

DEFICIÊNCIA DE FERRO

Everson Augusto Krum*

Resumo

A perda de ferro pelo organismo humano é ocorrência comum. Pode acontecer por fatores naturais e incontroláveis, gerando uma série de outros problemas que afetam a saúde e a qualidade de vida dos indivíduos. Investigar seu metabolismo, absorção, perda e conseqüências de uma ingestão deficiente de ferro pelos indivíduos é o objetivo a que se propõe o presente estudo.

Abstract

The iron loss by the human body is a common fact. It may happen because of a series of natural and incontrolled facts, producing a series of other problems that affects the health and life quality of the individuals. To investigate its metabolism, absorption, loss and results of a deficient ingestion of iron by the individuals is the objective of this study.

Introdução

Deficiência de ferro é o estado em que o conteúdo de ferro do organismo está menor que o normal. Isto ocorre em vários graus de severidade, passando muitas vezes despercebido.

Depleção de ferro é o estágio mais precoce da deficiência. Nele o estoque de ferro está ausente, mas a concentração do ferro sérico e os níveis de hemoglobina estão normais.

Deficiência de ferro sem anemia é um estágio mais avançado de deficiência. Caracteriza-se pelo diminuto ou ausente estoque de ferro, geralmente baixa concentração de ferro sérico e saturação de transferrina sem anemia muito grave.

Anemia por deficiência de ferro é o estágio mais avançado de sua deficiência. Caracteriza-se pelo diminuto ou ausente estoque de ferro, baixa concentração de ferro sérico, baixa saturação de transferrina e baixa hemoglobina ou baixo hematócrito.

Em algumas raras doenças, como hemossiderose pulmonar idiopática ou a hemoglobinúria paroxística noturna, a anemia por deficiência de ferro pode ocorrer sem a depleção dos estoques de ferro. Deve-se a uma redistribuição dos estoques de ferro do organismo.

As manifestações clínicas da anemia por deficiência de ferro, palidez, dispnéia e edema já foram descritas no Papyrus Ebers, o manual egípcio de terapias, relativo ao período antes de Cristo, e eram causadas provavelmente por ancilostomídeos. A clorose é outra causa de anemia por deficiência de ferro. No início do século 20, foi estabelecido que a clorose era caracterizada pela diminuição dos

* Mestrando em Farmacologia. Docente da UNIPAR

conteúdos de ferro do sangue e a presença de hemácias hipocrômicas.

1. Metabolismo do ferro

O conteúdo total de ferro de um ser humano saudável permanece dentro de limites relativamente estreitos. A perda de ferro do organismo corresponde com precisão ao ferro absorvido a partir dos alimentos. Esta perda não se deve à excreção no sentido habitual, mas à perda de células intactas contendo ferro.

As células epiteliais dos tratos gastrintestinal e urinário e as epiteliais da pele são responsáveis pela perda diária normal de ferro, em homens, de cerca de 1 mg. Nas mulheres, o fluxo menstrual, a gravidez e a lactação constituem outras vias de perda de ferro.

O conteúdo de ferro do organismo em um homem adulto normal é de cerca de 50 a 55 mg/kg de peso corporal; e nas mulheres, de mais ou menos 35 a 40 mg/kg. Esta diferença reflete a elevada incidência de deficiência de ferro em mulheres e não indica qualquer diferença fundamental no metabolismo do ferro.

A maior parte do ferro do organismo é encontrada na hemoglobina, com menores quantidades na mioglobina e nos compostos de armazenamento de ferro. Apenas uma pequena fração é encontrada no plasma, que está ligado à transferrina.

Quadro - Distribuição do Ferro no Organismo

Compartimento	Homem (70 kg, 1,77 m.)	
	mg	%
Hemoglobina	2.000	67
Mioglobina	130	3,5
Pool lábil	80	2,2
Outros tecidos	8	0,2
Ferritina-hemossiderina	1.000	27
Transporte	3	0,08

Fonte: Williams Hematology, 1995

O metabolismo do ferro é dominado pelo seu papel na síntese de hemoglobina. O ferro incorporado à hemoglobina é utilizado repetidamente em um ciclo interno - o ciclo do ferro. O compartimento do ferro plasmático, em que o ferro está ligado à proteína de transporte, transferrina, é muito importante para o ciclo. O ferro passa do plasma para as células eritróides precursoras na medula óssea. Estas então sintetizam hemoglobina e, com maturação, são liberadas na circulação.

