

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

**DIOGO FURQUIM LEITE MATOS
FLÁVIA CRISTINA GUIMARÃES FONSECA
GUILHERME AUGUSTO ALVARENGA BATTEZATE**

**COMPARAÇÃO DOS PARÂMETROS DE FERRO E
FERRITINA NAS ANEMIAS FERROPRIVA E DE
DOENÇA CRÔNICA**

**BAURU
2009**

**DIOGO FURQUIM LEITE MATOS
FLÁVIA CRISTINA GUIMARÃES FONSECA
GUILHERME AUGUSTO ALVARENGA BATTEZATE**

**COMPARAÇÃO DOS PARÂMETROS DE FERRO E
FERRITINA NAS ANEMIAS FERROPRIVA E DE
DOENÇA CRÔNICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências Biológicas e Profissões da Saúde como parte dos requisitos para obtenção do título de Farmacêutico, sob orientação da Profa. Ms. Daniela Barbosa Nicolielo.

**BAURU
2009**

M4336c

Matos, Diogo Furquim Leite

Comparação dos parâmetros de ferro e ferritina nas anemias ferropriva e de doença crônica / Diogo Furquim Leite Matos, Flavia Cristina Guimarães Fonseca, Guilherme Augusto Alvarenga Battezzate -- 2009.
35 f.

Orientadora: Prof. Ms. Daniela Barbosa Nicolielo.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia)
- Universidade do Sagrado Coração - Bauru - SP.

1. Ferro. 2. Ferritina. 3. Anemia Ferropriva. 4. Anemia de Doença Crônica. I. Fonseca, Flavia Cristina Guimarães. II. Battezzate, Guilherme Augusto Alvarenga. III. Nicolielo, Daniela Barbosa. IV. Título.

**DIOGO FURQUIM LEITE MATOS
FLÁVIA CRISTINA GUIMARÃES FONSECA
GUILHERME AUGUSTO ALVARENGA BATTEZATE**

**COMPARAÇÃO DOS PARÂMETROS DE FERRO E FERRITINA NAS
ANEMIAS FERROPRIVA E DE DOENÇA CRÔNICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências Biológicas e Profissões da Saúde como parte dos requisitos para obtenção do título de Farmacêutico, sob orientação da Profa. Ms. Daniela Barbosa Nicolielo.

Banca examinadora:

Profa. Ms. Daniela Barbosa Nicolielo
Universidade do Sagrado Coração

Profa. Ms. Silvana Torosian Coradi
Universidade do Sagrado Coração

Prof Dr. Paulo Henrique Weckwerth
Universidade do Sagrado Coração

Data: 08 de dezembro de 2009.

RESUMO

As anemias ferropriva e de doenças crônicas são os distúrbios anêmicos de maior prevalência no mundo. Embora sejam fisiopatogenicamente diferentes, em muitos casos são similares quanto à morfologia dos eritrócitos, pois ambas podem apresentar hemácias microcíticas e hipocrômicas, além de possuírem níveis reduzidos de ferro sérico. Porém, na anemia ferropênica as reservas totais de ferro do corpo, que se apresentam na forma de ferritina e hemossiderina, estão diminuídas, ao passo que na anemia causada por doenças crônicas isso não ocorre. A ferritina sérica, apesar de ser encontrada em pequenas concentrações, apresenta-se em proporção aos estoques totais de ferro e sua quantificação laboratorial é simples e pouco invasiva. Com base no comportamento desigual que a ferritina sérica possui frente a essas anemias, a dosagem dessa proteína mostra-se como uma importante ferramenta para o diagnóstico clínico e diferenciação entre essas anormalidades. Por isso, delineou-se o perfil do comportamento do ferro e ferritina sérica frente aos hemogramas de 106 pacientes de ambos os sexos e maiores de 15 anos atendidos pelo Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da Fundação Vértas na cidade de Bauru – SP durante o período de 26/06/2007 a 26/10/2009. Pode-se observar que os pacientes com anemia ferropriva apresentaram hipocromia, microcitose com anisocitose e estavam com suas reservas de ferro baixas, com 15,87ng/dL de ferritina média. Os pacientes com anemia de doença crônica apresentaram normocitose, normocromia, ferro sérico normal e excesso de ferritina acumulada com média de 286,54ng/dL, porém, 33,30% dos pacientes femininos e 16,67% dos masculinos apresentaram microcitose e/ou hipocromia. Aparentemente a inibição da eritropoese causada pelas citocinas inflamatórias é a principal causa do desenvolvimento da anemia de doença crônica diferentemente da anemia ferropriva, cuja restrição de ferro à medula é o fator primordial para o surgimento da doença. Conforme esperado, a ferritina sérica apresentou um comportamento característico em cada anemia, estando diminuída na anemia ferropriva e aumentada na de doença crônica.

Palavras-chave: Ferro. Ferritina. Anemia Ferropriva. Anemia de Doença Crônica.

ABSTRACT

Iron deficiency anaemia and chronic disease anemia are the most prevalent anaemias disorders in the world. Although they are physiopathologically different, in many cases, they are similar how much to the morphology of the erythrocytes, therefore both can present microcytic and hypochromic red blood cells, beyond having reduced levels of serum iron. However, in the Iron deficiency anaemia the total iron stores, that if present in the form of ferritin and haemosiderin, are reduced, in contrast that in the chronic disease anemia this does not happen. Serum ferritin, although to be found in small concentrations, there is a good correlation between serum ferritin concentration and storage iron and its laboratorial quantification is simple and little invasive. On the basis of the different behavior that serum ferritin shows front to these anaemias, the dosage of this protein reveals as an important tool for the clinical diagnosis and differentiation between these abnormalities. Therefore, one delineated the profile of the behavior of the iron and serum ferritin front to complete blood count of 106 patients of both sexes and over 15 years taken care of for the Laboratory of Clinical Assays (LAC) of the Veritas Foundation in the city of Bauru - SP between 26/06/2007 and 26/10/2009. Was observed that iron deficiency anaemia patients showed hypochromic red cells, microcitosys with anisocitosys and low iron stores, mean 15,87ng/dl. Iron deficiency anaemia patients showed normochromic red cells, normocitosys, normal serum iron and exorbitance of ferritin stores with average of 286,54ng/dL, however, 33,30% female patients and 16,67% male patients showed hypochromic red cells and/or microcitosys. Apparently the inhibition of erythropoiesis caused by the inflammatory *cytokines* is the main cause of the development of chronic disease anemia differently of iron deficiency anaemia, whose restriction of iron to the marrow is the primordial factor for the sprouting of the disease. As waited, serum ferritin presented a characteristic behavior in each anaemia, being lowed in the iron deficiency and increased in chronic disease anaemia.

Key words: Iron. Ferritin. Iron Deficiency Anaemia. Chronic Disease Anaemia.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Anemias, idade média e sexo	22
TABELA 2 – Anemias e variáveis	23
TABELA 3 – Anemias e o gênero feminino - 62 indivíduos	23
TABELA 4 – Anemias e o gênero masculino - 44 indivíduos	24
TABELA 5 – Gêneros feminino e masculino para AF - 46 indivíduos	27
TABELA 6 – Gêneros feminino e masculino para ADC - 60 indivíduos	28
TABELA 7 – Teste contra H_0 de AF para o sexo feminino	28
TABELA 8 – Teste contra H_0 de AF para o sexo masculino	29
TABELA 9 – Teste contra H_0 de ADC para o sexo feminino	29
TABELA 10 – Teste contra H_0 de ADC para o sexo masculino	30

