo logaritmo da ferritina sérica (**sTfR/log da ferritina**) mostrou-se útil na determinação de DF em pacientes com anemia de doença crônica. O principal problema da dosagem de sTfR é a falta de padronização internacional que permita comparação entre os diferentes ensaios, o que impede sua ampla utilização.^{10,13,15}

A dosagem plasmática ou urinária de **hepcidina** ainda não está comercialmente disponível, mas parece promissora em estudos preliminares na distinção entre anemia ferropriva e anemia de doença crônica. Seus níveis estão aumentados na presença de inflamação e de estoques de ferro elevados, e reduzidos na presença de DF.¹³ (Tabela 20.2)

Tabela 20.2

► Alterações laboratoriais nos diferentes estágios de DF.

	DF latente	Eritropoese DF	Anemia por DF
Ferro medular	Ausente	Ausente	Ausente
Zinco protoporfirina	N	N ou ↑	↑
Receptor solúvel de transferrina (sTfR)	↑	↑	↑
Ferritina	N ou ↓	↓	↓
Transferrina ou TIBC	N ou ↑	↑	↑
Ferro sérico	↓	↓	↓
Índice de Saturação de Transferrina (IST)	N ou ↓	↓	↓
Reticulócitos	N ou ↓	↓	↓
Volume Corpuscular Médio (VCM)	N	N ou ↓	↓
Índice de Anisocitose Eritrocitária (RDW)	N	N ou ↑	↑
Hemoglobina	N	N ou ↓	↓

Legenda: DF = Deficiência de Ferro. N = Normal. ↑ = Elevado. ↓ = Reduzido.

TRATAMENTO

O tratamento da DF consiste na reposição oral ou venosa. No entanto, é mandatória a investigação da causa e sua pronta correção;^{1,2,10,11,15,16} do contrário, a reposição é paliativa e tende a ser ineficaz no longo prazo.

► Oral

A dose ideal para tratamento é de 180 a 200 mg de ferro elementar/dia para adultos e 1,5 a 2 mg de ferro elementar/dia para crianças, dividida em 3 a 4 tomadas, preferencialmente com o estômago vazio, ou 30 minutos antes das principais refeições.^{10,11} A forma ferrosa é mais bem absorvida que a férrica.¹⁵ (Tabela 20.3) Para pacientes em uso de antiácidos e inibidores da bomba de prótons recomenda-se a reposição com doses maiores e por mais tempo.^{17,18}

A prevalência de efeitos colaterais é de até 30%, notadamente do TGI: pirose e dor epigástrica, náuseas, vômitos, empachamento, dor abdominal em cólica, diarreia e obstipação.¹⁰ O paciente deve ser informado de que é esperada mudança da cor das fezes, e que os efeitos colaterais melhoram com o tempo. Redução das doses diárias e ingestão do medicamento junto com alimentos diminuem a eficácia, porém diminuem os efeitos colaterais.¹⁰ Pode-se tentar ainda administrar doses mais altas à noite e modificar o sal prescrito, já que algumas formulações estão menos associadas a efeitos colaterais.¹⁵ Recomenda-se manter doses terapêuticas por cerca de quatro meses após

a resolução da anemia.¹⁰ A persistência é a pedra angular no tratamento.

► Parenteral

A reposição parenteral de ferro é efetiva, cara, trabalhosa, não isenta de efeitos colaterais, e deve ser indicada em situações especiais.^{3,16} Existem formulações para administração intramuscular, praticamente proscribita, e intravenosa. A via intramuscular está associada à dor local, pigmentação irreversível da pele e linfonodomegalia.¹⁰ A infusão venosa pode estar associada a irritação, dor e queimação do sítio de punção, náuseas, gosto metálico na boca, hipotensão e reação anafilatoide, sendo que o principal fator no aparecimento dessas reações é a velocidade de infusão.¹⁹