Ao final de 120 dias, as hemácias são ingeridas pelos macrófagos, principalmente nos sinusóides esplênicos e o ferro é extraído da hemoglobina pela enzima heme-oxigenase. Uma pequena parte desse ferro é armazenada nos macrófagos como ferritina, porém a maior parte volta ao plasma, onde ela se liga à transferrina, completando o ciclo.

No homem adulto normal, cerca de 30 mg de ferro completam o ciclo do ferro diariamente. No entanto, 1 a 2 mg de ferro deixam o plasma diariamente e penetram no fígado e em outros tecidos, onde o ferro é utilizado para a síntese de outras hemoproteínas, como citocromos e mioglobina.

a) Absorção

Apenas 5% a 10% do ferro da dieta são absorvidos diariamente para equilibrar, com exatidão a quantidade perdida. A quantidade de ferro absorvida pode aumentar em até 5 vezes, se as reservas de ferro do organismo estiverem reduzidas ou caso a eritropoese seja acelerada.

A quantidade absorvida diminui em estados de sobrecarga de ferro ou caso exista hipoplasia eritróide. O equilíbrio total do ferro do organismo é, dessa forma, regulado na fase absorptiva, mas os mecanismos que a regulam ainda não foram definidos.

Nos seres humanos, o ferro é absorvido principalmente no duodeno através de duas formas distintas: uma, para o ferro na forma heme; e outra, para o ferro na forma de sais ferrosos e férricos. O ferro heme é derivado da hemoglobina, da mioglobina e de outras proteínas heme, em alimentos de origem animal.

A exposição ao ácido e às proteases do suco gástrico libera o heme de sua apoproteína. O heme é rapidamente captado pelas células epiteliais gastrintestinais e o ferro é tornado disponível pela degradação enzimática. A absorção do ferro heme é muito pouco influenciada pelos outros componentes da dieta.

A disponibilidade depende do estado de oxidação e da solubilidade do ferro e da presença de substâncias quelantes na dieta. Os fatores que modificam a forma na qual o ferro é apresentado às células da mucosa intestinal desempenham importante papel na quantidade de ferro que pode ser absorvida.

No pH ácido, normalmente encontrado no estômago, tanto o ferro ferroso quanto o férrico são absorvidos. Os pacientes submetidos à gastrectomia ou que apresentam acloridria por outras razões, mostram diminuição da absorção de ferro. Substâncias, como o ácido ascórbico, promovem a absorção de ferro ao reduzir parte do ferro sérico em ferroso, que permanece solúvel em pH neutro.

Constituintes da dieta como citrato aumentam a solubilidade do ferro inorgânico e assim aumentam sua absorção. Fitatos, fibras detergentes neutras e outras substâncias presentes nos cereais, nos grãos e no milho diminuem a absorção de ferro.

A captação de ferro pelo lume intestinal é dependente e regulada pela energia. A captação de Fe^{59} pelas células da mucosa duodenal em indivíduos com deficiência de ferro é duas a três vezes maior do que a dos indivíduos normais. Apesar da correção da anemia em ferropênicos, através de transfusões de concentrados de hemácias não diminuírem a captação de ferro, a reposição de suas reservas no organismo torna o processo de captação no duodeno mais próximo do normal.

Após o ferro penetrar na célula da mucosa, ele precisa ser transportado para a superfície serosa dos intestinos, onde penetra no plasma. O ferro das células pode ter dois destinos. Um é ser incorporado à ferritina, no citosol da própria célula da mucosa. A maior parte do ferro ferritina acaba sendo perdida quando as células da mucosa intestinal descamam mais ou menos de três a quatro dias.

O ferro não incorporado à ferritina das células da mucosa é transportado através das células e finalmente aparece no plasma como ferro sérico, ligado

à transferrina.

b) Transporte

A transferrina é uma glicoproteína responsável pelo transporte de ferro no plasma, sendo o fígado a principal fonte de síntese. A transferrina é capaz de ligar-se a dois átomos de ferro no estado férrico. Geralmente é quantificada pela quantidade de ferro que irá fixar, chamada de capacidade total de fixação do ferro (TIBC).