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC – Anemia de Doença Crônica
AF – Anemia Ferropriva
ALA – δ -aminolevulínico
apo-Tf – Apotransferrina
CO – Monóxido de Carbono
CHCM – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CTLF – Capacidade Total de Ligação do Ferro
DcytB – Citocromo B Duodenal
dL – Decilitro
DMT1 – Transportados de Metais Divalentes 1
EPO – Eritropoetina
Fe²⁺ – Ferro Ferroso
Fe³⁺ – Ferro Férrico
fL – Fantolitro
FNT α – Fator de Necrose Tumoral Alfa
FPT – Ferroportina
g – Gramas
H⁺ – Cátion de hidrogênio
HCM – Hemoglobina Corpuscular Média
HCP1 – Proteína Transportadora do Heme 1
IDR – Ingestão Diária Recomendada
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
Ho – Valores de referência
IL-1 – Interleucina 1
IL-6 – Interleucina 6
IL-10 – Interleucina 10
INF- γ – Interferon Gama
Kg – Quilogramas
LAC – Laboratório de Análises Clínicas
mg – Miligramas
NADPH –
ng – nanograma
OMS – Organização Mundial de Saúde
p – Probabilidade
pg – Picograma
pH – Potencial Hidrogeniônico
RDC – Resolução de Diretoria Colegiada
RDW – Índice de Anisocitose Eritrocitária
STEAP3 – Six Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 3
Tf – Transferrina
TfR – Receptor de Transferrina
 μ g – Microgramas
VCM – Volume Corpuscular Médio
WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
1.1	METABOLISMO DO FERRO	9
1.2	ANEMIAS	13
1.3	ANEMIA FERROPRIVA	14
1.4	ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA	17
2	OBJETIVOS	20
2.1	OBJETIVOS GERAIS	20
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5	CONCLUSÃO	32
	REFERÊNCIAS	33
	ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética	35

1 INTRODUÇÃO

O ferro presente no organismo humano é constituinte de uma série de moléculas e estruturas essenciais ao bom funcionamento do corpo, como os citocromos, a catalase e a mioglobina, além de participar de vários processos metabólicos, dentre os quais a eritropoese é um dos mais importantes (SANTOS *et al.*, 2008). Em condições normais, o ferro adquirido na dieta ou proveniente dos depósitos naturais é transportado à medula óssea, onde interage com os eritroblastos a nível mitocondrial e é utilizado para a formação do grupo heme, o qual se une posteriormente à globina para dar origem à hemoglobina, cuja principal função é a de promover a absorção, o transporte e a liberação de oxigênio aos tecidos (LORENZI, 2006).

Em um indivíduo saudável, o ferro tem a capacidade de se acumular e formar reservas. Esse armazenamento geralmente se dá pela formação de um complexo formado por uma fração protéica, a apoferritina, mais o ferro, formando a ferritina. Esta pode ser encontrada em diversos tecidos e células, como macrófagos, hepatócitos e o epitélio intestinal, e libera o ferro nela contida sempre que o organismo necessita. Essa estrutura também pode dar origem a agregados mais estáveis e menos solúveis, chamados de hemossiderina, a qual representa uma forma menos disponível de ferro armazenado que a ferritina (GROTTO, 2008; LEE *et al.*, 1998).

Entre as mais de 20 isoferritinas encontradas até hoje, a ferritina sérica tem um grande valor no auxílio do diagnóstico de anemias, pois sua concentração é proporcional às reservas totais de ferro do corpo (LEE *et al.*, 1998). Sabe-se que as anemias de maior prevalência são a ferropriva e a causada por doenças inflamatórias crônicas e que ambas, às vezes, possuem sinais e sintomas similares, como microcitose e hipocromia, porém, como o tratamento deve ser diferenciado, há a necessidade de se realizar um diagnóstico preciso (ZAGO, 2005).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a anemia ferropriva está presente em 30% dos indivíduos do planeta e é encontrada preferencialmente em mulheres em idade fértil e crianças (LORENZI, 2006). Quando ela se instala, os níveis de ferro dos depósitos estão depletados e, conseqüentemente, a concentração de ferritina

sérica também está diminuída. Contudo, na presença de um quadro inflamatório crônico, a dosagem de ferritina sérica pode variar, estando muitas vezes aumentada.

Com base no comportamento desigual que a ferritina sérica possui frente às anemias ferropriva e de doenças crônicas, e por sua quantificação laboratorial ser simples e pouco invasiva, visto que necessita apenas de uma alíquota de sangue periférico do paciente, a dosagem dessa proteína mostra-se como uma importante ferramenta para o diagnóstico clínico e diferenciação entre essas anormalidades.

1.1 METABOLISMO DO FERRO

O ferro é um mineral de grande importância para diversos seres vivos, inclusive os seres humanos, por ser um dos principais responsáveis pelo transporte de oxigênio aos tecidos. É encontrado no organismo humano em diferentes compostos, sendo eles divididos em heme e não-heme. Os compostos heme, ou porfirínicos, estão presentes na hemoglobina e mioglobina e em algumas enzimas envolvidas no processo de produção de energia oxidativa, como os citocromos, catalase e peroxidase. Já os não-heme correspondem, entre outros, à transferrina, ferritina e hemossiderina. A concentração de ferro total varia de acordo com a faixa etária e sexo, sendo que em homens adultos normais o conteúdo médio é de 50mg/kg de peso corporal e em mulheres esse valor é de aproximadamente 35mg/kg. No total, um homem adulto possui de 4 a 5g de ferro no organismo, a hemoglobina contém por volta 67% desse ferro, 30% nas reservas disponíveis na forma de ferritina e hemossiderina e o restante é representado por outras proteínas e enzimas (LEE *et al.*, 1998).

Segundo a RDC 269, de 22 de setembro de 2005, com base em dados da Organização Mundial de Saúde, a Ingestão Diária Recomendada (IDR) de ferro é de 14mg. Levando em consideração que cerca de 1mg de ferro (variação de 0,6 a 1,6mg) é perdido por dia em homens adultos normais e em mulheres não menstruando e que 1mg é absorvido da dieta para repor o que foi perdido, somente de 5 a 10% do ferro da dieta é absorvido. Essa absorção pode ocorrer por duas vias principais: uma para o ferro ligado ao heme e outra para o ferro na sua forma iônica ou inorgânica (ion ferroso ou quelatos ferrosos solúveis) (LORENZI, 2006).

O composto heme da dieta liga-se às microvilosidades dos enterócitos duodenais e é transportado intacto ao citoplasma com o auxílio da HCP1 (proteína transportadora do heme 1), onde é degradado em Fe^{2+} e protoporfirina pela heme oxigenase. Por outro lado, a passagem de ferro iônico para dentro das células epiteliais intestinais se dá por uma proteína transmembrana denominada DMT1 (transportador de metais divalentes 1), a qual age apenas quando o ferro apresenta-se em sua forma reduzida, ou seja, como Fe^{2+} . Como o ferro inorgânico da dieta geralmente encontra-se oxidado (Fe^{3+}), antes de ser absorvido ele sofre a ação do citocromo B duodenal (DcytB), enzima redutora presente na mucosa do duodeno, podendo então ser transportado pela DMT1 (SANTOS *et al.*, 2008; GROTTTO, 2008).

Parte do ferro recém-absorvido será armazenada na forma de ferritina dentro dos enterócitos e o restante é transportado através da membrana basolateral à circulação, onde se ligará a uma proteína transportadora chamada transferrina (Tf), a qual é responsável pelo transporte do ferro pelo plasma e do fornecimento do mesmo a células e tecidos. O processo pelo qual o ferro faz essa passagem ao plasma é mediado por uma proteína transmembrana similar ao DMT1, chamada de ferroportina (FPT), que facilita a externalização do Fe^{2+} , e assim que este chega à circulação a enzima plasmática hefaestina oxida o Fe^{2+} a Fe^{3+} , pois a Tf possui maior afinidade pelo ferro em sua forma oxidada (GROTTTO, 2008).

Alguns fatores determinam se o ferro recém-absorvido será armazenado ou se será transportado ao sangue periférico. Um dos mais importantes é a saturação da Tf, índice calculado com base nos valores de ferro sérico e na determinação da Capacidade Total de Ligação do Ferro (CTLF), que representa a quantidade de Tf passível de se ligar ao ferro. Com isso, quando a saturação da Tf encontra-se normal ou aumentada, significa que a demanda de ferro pelo organismo é baixa, portanto ocorre retenção deste na forma de ferritina nos enterócitos, ao passo que quando a saturação da Tf está diminuída, o organismo necessita de maiores quantidades de ferro, o qual é transportado imediatamente à circulação (LEE *et al.*, 1998).