► Resistência

Com doses adequadas de ferro suplementar observa-se recuperação rápida da anemia por deficiência de ferro na maioria dos pacientes. O sinal mais precoce de resposta é o aumento na contagem de reticulócitos, que atinge seu pico entre o 5º e o 10º dias de tratamento. Observa-se, também, aumento médio de 1g/dL por semana na Hb.¹⁰ Considerável proporção dos pacientes tratados apresenta má resposta, recaída precoce ou resistência. Nesses casos, deve-se investigar: presença de fatores que interfiram na absorção intestinal, persistência do sangramento, perda maior que a capacidade de absorção, má adesão e, se constatada a impossibilidade de uso da via oral, partir para a reposição parenteral.

Tabela 20.3

► Sais de ferro para reposição oral disponível no Brasil.

Sal de ferro	Apresentação	Fe elementar	Dose diária
Sulfato ferroso (20% de Fe elementar)	Drágeas: 200 mg	40 mg	4-5 drágeas
	Drágeas: 300 mg	60 mg	3 drágeas
	Drágeas: 500 mg	100 mg	2 drágeas
	Gotas: 125 mg/mL	25 mg/mL	2 gotas/kg de peso
Hidróxido de Ferro III polimaltosado (30% de Fe elementar)	Comprimido: 435 mg	123 mg	2 comprimidos
	Comp. mastigável: 330 mg	100 mg	2 comprimidos
	Solução: 330 mg/mL	100 mg/mL	1 mL/5 kg de peso
	Gotas: 182 mg/mL	50 mg/mL	1 gota/kg de peso
Ferro quelato glicinato (20% de Fe elementar)	Comprimidos: 150 mg	30 mg	5 comprimidos
	Comprimidos: 300 mg	60 mg	3 comprimidos
	Comp. mastigável: 500 mg	100 mg	2 comprimidos
	Flaconetes: 250 mg/5mL	50 mg/5 mL	4 flaconetes
	Gotas: 250 mg/mL	50 mg/mL	1 gota/kg de peso
Ferrocarbonila (33% de Fe elementar)	Drágea: 400 mg	120 mg	2 drágeas

- Intolerância, má adesão, ausência de resposta ao ferro oral, a despeito de modificação de dose, sal, posologia, ingestão com alimentos
- Anemia por deficiência de ferro a partir de segundo trimestre de gestação²
- Má absorção intestinal (ex.: doença inflamatória intestinal)
- Doença intestinal que pode ser agravada pela ferroterapia (ex.: retocolite ulcerativa)
- Sangramento que excede a capacidade de absorção
- Necessidade de elevação muito rápida dos estoques de ferro para evitar descompensação clínica
- Doação de grande quantidade de sangue (ex.: autotransfusão)
- Pacientes com insuficiência renal crônica recebendo eritropoetina
- Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e DF: estudos recentes demonstraram aumento da capacidade funcional e melhora dos sintomas de baixo débito²²

- **Solução intravenosa:** Complexo coloidal de sacarato de hidróxido de ferro III
- **Apresentação:** 2.500 mg/5 mL (100 mg de Fe elementar) por ampola
- **Dose:** mL de solução parenteral = $0,0442 \text{ (Hb desejada - Hb observada)} \times \text{peso magro} + (0,26 \times \text{peso corporal magro})$
- **Posologia:** Diluir duas ampolas em 200 mL de solução fisiológica e administrar IV, em duas horas, até duas vezes por semana.
- **Solução intramuscular:** Complexo de hidróxido de ferro III polimaltosado
- **Apresentação:** 330 mg/2 mL (100 mg de Fe elementar) por ampola
- **Dose:** mL de solução parenteral = $0,0442 \text{ (Hb desejada - Hb observada)} \times \text{peso magro} + (0,26 \times \text{peso corporal magro})$
- **Posologia:** Administrar IM, sempre no glúteo, por técnica de aplicação em Z, intramuscular profundo. Dose máxima diária: crianças até 5 kg = 0,5 mL; crianças de 5 a 10 kg = 1 mL; adultos = 4 mL ou habitualmente uma ampola a cada dois dias ou uma a duas ampolas a intervalos maiores.