Nos indivíduos considerados normais, apenas a metade ou um terço dos pontos de ligação existentes na transferrina é ocupada. A concentração de ferro plasmático varia durante o dia, com valores mais elevados pela manhã e mais baixos à noite. Não ocorrem variações da TIBC durante o dia.

Com exceção de quantidades muito pequenas de ferro na ferritina, todo ferro do plasma é transportado pela transferrina. Não há registro de outra função da transferrina a não ser a de servir como proteína de transporte.

c) Armazenamento

A ferritina é uma apoferrina que possui ferro na sua cavidade central. Esta cavidade possui a capacidade de armazenar cerca de 4.000 moléculas de ferro. Existem estruturas semelhantes à ferritina em outros tecidos animais e vegetais.

A importância da ferritina reside na sua grande capacidade de armazenar ferro e poder, rapidamente, tanto captar, quanto liberar ferro. Os valores normais variam de 12 a 325 mg/ml e é um ótimo parâmetro para avaliar estados de deficiência de ferro, onde normalmente encontramos valores abaixo de 10 mg/ml.

A hemossiderina é a outra forma de armazenamento de ferro, derivada da ferritina e é encontrada predominantemente nas células do sistema monocítico fagocitário da medula, fígado e baço. No interior do macrófago a membrana dos eritrócitos ingeridos é rompida e o ferro da hemoglobina é oxidado ao estado trivalente, formando

metahemoglobina. O heme e a globina são dissociados pela heme-oxigenase e o ferro é liberado.

Em condições normais, a quantidade de ferro que penetra no macrófago aproxima-se daquela que o deixa. Quando há expansão da massa de hemácias ou estão sendo produzidos eritrócitos numa quantidade maior que a destruição, o ferro é mobilizado dos macrófagos e a quantidade de ferro que deixa o macrófago é maior do que a que entra. Quando a destruição é maior que a produção, a quantidade de ferro que entra é maior do que aquela que sai.

A mobilização de ferro do local de armazenamento sofre interferências de infecção, inflamação e doença maligna.

2. Etiologia

A deficiência de ferro pode ocorrer como resultado de:

- inadequada ingestão de ferro na alimentação;
- má-absorção de ferro;
- perda sangüínea;
- desvio do ferro para o feto e lactente durante a gravidez e a lactação;
- hemólise intravascular com hemoglobinúria;
- combinação desses fatores.

a) Inadequada ingestão de ferro na alimentação

Em lactentes, a deficiência de ferro é freqüente devido ao uso de leites sem complementação de ferro. Durante o 1º ano de vida o bebê nascido a termo necessita de aproximadamente 160 mg e o prematuro de 240 mg de ferro para a eritropoese. Cerca de 50 mg da necessidade é suprida pela destruição (fisiológica) de eritrócitos. O restante deve ser fornecido pela alimentação.

Os produtos derivados do leite são fontes pobres de ferro e a amamentação no seio ou com mamadeiras por muito tempo, sem complementação

com ferro, freqüentemente levam à anemia por deficiência de ferro.

Em crianças mais velhas, a dieta pobre em ferro pode contribuir para o desenvolvimento da anemia; mas outros fatores como parasitas intestinais ou sangramento gastrointestinal também podem estar presentes.

O ferro pode ser encontrado em quantidades variadas em muitos alimentos. O fígado é relativamente rico em ferro. Feijão, ervilhas, carne vermelha, aves e peixes contêm pequenas quantidades de ferro, não mais de 1 mg de ferro/onça (1 onça = 28,53g).

Todos os vegetais, exceto legumes, e todas as frutas são também fontes pobres de ferro ou são como o espinafre que possui ferro na forma de quelato e que não é absorvível.

O uso de utensílios de cozinha (panelas, frigideiras, etc.) de alumínio ou plástico, em substituição aos tradicionais, também contribui para uma menor ingestão de ferro. Os alimentos preparados em utensílios de ferro recebiam-no durante o cozimento.