A Tf é uma proteína secretada pelo fígado e que em condições fisiológicas possui capacidade de se complexar com até 12mg de ferro, porém isso raramente ocorre, visto que apenas cerca de 30% da Tf sérica se encontra saturada. Quando a saturação está completa, o ferro circula pelo soro sem estar ligado à Tf e é facilmente absorvido pelas células. A absorção do ferro ligado à Tf ocorre de

maneira similar na maioria das células, principalmente nos eritroblastos, pela interação do complexo Tf/Fe³⁺ com um receptor transmembrana específico presente nas membranas dessas células, o TfR. Como resultado dessa interação, ocorre uma invaginação da membrana e em seguida a formação de um endossoma, contendo Tf/Fe³⁺ e TfR. Em seguida, o pH de dentro do endossoma é reduzido pela entrada de íons H⁺ por transporte ativo, o que facilita a liberação do Fe³⁺ da Tf, o qual é reduzido novamente a Fe²⁺, dessa vez pela ação de uma enzima chamada STEAP3, e atinge o citoplasma com o auxílio da DMT1. A apotransferrina (apo-Tf) recém-formada e o TfR presentes no endossoma retornam à superfície da célula para que participem de novos ciclos, o ferro é incorporado à protoporfirina a nível mitocondrial para a formação do grupo heme e em seguida unido à globina para dar origem à hemoglobina (SANTOS *et al.*, 2008).

A hemoglobina é uma substância de peso molecular de 64500 daltons, corresponde a 90% do peso seco de um eritrócito e tem como principal função promover a absorção, o transporte e a liberação de oxigênio aos tecidos. É constituída por uma fração protéica, a globina, e uma não-protéica, o heme. A globina é sintetizada nos ribossomos citoplasmáticos dos eritroblastos e dá origem a um tetrâmero dividido em duas porções α (alfa), e duas β (beta), representado por $\alpha_2\beta_2$, de aspecto esférico e que contém quatro grupos heme ligados às suas cadeias globínicas (LORENZI, 2006).

Já o grupo heme é constituído por quatro anéis pirrólicos unidos entre si por um átomo de ferro ferroso. Sua biossíntese ocorre inicialmente no interior das mitocôndrias, com a condensação de uma molécula de glicina com uma de succinil coenzima A para dar origem ao ácido δ -aminolevulínico (ALA). Porém, é no citoplasma que se segue as reações subseqüentes, com formação de compostos intermediários como porfobilinogênio, uroporfirinogênio e copropofirinogênio. Este último retorna à mitocôndria e origina a protoporfirina, a qual forma o grupo heme com a adição de um átomo de ferro ferroso pela ação da enzima heme sintase, ou ferroquelatase. A hemoglobina então é processada no citoplasma pela junção do grupo heme com as cadeias de globina (DESSYPRIS, 1998).

Contudo, conforme os eritrócitos vão envelhecendo ocorrem algumas alterações bioquímicas, como perda de flexibilidade da membrana, ficam perceptíveis aos macrófagos e outras células fagocitárias, os quais acabam por retirar tais eritrócitos da circulação. Todos os constituintes destes são catabolisados

e possuem suas próprias vias de excreção ou de reabsorção. A hemoglobina é degradada em sua fração protéica e grupo heme, o qual sofre ação de várias enzimas, como NADPH citocromo C redutase, heme oxigenase e biliverdina redutase, que liberam CO, ferro e biliverdina. Como nos enterócitos, o ferro pode ser armazenado nos macrófagos na forma de ferritina e hemossiderina, ou atingir a circulação através da FPT, onde será oxidado a Fe^{3+} pela ceruloplasmina, sintetizada pelo fígado, e se ligará novamente à apo-Tf para ser reutilizado pelo organismo na produção de novas hemácias (DESSYPRIS, 1998).

A ferritina e a hemossiderina são as duas principais formas de armazenamento do ferro, que ocorre preferencialmente nos enterócitos, macrófagos e nas células reticuloendoteliais do fígado. A apoferritina, que é a ferritina livre de ferro, é uma proteína sintetizada por polirribossomos livres no citoplasma das células e é constituída por 24 subunidades de polipeptídeos de dois tipos, os de cadeia leve que possuem caráter básico e os de cadeia pesada que possuem caráter ácido, sendo que a proporção entre cadeias básicas e ácidas permitiram a identificação por focalização isoelétrica de mais de 20 isoferritinas. As de perfil básico são mais encontradas nos tecidos de reserva de ferro, como fígado e baço, enquanto que as de perfil ácido encontram-se nos tecidos do coração e eritrócitos. A apoferritina apresenta-se como uma esfera com uma cavidade central, na qual é possível reter cerca de 4500 átomos de ferro na forma de hidroxifosfato férrico, porém essa saturação é rara, visto que geralmente apenas 2000 átomos de ferro são encontrados. Já o hidroxifosfato férrico é formado na cavidade da apoferritina pela reação de ferro ferroso e oxigênio molecular (GROTTO, 2008; LEE *et al.*, 1998).

A hemossiderina, por outro lado, é uma forma degradada da ferritina em que ocorre a desintegração de parte da molécula, possibilitando que o ferro forme agregados grosseiros. Difere também da ferritina por apresentar menor hidrossolubilidade e por ser uma forma mais estável de armazenamento de ferro. O compartimento de hemossiderina sofre alteração apenas em casos de mobilização continuada ou de armazenamento prolongado e pode ser identificado por microscopia óptica após coloração com azul da Prússia ou por reação de Perl (GROTTO, 2008).

Embora a maior parte de ferritina seja sintetizada por ribossomos livres e se destine ao armazenamento de ferro, uma pequena parte também é formada no retículo endoplasmático e é secretada no plasma, sendo que apresenta pouco ou

nenhum ferro complexado. Contudo, a determinação dos níveis de ferritina sérica é de grande importância para a avaliação das reservas totais de ferro do corpo, visto que sua concentração é proporcional às reservas de ferro na maioria das circunstâncias clínicas, sabendo-se que para cada 1µg/L de ferritina sérica existe cerca de 8 a 10mg de ferro armazenado em um homem adulto (LEE *et al.*, 1998).

A determinação dos estoques de ferro pode ser de grande ajuda no diagnóstico de anemias, principalmente nas ferroprivas e nas causadas por doenças crônicas, que correspondem às anemias de maior incidência mundial. Embora sejam fisiopatogenicamente diferentes, são similares quanto à morfologia dos eritrócitos, pois ambas são classificadas como anemias do tipo microcítico e hipocrômico, além de possuírem níveis reduzidos de ferro sérico. Porém, na anemia ferropênica as reservas totais de ferro do corpo estão exauridas ou muito diminuídas, ao passo que na anemia causada por doenças inflamatórias crônicas isso não ocorre (LORENZI, 2006).

1.2 ANEMIAS

As anemias são caracterizadas como sendo a síntese alterada ou a diminuição das concentrações de hemoglobina ou de eritrócitos no sangue a níveis abaixo do limite inferior normal (CARVALHO *et al.*, 2006). De acordo com levantamentos de dados sobre anemia realizado pela Organização Mundial de Saúde, intitulado WHO Global Database on Anaemia, tendo como embasamento estudos de 93 países e representando 76% da população mundial, a anemia atinge cerca de 1,62 bilhões de pessoas, ou seja, 25% da humanidade, sendo considerada um problema de saúde pública global, afetando tanto os países desenvolvidos quanto os em desenvolvimento, ocorrendo em todos os estágios da vida, mas com maior prevalência em mulheres grávidas e crianças (OMS, 2008).

Segundo o mesmo estudo, as anemias podem possuir várias causas, sendo que a anemia por deficiência de ferro é a mais presente, chegando a 50% de todos os casos. Porém, outras causas são também muito comuns, como a perda de sangue na menstruação, infecções parasitárias, doenças crônicas, incluindo malária, tuberculose, câncer e HIV. A deficiência de outros micronutrientes também pode acarretar na diminuição da concentração de hemoglobina, como vitamina A e B12,

folatos, riboflavina e cobre. Deve-se levar em consideração ainda o impacto que as hemoglobinopatias possuem na prevalência de anemia em algumas populações.