Várias metanálises mostraram que a erradicação do *H. pylori* associada à ferroterapia oral é mais efetiva que a ferroterapia oral isolada, e há evidência de que a presença dessa bactéria é causa de resistência à ferroterapia; assim, há correntemente recomendação de que se investigue a presença e se trate a infecção pelo *H. pylori* após exclusão de sangramento pelo trato gastro-intestinal.²⁰

PROFILAXIA

Em alguns países já foi implantada a suplementação universal de ferro na farinha de trigo, visando a reduzir as

estatísticas de DF.²¹ Além disso, recomenda-se reposição profilática com ferroterapia oral durante a gestação, nas lactantes, e nas crianças até cinco anos de idade.⁶ Especificamente na gestação, as estratégias recomendadas pela OMS para prevenção de ADF mostraram redução na prematuridade em até 50%, mortalidade neonatal em até 55%, nascituros de baixo peso em 16% e mortalidade infantil em até 31%. A dose recomendada é de 100 mg de ferro elementar/dia para gestantes e lactantes, 30 mg de ferro elementar/dia para pré-escolares e 30-60 mg de ferro elementar/dia para crianças em idade escolar, em períodos de duas a três semanas, várias vezes ao ano.²

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. W.H.O Iron deficiency anaemia. Micronutrient deficiencies. 2011. [Internet]. [acesso em 2013 aug 09]. Disponível em: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/>.
2. Milman N. Anemia-still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol.* 2011;90(4):369-77.
3. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999;341(26):1986-95.
4. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol.* 2011;64(4):281-6.

5. Lynch S. Indicators of the iron status of populations: red blood cell parameters. Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention (ed.). Geneva, Suíça: WHO Library, 2004.
6. Stoltzfus RJ. Iron interventions for women and children in low-income countries. *J Nutr.* 2011;141(4):756S-62S.
7. Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *J Nutr.* 2011; 141(4):740S-6S.
8. Wahed F. et al. Gestational anemia. *Mymensingh Med J.* 2010;19(3):462-8.
9. Assessing the iron status of populations (including literature reviews): Report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention (ed.). Geneva, Suíça: WHO Library, 2004. p.221.
10. Pasricha, SR, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust.* 2010;193(9): 525-32.
11. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(5):824-44.
12. Worwood M. Indicators of the iron status of populations: ferritin. Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention (ed.). Geneva, Suíça: WHO Library, 2004.
13. Northrop-Clewes CA. The interpretation of indicators of iron status during an acute phase response. Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention (ed.). Geneva, Suíça: WHO Library, 2004.
14. Beard J. Indicators of the iron status of populations: free erythrocyte protoporphyrin and zinc protoporphyrin; serum and plasma iron, total iron binding capacity and transferrin saturation; and serum transferrin receptor. Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention (ed.). Geneva, Suíça: WHO Library, 2004..
15. Elston DM. Commentary: Iron deficiency and hair loss: problems with measurement of iron. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(6):1077-82.
16. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol.* 2011;64(4):287-96.
17. Ajmera AV, et al. Suboptimal response to ferrous Sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole. *Am J Ther.* 2012 May;19(3):185-9.
18. Madanick R D. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleve Clin J Med.* 2011;78(1):39-49.
19. Qunibi WY. The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron-deficiency anaemia: a review. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(6a):399-412.
20. Malfertheiner P, Selgrad M. Helicobacter pylori infection and current clinical areas of contention. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(6):618-23.
21. Hurrell R, et al. Revised recommendations for iron fortification of wheat flour and an evaluation of the expected impact of current national wheat flour fortification programs. *Food Nutr Bull.* 2010;31(1 Suppl):S7-21.
22. Gonzalez-Costello J, Comin-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(11):1159-62.