Morfológicamente, as anemias podem ser classificadas como: 1) macrocíticas, nas quais se encontram hemácias com grande volume e geralmente hiperocrômicas; 2) microcíticas, em que há o predomínio de hemácias de baixo volume e hipocrômicas e 3) normocíticas, em que comumente a quantidade de hemoglobina encontra-se em níveis normais. Outra classificação leva em consideração as características fisiopatológicas e são divididas em três grandes grupos: 1) anemias por deficiência de produção de eritrócitos, como as anemias ferropriva e de doença crônica; 2) anemias por excesso de destruição de eritrócitos, como as hemoglobinopatias e 3) anemias por perda de sangue, como no caso das hemorragias. Nenhuma dessas duas classificações informa o conjunto de alterações sofridas pelos eritroblastos medulares e pelos eritrócitos circulantes, por isso, atualmente, com base na porcentagem de reticulócitos circulantes as anemias são divididas em hemolíticas, quando a porcentagem for superior a 3%, e não-hemolíticas quando for menor que 2% (LORENZI, 2006).

1.3 ANEMIA FERROPRIVA

A anemia por deficiência de ferro, ou ferropriva, é a forma mais comum de deficiência nutricional tanto em países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos e é particularmente comum em crianças e mulheres em idade fértil (PEREIRA *et al.*, 2004). Acredita-se que a deficiência de ferro seja responsável pela grande maioria de todos os casos de anemia no mundo (Ministério da Saúde, 2007; FILHO *et al.*, 1996). Em adultos, ocorre tipicamente acompanhada de um gradual declínio da concentração de ferro sérico juntamente à redução dos níveis de hemoglobina e depleção das reservas de ferro (OMS, 2004).

Apresenta-se como uma anemia microcítica e hipocrômica que se instala de modo lento e progressivo e após longos períodos de deficiência de ferro no organismo, que podem ser causados por diversos fatores como condições de baixo consumo de ferro biodisponível, má absorção, necessidades fisiológicas aumentadas e aumento nas perdas de ferro pelo organismo (CARVALHO *et al.*, 2006).

O desenvolvimento da deficiência de ferro pode ser observado em três estágios distintos, sendo o primeiro deles a deficiência pré-latente de ferro, caracterizada pela depleção desse mineral nos compartimentos de reserva, como hepatócitos e macrófagos do fígado, baço e medula óssea, contudo não há diminuição do mesmo a nível sérico. A detecção desse primeiro estágio está sujeita à capacidade de se avaliar as reservas de ferro, seja através de técnicas de biópsia ou determinação de ferritina sérica, ou até mesmo pela avaliação do perfil de absorção do ferro, já que o mesmo é inversamente proporcional às reservas de ferro (LEE *et al.*, 1998). O segundo estágio compreende a deficiência latente de ferro, onde ocorre queda do ferro plasmático, diminuição da saturação da transferrina e ferritina e os depósitos de ferro encontram-se exauridos, porém não ocorre redução de hemoglobina no sangue a níveis abaixo do limite inferior normal. Já o terceiro estágio é a anemia ferropriva propriamente dita, em que a eritropoese deficiente se instala devido à queda da concentração de hemoglobina no sangue a níveis abaixo do limite inferior normal, com a ocorrência de microcitose e hipocromia. Esse estágio é caracterizado também pela ausência de macrófagos com grãos de ferro e de sideroblastos na medula óssea, grande aumento da transferrina livre e diminuição da saturação da mesma, acentuada baixa de ferritina e ferro livre no plasma e aumento da protoporfirina nos eritrócitos (LORENZI, 2006; LEE *et al.*, 1998).

A Organização Mundial de Saúde (2008) considera três grupos populacionais como sendo os mais vulneráveis à anemia ferropriva: crianças de idade pré-escolar (0 a 5 anos), mulheres em idade fértil (15 a 49 anos) e mulheres grávidas. De acordo com a prevalência de anemia nesses grupos populacionais, a WHO Global Database on Anaemia constatou que algumas regiões da África e sudeste asiático possuem os maiores riscos de anemia, onde aproximadamente dois terços das crianças em idade pré-escolar e metade de todas as mulheres são afetadas por esse problema. Já no Brasil, 29,1% das mulheres grávidas e 23,1% das que estão em idade fértil são caracterizadas como anêmicas, enquanto o problema de saúde pública é considerado como severo em relação às crianças, já que 54,9% delas são afetadas (OMS, 2008).

Levando em consideração que a anemia ferropriva, assim como todas as outras anemias, é um sintoma e não uma doença, o quadro clínico pode incluir manifestações do processo de doença subjacente, assim como do estado de deficiência. Geralmente, a progressão dos sintomas é gradual, e dependendo da

forma como a anemia se instala, o organismo tende a se adaptar a essa deficiência, resultando em sintomas muito ou pouco intensos. Os primeiros deles estão relacionados com a falta de oxigenação normal dos tecidos, principalmente cérebro e coração. Este, como tentativa de corrigir o déficit de oxigenação, passa a trabalhar em ritmo mais acelerado, caracterizando a taquicardia. É comum também a ocorrência de fadiga fácil, palidez cutaneomucosa, tonturas e anorexia (LORENZI, 2006).

A deficiência de ferro, assim como a anemia ferropriva, está relacionada com o aumento da mortalidade infantil pré-natal, de mulheres grávidas e redução do período de gestação. As crianças que chegam a nascer, além de possuírem apenas a metade das reservas normais de ferro, nascem com pouco peso (OMS, 2001). Em crianças com anemia ferropriva de longa duração pode haver alterações no crânio como espaços diplóicos aumentados, tábuas externas afinadas, além de anormalidades nos ossos longos, que podem ser resultado da expansão da medula eritróide durante o desenvolvimento dos ossos. Outros distúrbios são também encontrados, como irritação, falta de atenção e de interesse ao redor, prejuízo no desenvolvimento neurológico e desempenho escolar, baixa capacidade de manter a temperatura corporal na exposição ao frio, alterações no tecido epitelial, como unhas finas, atrofia das papilas da língua e estomatite angular. Mesmo em casos de deficiência leve algumas anormalidades podem ser observadas no metabolismo muscular. O tempo total de exercício, carga máxima de trabalho, taxa cardíaca e níveis de lactato sérico após exercício são afetados adversamente em proporção ao grau de anemia, assim como também o desempenho e a produtividade de trabalhos que demandam atividade constante ou prolongada (LEE *et al.*, 1998).

Estudos mostram ainda que a deficiência de ferro leva a uma queda da imunidade, com conseqüente propensão a infecções, pois as células fagocitárias apresentam dificuldade de matar microorganismos ingeridos e os linfócitos têm sua capacidade de duplicação diminuída quando estimulados (OMS, 2001).

Sabe-se que os níveis de hemoglobina variam de acordo com a idade, sexo, gravidez, altitude e hábito de fumar e que a anemia é caracterizada pela redução da quantidade de hemoglobina a concentrações abaixo do limite inferior normal. Para que haja uma padronização, a OMS (2001) determinou como sendo esse limite de 12 e 13g/L para mulheres e homens acima de 15 anos ao nível do mar.

Conforme Paiva *et al* (2000 apud CARVALHO *et al.*, 2009) não existe um parâmetro de excelência para o diagnóstico do estado nutricional de ferro. Porém, tendo conhecimento da presença de anemia de acordo com os níveis de hemoglobina, a estratégia tradicional para a determinação da anemia ferropriva consiste na avaliação da série vermelha do sangue e na determinação do ferro, tanto em seu estado livre quanto em sua forma de reserva (LEE *et al.*, 1998). O hemograma mostra reduções na taxa de hemoglobina, hematócrito e nos índices eritrocitários, como volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), evidenciando a presença de microcitose e hipocromia. O ferro segue a mesma tendência, com as concentrações de ferro e ferritina séricos abaixo dos valores normais (LORENZI, 2006), sendo a ferritina sérica o melhor indicador para a deficiência de ferro quando determinada na ausência de processo inflamatório e/ou infeccioso (OMS, 2001).

1.4 ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA

Anemia de doença crônica é desencadeada em pacientes que apresentam algum tipo de doença infecciosa crônica, condições inflamatórias, reumatológicas, ou ainda neoplasias, sempre que persistirem por um período maior que 30 a 60 dias. As condições patológicas associadas com a anemia de doença crônica são: 1) Infecções Crônicas: tuberculose, bronquiectasia, abscesso pulmonar, pneumonia, endocardite, miocardite, osteomielite, meningite, doença inflamatória pélvica, infecção pelo HIV, parvovírus B19; 2) Doenças Inflamatórias Crônicas: artrite reumatóide, febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico, Doença de Crohn, sarcoidose; 3) Doenças Neoplásicas: linfoma, mieloma múltiplo, carcinoma (CANÇADO *et al.*, 2002).

Morfologicamente, as hemácias encontram-se normocíticas e normocrômicas, porém a microcitose está presente em cerca de 30% dos pacientes e a hipocromia em 50% e a anisocitose e poiquilocitose também podem ser observadas em esfregaço sangüíneo, mas mesmo assim essas alterações não ocorrem com a mesma intensidade como na anemia ferropriva. Já as alterações bioquímicas estão associadas com a hipoferremia, apesar de haver abundantes quantidades de ferro nos depósitos de armazenamento dos macrófagos (LEE *et al.*, 1998).

A anemia de doença crônica é apresentada por Kent et al (1994 apud CARVALHO *et al.*, 2009) como sendo um provável mecanismo de defesa evoluído do hospedeiro frente às infecções microbianas, já que o baixo nível de ferro plasmático inibe a proliferação microbiana, mecanismo chamado de “imunidade nutricional”. A patogênese desse tipo de anemia abrange três anormalidades principais: diminuição da sobrevivência das hemácias, resposta prejudicada da medula e distúrbio no metabolismo do ferro.

Ocorre diminuição da sobrevivência das hemácias devido à ativação de macrófagos em processos infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos, em que a hiperatividade do sistema monocítico fagocitário promove um aumento da depuração de hemácias levemente danificadas por anticorpos ou calor. Outras condições como febre, liberação de hemolisinas e de toxinas bacterianas podem lesar suficientemente a membrana da hemácia, levando a uma remoção prematura da circulação, diminuindo o tempo de sobrevivência das hemácias de 120 para 80 dias em média (CARVALHO *et al.*, 2009).

A medula óssea é capaz de aumentar de 6 a 8 vezes a taxa de produção de hemácias, podendo facilmente compensar a modesta redução da sobrevivência dos eritrócitos, contudo, na anemia de doença crônica ocorre uma redução dessa capacidade de proliferação devido a três fatores: secreção impropriamente baixa de eritropoetina (EPO), resposta reduzida à EPO e eritropoese limitada pelo ferro. Essa resposta inadequada da medula óssea pode ser explicada pela ativação de macrófagos e pela liberação de citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1) e IL-6, fator de necrose tumoral alfa (FNT- α) e do interferon gama (INF- γ), que atuam inibindo a proliferação dos precursores eritrocitários. A ação inibitória dessas citocinas é maior que o estímulo proliferativo da EPO (CANÇADO *et al.*, 2002).

As citocinas e a hepcidina possuem um importante papel no desenvolvimento da anemia de doença crônica como mediadores inflamatórios no distúrbio do metabolismo do ferro. O FNT- α e o INF- γ induzem a aquisição de ferro ferroso pelos macrófagos estimulados e inibem a exportação do ferro pela ferroportina, acumulando-o no sistema monocítico fagocitário. Por outro lado, as IL-1, IL-6 e IL-10 causam esse acúmulo pelo aumento da expressão da ferritina, causando diminuição da concentração de ferro sérico. Já a hepcidina, hormônio peptídeo envolvido na homeostase do ferro, atua reduzindo a passagem do ferro armazenado nos

enterócitos para o plasma, como também inibe a mobilização do ferro acumulado nos macrófagos. As ações dessas substâncias resultam no aumento dos estoques de ferro e diminuição da oferta desse mineral à medula, propiciando uma eritropoese deficiente (GROTTO, 2008).

Faz-se necessário evidenciar que existem duas vias de liberação de ferro pelos macrófagos ao plasma, uma rápida que libera o ferro obtido do catabolismo da hemoglobina quase imediatamente, e uma mais lenta, envolvida com os depósitos de armazenamento das células. Aparentemente, a via rápida está bloqueada na anemia de doença crônica, e isso se deve em parte ao aumento da síntese de lactoferrina, uma proteína encontrada em várias secreções exócrinas e constituinte básico de grânulos específicos de neutrófilos. Durante os processos inflamatórios, infecciosos e/ou neoplásicos a IL-1 estimula a secreção de lactoferrina, que se liga ao ferro com maior avidéz que a transferrina e mediante receptores específicos na membrana dos macrófagos é fagocitada e possibilita que o ferro seja incorporado à ferritina. A lactoferrina é similar à transferrina, mas difere desta por possuir maior afinidade com o ferro, principalmente em pH baixo, e por não liberar o ferro nela contida à medula, diminuindo assim a eritropoese (LEE *et al.*, 1998).

Outro fator que também favorece o acúmulo de ferro no sistema monocítico fagocitário é a síntese aumentada de apoferritina, que em condições normais é sintetizada em resposta ao aumento da concentração de ferro, mas na anemia de doença crônica está aumentada e a presença do linfócito T ativado inibe a ação do INF- γ , que por sua vez através da ação do óxido nítrico aumenta a formação de ferritina, estimulando a via lenta de liberação de ferro ao plasma (CANÇADO *et al.*, 2002).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho visa traçar um perfil do comportamento do ferro e ferritina sérica frente aos hemogramas de pacientes atendidos pelo Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da Fundação Véritas na cidade de Bauru – SP.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os resultados de exames laboratoriais de ferro sérico, ferritina sérica e hemogramas de 106 pacientes do LAC da Fundação Véritas na cidade de Bauru;
- Verificar como o ferro e a ferritina sérica se apresentam em um grupo populacional diversificado;
- Verificar quais são as variações dos índices eritrocitários nas duas anemias;
- Demonstrar estatisticamente os dados obtidos e apresentá-los em defesa de Trabalho de Conclusão de Curso de graduação em Farmácia.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um trabalho retrospectivo aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Sagrado Coração, no qual foram analisados dados relativos a 106 pacientes de ambos os sexos com níveis de hemoglobina inferiores a 12 e 13g/L para mulheres e homens, respectivamente, e/ou valor de hematócrito abaixo de 41% para homens e 36% para mulheres, sendo todos os indivíduos maiores de 15 anos e atendidos pelo Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da Fundação Vértas na cidade de Bauru, São Paulo, durante o período de 26/06/2007 a 26/10/2009.

Foram coletados dados referentes a resultados de três exames laboratoriais de cada paciente: ferro sérico, ferritina sérica e hemograma. Estes foram obtidos através da base de dados Pleres, utilizada pelo LAC e foram analisados de forma quantitativa com a elaboração de estatísticas.

Os níveis de ferro sérico foram determinados no aparelho Labmax, por métodos colorimétricos usando-se kits Fe Liquiform da marca Labtest com os seguintes valores de referência: de 65 a 170 μ g/dL para homens e de 50 a 170 μ g/dL para mulheres. A concentração de ferritina sérica foi determinada no aparelho Labmax, com kits Ferritina Turbiquest® também da marca Labtest, com os seguintes valores de referência: de 20 a 300ng/mL para homens de 15 a 120ng/mL para mulheres. Os hemogramas foram obtidos por citometria de fluxo com o auxílio do aparelho Sysmex XT-1800i. Todos os valores normais são referentes a indivíduos maiores de 15 anos.

Com base nos resultados dos exames anteriores, os pacientes foram separados em dois grupos: anemia ferropriva e anemia de doença crônica. Os indivíduos com anemia ferropriva foram assim classificados levando em consideração aspectos morfológicos, como hipocromia e microcitose, e fisiopatológicos, como ferro sérico e/ou ferritina sérica em níveis abaixo do nível inferior normal. Já os indivíduos com anemia de doença crônica foram assim classificados quando apresentaram níveis de ferritina normais ou aumentados e ferro sérico normais ou diminuídos. Esses pacientes foram posteriormente avaliados quanto a seus dados clínicos e epidemiológicos quando disponíveis.

Baseando-se nestes critérios, 46 pacientes puderam ser classificados como portadores de anemia ferropriva e 60 como portadores de anemia de doença crônica. Os dados referentes a esses pacientes foram submetidos a uma análise

estatística usando-se o Programa Pacotico. O teste “t” de Student foi utilizado para verificar a relação entre as variáveis, sendo que valores de $p < 0,05$ (5%) foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 106 pacientes analisados o grupo que apresentou anemia ferropriva se compôs de 46 pacientes, 32 do sexo feminino e 14 do sexo masculino, com uma média de idade de 41 anos Já no grupo referente aos portadores de anemia de doença crônica, o total de pacientes foi de 60, 30 pacientes do sexo masculino e 30 do sexo feminino e a média de idade foi de 46 anos. A distinção dos pacientes de acordo com a média de idade e sexo é apresentada na Tabela 1. Houve dificuldade para a coleta de dados referentes a pacientes do sexo masculino que apresentassem anemia ferropriva, pois os mesmos dificilmente apresentavam deficiência de ferro.

TABELA 1 – Anemias, idade média e sexo

	Gênero	N	%	Média	Mínimo	Mediana	Máximo
ANEMIA FERROPRIVA	Feminino	32	30,2	40,34	22	44,0	72
	Masculino	14	13,2	43,86	15	48,5	71
ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA	Feminino	30	28,3	42,60	17	39,00	75
	Masculino	30	28,3	49,90	16	49,00	87

A Tabela 2 mostra uma comparação entre os grupos de anemia ferropriva (AF) e anemia de doença crônica (ADC) levando em consideração as variáveis: idade, ferritina sérica, ferro sérico, hemoglobina, Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) e Índice de Anisocitose Eritrocitária (RDW). Observa-se que nos 106 pacientes estudados não houve diferença significativa entre as idades, as quais mantiveram suas médias na casa dos 40 anos. Porém, todas as outras variáveis analisadas apresentaram-se de forma desigual nas anemias estudadas. No grupo com AF, todos os parâmetros possuíram valores abaixo dos do grupo com ADC, com exceção do RDW, que apresentou uma anisocitose mais elevada na AF, 17,48%, do que na ADC, 15,41%. Isso mostra como esses dois tipos de anemias se comportam de forma diferenciada quando comparadas sob certos aspectos.

TABELA 2 – Anemias e variáveis

Variáveis	Média		Estatística	Conclusão
	AF	ADC		
IDADE	41,41	46,25	$p = 0,138$	AF = ADC
Ferritina (ng/mL)	15,87	286,54	$p = 0,000$	AF \neq ADC
Ferro ($\mu\text{g/dL}$)	33,26	83,98	$p = 0,000$	AF \neq ADC
Hemoglobina (g/dL)	10,15	11,31	$p = 0,001$	AF \neq ADC
VCM (fL)	74,27	87,87	$p = 0,000$	AF \neq ADC
HCM (pg)	22,51	28,38	$p = 0,000$	AF \neq ADC
CHCM (g/dL)	30,15	32,25	$p = 0,000$	AF \neq ADC
RDW (%)	17,48	15,41	$p = 0,003$	AF \neq ADC

VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; RDW: Índice de Anisocitose Eritrocitária.

De uma forma geral, ainda é possível comparar o comportamento das variáveis de acordo com o sexo em cada tipo de anemia, como é demonstrado nas Tabelas 3 e 4.

TABELA 3 – Anemias e o gênero feminino - 62 indivíduos

Variáveis	Média		Estatística	Conclusão
	AF	ADC		
Ferritina (ng/mL)	14,51	175,19	$p = 0,000$	AF \neq ADC
Ferro ($\mu\text{g/dL}$)	37,21	71,14	$p = 0,001$	AF \neq ADC
Hemoglobina (g/dL)	9,98	10,82	$p = 0,013$	AF \neq ADC
VCM (fL)	74,98	85,77	$p = 0,000$	AF \neq ADC
HCM (pg)	22,82	27,13	$p = 0,000$	AF \neq ADC
CHCM (g/dL)	30,30	31,64	$p = 0,001$	AF \neq ADC
RDW (%)	17,00	15,63	$p = 0,157$	AF = ADC

VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; RDW: Índice de Anisocitose Eritrocitária.

TABELA 4 – Anemias e o gênero masculino - 44 indivíduos

Variáveis	Média		Estatística	Conclusão
	AF	ADC		
Ferritina (ng/mL)	18,99	397,88	$p = 0,000$	AF \neq ADC
Ferro ($\mu\text{g/dL}$)	24,24	96,83	$p = 0,000$	AF \neq ADC
Hemoglobina (g/dL)	10,53	11,80	$p = 0,089$	AF = ADC
VCM (fL)	72,62	89,97	$p = 0,000$	AF \neq ADC
HCM (pg)	21,81	29,63	$p = 0,000$	AF \neq ADC
CHCM (g/dL)	29,81	32,87	$p = 0,000$	AF \neq ADC
RDW (%)	18,57	15,19	$p = 0,002$	AF \neq ADC

VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; RDW: Índice de Anisocitose Eritrocitária.

Segundo Lee *et al.* (1998), em pacientes de ambos os sexos com deficiência de ferro, foram registrados valores médios de ferritina sérica de 3 a 6ng/mL. Por outro lado, alguns estudos consideram os valores inferiores normais de 10, 12 e 20ng/mL (PAIVA *et al.*, 2000). Os limites inferiores normais adotados nesta pesquisa estão de acordo com a metodologia aplicada para a quantificação de ferritina sérica no LAC, sendo correspondentes a 15 e 20ng/mL para mulheres e homens, respectivamente (LABTEST, 2009). Os valores médios encontrados nesta pesquisa para mulheres e homens foram de 14,51 e 18,99ng/mL, caracterizando uma depleção dos estoques de ferro dos pacientes.

De acordo com a metodologia adotada pelo LAC, em relação às médias de ferritina sérica encontradas nos pacientes com ADC, os limites superiores normais para mulheres e homens são de 120 e 300ng/mL, respectivamente. Logo, os valores obtidos de 175,19ng/mL para mulheres e 397,88ng/mL para homens indicam que os pacientes possuem um armazenamento patogênico de ferritina em seus depósitos.

O ferro sérico apresentou-se com uma média de 37,21 $\mu\text{g/dL}$ para mulheres e 24,24 $\mu\text{g/dL}$ para homens com AF. Em outro estudo de pacientes com AF, o ferro encontrava-se reduzido a uma média de 28 $\mu\text{g/dL}$ (LEE *et al.*, 1998). Contudo, os valores de referência para mulheres e homens são de 50 $\mu\text{g/dL}$ e 65 $\mu\text{g/dL}$. Já no grupo de ADC, a média de ferro sérico encontra-se dentro dos valores normais tanto para mulheres, 71,14 $\mu\text{g/dL}$, quanto para homens, 96,83 $\mu\text{g/dL}$. Esperava-se que os valores fossem reduzidos, porém concentrações normais de ferro sérico também

podem ser observadas em casos de anemia de doença crônica (CANÇADO *et al.*, 2002).

Em relação à hemoglobina, como já foi citado, a OMS determina que concentrações abaixo de 12g/dL para mulheres não grávidas e de 13g/dL para homens caracterizam a anemia. A média para AF observada no grupo feminino foi de 9,98 e de 10,53g/dL para homens, enquanto que nos casos de ADC as médias para mulheres e homens foram de 10,82 e 11,80g/dL, ou seja, concentrações ligeiramente maiores neste grupo. Isso ocorre devido ao fato de a ADC não ser tão pronunciada como a anemia ferropriva. Para ambos os sexos, a deficiência de ferro resulta em uma queda da concentração de hemoglobina para 8g/dL (4-12g/dL), enquanto que nos casos de doenças crônicas essas concentrações são de 10g/dL (8-13g/dL) (LEE *et al.*, 1998).

Avaliando os parâmetros morfológicos das anemias, percebe-se que a anemia ferropriva tem caráter microcítico e hipocrômico, com valores de VCM de 74,27fL, de HCM de 22,51pg e de CHCM de 30,30g/dL, contando ainda com um RDW médio de 17,48%, segundo a Tabela 2. Já a anemia de doença crônica mostrou-se normocítica e normocrômica, com valores de VCM, HCM, CHCM e RDW de 87,87fL, 28,38pg, 32,25g/dL e 15,41%, respectivamente. Os valores de referência para esses índices eritrocitários são: 80-98fL para VCM, 26-34pg para HCM, 31-37g/dL para CHCM e <15% para o RDW. Entretanto, apesar de os valores relativos aos pacientes com anemia de doença crônica estarem em seus intervalos normais, 33,3% dos pacientes do sexo feminino e 16,7% do sexo masculino apresentaram microcitose e/ou hipocromia em pesquisa no esfregaço sangüíneo. Pesquisas indicam que a percentual de microcitose e hipocromia na ADC pode chegar a 20 e 30%. Isso pode ter ocorrido devido ao baixo índice de alteração morfológica ocasionado pela doença crônica, visto que, além da restrição de ferro à medula, outro fator importante na etiopatogenia dessa anemia é a inibição da eritropoese pelas citocinas (CARVALHO *et al.*, 2009; CANÇADO *et al.*, 2002).

No grupo de anemia ferropriva, de acordo com as Tabelas 3 e 4, os valores de VCM para mulheres é de 74,98fL e para homens de 72,62fL. Por outro lado, no grupo de anemia de doença crônica, para mulheres e homens, esses valores são de 85,77 e 89,97fL. Esses valores são ratificados quando comparados com a literatura, já que pacientes de ambos os sexos com AF apresentaram valor médio de VCM de

74fL (53-93) e aqueles com ADC apresentaram uma média de 86fL (70-95) (LEE *et al.*, 1998).

Os índices HCM e CHCM avaliam a concentração de hemoglobina nos eritrócitos, permitindo averiguar a existência de hipocromia. De acordo com as Tabelas 3 e 4, os valores referentes a essas variáveis indicam a presença de hipocromia nos pacientes com anemia ferropriva e normocromia nos pacientes com doenças crônicas. Em alguns estudos, foram observados valores médios de HCM e CHCM para pacientes deficientes em ferro de 20pg (14-29) e 28g/dL (22-31), respectivamente e valores de CHCM para aqueles com doenças crônicas de 32g/dL (26-32). Com isso pode-se notar que os pacientes atendidos pelo LAC possuem valores de HCM e CHCM na mesma faixa do que os achados na literatura (LEE *et al.*, 1998; CANÇADO *et al.*, 2002).

Os valores de RDW indicam que a anisocitose é mais pronunciada em pacientes com anemia ferropriva, 17,00% para mulheres e 18,57% para homens, do que os com doenças crônicas, 15,63 para mulheres e 15,19 para homens. Em estudo realizado no Hospital Governador Israel Pinheiro, foram encontrados valores de RDW para anemia ferropriva e de doença crônica de $16,4 \pm 1,6\%$ e $16,0 \pm 2,4\%$. Como é de se esperar, o índice de anisocitose em pacientes com anemia ferropriva é maior, visto que coexiste no sangue periférico uma maior quantidade de hemácias produzidas durante os estágios progressivos de deficiência de ferro, dando lugar a uma população com tamanho variado de hemácias, tanto normocíticas quanto microcíticas, ao passo que na anemia de doença crônica a inibição da eritropoese parece ser o principal fator causador da anemia (MATOS, 2007).

As Tabelas 5 e 6 mostram a comparação entre os sexos dos pacientes em relação a uma mesma anemia. Percebe-se que em relação à AF, Tabela 5, não houve diferença estatística significativa, com todas as variáveis possuindo valores bastante próximos. Provavelmente, essa semelhança de resultados é devida ao fato de a AF ser causada por fatores menos diversificados que ADC, como a diminuição do aporte de ferro à medula, possuindo assim valores de referência para os limites inferiores em uma faixa similar.

TABELA 5 – Gêneros feminino e masculino para AF - 46 indivíduos

Variáveis	Média		Estatística	Conclusão
	Feminino	Masculino		
Ferritina (ng/mL)	14,51	18,99	$p = 0,252$	F = M
Ferro ($\mu\text{g/dL}$)	37,22	24,24	$p = 0,178$	F = M
Hemoglobina (g/dL)	9,98	10,53	$p = 0,358$	F = M
VCM (fL)	74,98	72,62	$p = 0,476$	F = M
HCM (pg)	22,82	21,81	$p = 0,452$	F = M
CHCM (g/dL)	30,30	29,81	$p = 0,416$	F = M
RDW (%)	17,00	18,57	$p = 0,148$	F = M

VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; RDW: Índice de Anisocitose Eritrocitária.

Por outro lado, no caso da ADC, Tabela 6, existe uma grande variedade de doenças e condições que propiciam o surgimento dessa anemia. Existem muitas diferenças entre as variáveis. Isso ocorre porque os valores de referência para homens e mulheres muitas vezes diferem bastante. Por exemplo, o nível superior de ferritina sérica para mulheres é de 120ng/mL enquanto que para homens esse valor é de 300ng/mL. As semelhanças encontradas referem-se apenas ao VCM e ao RDW. Este resultado era esperado, já que quando há microcitose na ADC os valores de VCM raramente estão abaixo de 72fL para ambos os sexos e como a inibição da eritropoese pela ação das citocinas parece ser o fator mais decisivo no desenvolvimento dessa anemia não é esperado que ocorra uma grande diversidade de tamanhos na população eritrocitária, representada pelos valores de RDW (CARVALHO *et al.*, 2009).

TABELA 6 – Gêneros feminino e masculino para ADC - 60 indivíduos

Variáveis	Média		Estatística	Conclusão
	Feminino	Masculino		
Ferritina (ng/mL)	175,19	397,88	p = 0,001	F ≠ M
Ferro (µg/dL)	71,14	96,83	p = 0,018	F ≠ M
Hemoglobina (g/dL)	10,82	11,80	p = 0,029	F ≠ M
VCM (fL)	85,77	89,97	p = 0,0556	F = M
HCM (pg)	27,13	29,63	p = 0,005	F ≠ M
CHCM (g/dL)	31,64	32,87	p = 0,005	F ≠ M
RDW (%)	15,63	15,19	p = 0,651	F = M

VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; RDW: Índice de Anisocitose Eritrocitária.

As Tabelas de 7 a 10 mostram, separadamente, a relação existente entre cada variável dentro de cada anemia e de acordo com cada sexo com os valores de referência adotados neste trabalho (Ho).

TABELA 7 – Teste contra Ho de AF para o sexo feminino

Variáveis	Média	Intervalos de normalidade	Estatística	Conclusão
Ferritina (ng/mL)	14,51	15 - 120	p = 0,386	AF = Ho
Ferro (µg/dL)	37,21	50 - 170	p = 0,020	AF ≠ Ho
VCM (fL)	74,98	80 - 100	p = 0,004	AF ≠ Ho
HCM (pg)	22,82	26 - 34	p = 0,000	AF ≠ Ho
CHCM (g/dL)	30,30	31 - 37	p = 0,011	AF ≠ Ho
RDW (%)	17,00	≤ 15	p = 0,000	AF ≠ Ho

VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; RDW: Índice de Anisocitose Eritrocitária.

TABELA 8 – Teste contra Ho de AF para o sexo masculino

Variáveis	Média	Intervalos de normalidade	Estatística	Conclusão
Ferritina (ng/mL)	18,99	20 - 300	p = 0,412	AF = Ho
Ferro (µg/dL)	24,24	65 - 170	p = 0,000	AF ≠ Ho
VCM (fL)	72,62	80 - 98	p = 0,014	AF ≠ Ho
HCM (pg)	21,81	26 - 34	p = 0,003	AF ≠ Ho
CHCM (g/dL)	29,81	31 - 37	p = 0,040	AF ≠ Ho
RDW (%)	18,57	≤ 15	p = 0,002	AF ≠ Ho

VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; RDW: Índice de Anisocitose Eritrocitária.

Em relação às Tabelas 7 e 8, que dizem respeito à anemia ferropriva, apesar de a ferritina estar diminuída em relação aos seus limites inferiores normais, com valores de 14,51ng/dL para mulheres em um intervalo de referência de 15 a 120ng/dL e valores de 18,99ng/dL para homens em um intervalo de 20 a 300ng/dL, os valores encontrados em ambos os sexos não apresentaram diferença estatística significativa com a população normal. Por outro lado, os níveis séricos de ferro e os valores de VCM, HCM e CHCM estão todos diminuídos em relação aos seus limites inferiores normais e os valores de RDW para os dois sexos estão elevados. Portanto, em ambos os sexos a anemia ferropriva se apresenta como uma anemia hipocrômica, microcítica com presença de anisocitose e deficiência de ferro sérico.

TABELA 9 – Teste contra Ho de ADC para o sexo feminino

Variáveis	Média	Intervalos de normalidade	Estatística	Conclusão
Ferritina (ng/mL)	175,19	15 - 120	p = 0,048	ADC ≠ Ho
Ferro (µg/dL)	71,14	50 - 170	p = 0,999	ADC = Ho
VCM (fL)	85,77	80 - 100	p = 0,999	ADC = Ho
HCM (pg)	27,13	26 - 34	p = 0,999	ADC = Ho
CHCM (g/dL)	31,64	31 - 37	p = 1,000	ADC = Ho
RDW (%)	15,63	≤ 15	p = 0,223	ADC = Ho

VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; RDW: Índice de Anisocitose Eritrocitária.

TABELA 10 – Teste contra Ho de ADC para o sexo masculino

Variáveis	Média	Intervalos de normalidade	Estatística	Conclusão
Ferritina (ng/mL)	397,88	20 - 300	$p = 0,035$	ADC \neq Ho
Ferro ($\mu\text{g/dL}$)	96,83	65 - 170	$p = 0,999$	ADC = Ho
VCM (fL)	89,97	80 - 98	$p = 0,999$	ADC = Ho
HCM (pg)	29,63	26 - 34	$p = 0,999$	ADC = Ho
CHCM (g/dL)	32,87	31 - 37	$p = 0,999$	ADC = Ho
RDW (%)	15,19	≤ 15	$p = 0,350$	ADC = Ho

VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; RDW: Índice de Anisocitose Eritrocitária.

Já no caso do grupo de pacientes com ADC representados nas Tabelas 9 e 10, os níveis de ferro sérico e os índices eritrocitários não apresentaram diferença significativa em relação aos valores normais, indicando que a ADC é uma anemia de caráter normocrômico e normocítico. Contudo, em ambos os sexos, houve uma diferença significativa em relação aos níveis de ferritina sérica. Os pacientes femininos apresentaram níveis de ferritina sérica de 175,19ng/dL com intervalo de referência de 15 a 120ng/dL, e os pacientes masculinos apresentaram níveis de 397,88ng/dL com um intervalo de normalidade de 20 a 300ng/dL.

5 CONCLUSÃO

Os pacientes com anemia ferropriva apresentaram valores médios de ferritina sérica de 15,87ng/dL, ferro sérico de 33,26µg/dL, VCM de 74,27fL, HCM de 22,51pg e CHCM de 30,15 g/dL, sendo estes diminuídos em relação aos limites inferiores normais encontrados na literatura, apresentando também valores de RDW aumentados, 17,48%. Com isso pôde-se confirmar que a anemia ferropriva tem caráter microcítico e hipocrômico, com presença de anisocitose, e que existe ferropenia, caracterizada pela queda das concentrações de ferro sérico e pela depleção dos estoques de ferro no organismo.

Na anemia de doença crônica, os pacientes apresentaram os seguintes valores: ferritina sérica de 286,54ng/dL, ferro sérico de 83,98µg/dL, VCM de 87,87fL, HCM de 28,38pg, CHCM de 32,25g/dL e RDW de 15,41%. Isso mostra que a anemia de doença crônica geralmente ocorre como anemia normocítica, normocrômica e com baixa anisocitose. Porém, notou-se que 33,30% dos pacientes do sexo feminino e 16,67% do sexo masculino que possuíam anemia de doença crônica apresentaram microcitose e/ou hipocromia. Já a ferritina apresentou-se bastante elevada em ambos os sexos.

Pode-se afirmar que a dosagem de ferritina sérica é um importante parâmetro para a avaliação dos depósitos de ferro do organismo bem como na diferenciação entre as anemias ferropriva e de doença crônica.

REFERÊNCIAS

- LEE, G. R. Fatores Nutricionais na Produção e Função dos Eritrócitos. In _____. **Wintrobe hematologia clínica**. 1. ed. São Paulo: Editora Manole Ltda. 1998. 1v. p. 166-207.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 269 de 22 de setembro de 2005. **Visalegis**, Brasília, 2005. Disponível em: <<http://www.crd.defesacivil.rj.gov.br/documentos/IDR.pdf>>. Acesso em: 07 maio. 2009.
- DESSYPRIS, E.N. Eritropoese. In: LEE, G. R. **Wintrobe hematologia clínica**. 1. ed. São Paulo: Editora Manole Ltda. 1998. 1v. p. 139-165.
- LORENZI, T. F. Anemias. In _____. **Manual de Hematologia: propedêutica e clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 196-294.
- SANTOS, P. C.J.L *et al.* Alterações Moleculares Associadas à Hemocromatose Hereditária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, jul. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n3/aop5109.pdf>>. Acesso em: 07 maio. 2009.
- GROTTO, H. Z. Metabolismo do Ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Campinas, v. 30, n. 5, p. 390-397, set/out. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30n5/v30n5a12.pdf>>. Acesso em: 07 maio. 2009.
- FILHO, M. B.; FERREIRA L.O.C. Prevenção e Tratamento da Anemia Nutricional Ferropriva: novos enfoques e perspectivas. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 1996. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/csp/v12n3/0267.pdf>>. Acesso em: 14/11/2009.
- CARVALHO, M. C. de; BARACAT, E. C. E.; SGARBIERI, V. C. Anemia Ferropriva e Anemia de Doença Crônica: Distúrbios do Metabolismo de Ferro. **Segurança Alimentar e Nutricional**, Campinas, v. 13, n.2, p. 54 –63, 2006. Disponível em: <http://www.unicamp.br/nepa/arquivo_san/Anemias.pdf >. Acesso em: 07 maio. 2009.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Cadernos de Atenção Básica: carência por micronutrientes**. 1. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007.
- PEREIRA, R. C.; DINIZ, A. da S.; FERREIRA, L. O. C. New findings on iron absorption conditioning factors. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, v. 4, n. 2, p. 241-248, jul/set. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292004000300003>. Acesso em: 07 maio. 2009.

World Health Organization, Department of Health & Human Services – USA, Centers for Disease Control and Prevention Atlanta. **Worldwide Prevalence of Anaemia 1993 – 2005**: WHO global database on anaemia. Geneva: WHO, 2008.

World Health Organization, United Nations Children’s Fund, United Nations University. **Iron Deficiency Anaemia**: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva, Suíça: WHO, 2001.

World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. **Assessing the Iron Status of Populations**: including literature reviews. 2. ed. Geneva, Suíça: WHO, 2004.

CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Anemia de Doença Crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 24, n. 2, p. 127-136, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v24n2/a09v24n2.pdf>>. Acesso em: 07 maio. 2009.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia**: fundamentos e prática. Ed. Rev. Atual. São Paulo: Atheneu, 2005.

PAIVA, A. A. *et al.* Parâmetros para a avaliação do estado nutricional de ferro. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 4, p. 421-426, ago. 2000.

MATOS, J. F. *et al.* Índice de anisocitose eritrocitária (RDW): diferenciação das anemias microcíticas e hipocrômicas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto, 2007.

LABTEST. Ferritina Turbiquet. 2009. 1 bula.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética**USC** UNIVERSIDADE
SAGRADO
CORACÃO**PRPPG**
Pró-reitoria
de Pesquisa e
Pos-graduação**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**
Protocolo n.º 124/09**Título do Projeto:**

COMPARAÇÃO DOS PARÂMETROS DE FERRO E FERRITINA NAS ANEMIAS FERROPRIVA E POR DOENÇAS CRÔNICAS

Pesquisador (a) Responsável: DANIELA BARBOSA NICOLIELO**Comitê de Ética:**

O CEP analisou, baseado em parecer competente, o presente projeto e o considerou aprovado.

Data: 25/9/2009**Assinatura do Presidente:***Prof. Dr. Marcos da Cunha Lopes Virmond*