Como um adulto do sexo masculino precisa absorver de seus alimentos apenas cerca de 1 mg de ferro por dia para manter um balanço férrico normal, a deficiência de ferro nos homens muito raramente é causada apenas pela insuficiência da dieta, mas sim, pela combinação com outros fatores. Há o relato de um homem ter permanecido 27 anos sob um regime quase isento de ferro.

b) Má-absorção

Um defeito intestinal que resulta em má-absorção de ferro é uma causa incomum de deficiência de ferro, exceto nos casos após cirurgia gastrointestinal e síndromes de má-absorção. Pacientes com ressecção gástrica subtotal desenvolvem anemia ferropriva alguns anos mais tarde. Muitos desses pacientes têm inadequada absorção de ferro da alimentação, causada em parte pelo trânsito intestinal mais rápido e em parte pelo fato de os alimentos passarem parcialmente digeridos como resultado da anastomose.

Felizmente esses pacientes absorvem bem o ferro administrado terapeuticamente após a gastrectomia parcial. Em síndromes de má-absorção, a absorção de ferro pode ser tão limitada que a deficiência só aparece depois de anos.

c) Perda Sangüínea

1) Gastrintestinal

Em homens e em mulheres pós-menopausa, a deficiência de ferro é mais comumente causada por sangramento crônico do trato gastrintestinal. Em adultos, as causas mais comuns são úlcera péptica, hérnia de hiato, gastrite (alcoólica e medicamentosa), hemorróidas, anormalidades vasculares, neoplasias e parasitas intestinais.

2) Trato respiratório

Devido à hemoptíase recorrente, anomalias congênitas do trato respiratório, anomalias vasculares dos brônquios, infecções crônicas, neoplasias, doença valvular do coração são as manifestações mais comuns. Anemia ferropriva severa é a manifestação da hemossiderose pulmonar idiopática e na síndrome de Goodpasture (glomerulonefrite progressiva com hemorragia intrapulmonar)

3) Trato Genitourinário

Sangramento menstrual é a causa mais comum de deficiência de ferro. A quantidade de sangue perdida em cada menstruação varia de mulher para mulher. A perda de sangue (e conseqüentemente de ferro) em cada ciclo menstrual é de cerca de 40 ml, sendo o limite superior da normalidade próximo de 80 ml. O volume de sangue perdido em cada ciclo é influenciado pelo uso de contraceptivos. Contraceptivos intra-uterinos aumentam o volume de sangue perdido; e orais, diminuem.

Excessivo sangramento pode ser causado por fibróides uterinos e neoplasias malignas.

4) Gravidez e lactação

Na gravidez, a perda de sangue pela mãe é devida ao desvio de ferro para o feto realizar a eritropoese. A perda decorrente do parto e da lactação corresponde a cerca de 900 mg, o equivalente à perda de 2 litros de sangue. Com isso, visualiza-se a importância da complementação oral de ferro da gestante e da lactante.

5) Hemólise intravascular e hemo-globinúria

A anemia por deficiência de ferro ocorre por hemólise causada por HPN, trauma eritrocitário mecânico, próteses aórticas e o ferro é perdido na urina na forma de hemossiderina, ferritina e hemoglobina.

Alguns atletas podem desenvolver anemia ferropriva, tais como os praticantes de corridas de longa distância (sangramento gastrointestinal devido à isquemia transitória do intestino durante o esforço), e nadadores (hemólise?).

6) Doença renal crônica tratada com hemodiálise

O uso de diálise extracorpórea para tratamento de doença renal crônica pode causar deficiência de ferro. Deve-se ao processo da diálise, a repetidas coletas de sangue para exame à diminuta ingestão e má-absorção de ferro e pelo uso de hidróxido de alumínio para controlar a hipofosfatemia.

7) Fibrose cística

A deficiência de ferro ocorre em cerca de 1/3 dos pacientes com fibrose cística, mas não relacionada à gravidade da doença e pode ser devida à não prescrição de complementação oral a essas crianças.

3. Patogenia

Três fatores patogênicos estão envolvidos na anemia ferropriva:

- inadequada síntese de hemoglobina;
- defeito geral na produção celular;
- redução da sobrevivência dos eritrócitos (somente quando a anemia é severa).

Quando há completo esgotamento corporal de ferro, ocorrem alterações em muitos tecidos. A hemossiderina e a ferritina praticamente desaparecem da medula e de outros locais de armazenamento.

Há redução da atividade de outras proteínas férricas: citocromo c, citocromo-oxidase, xantina-oxidase, mioglobina, etc., como também de enzimas que não contêm nem requerem ferro. Muitos tecidos na deficiência férrica apresentam o metabolismo celular perturbado, pois algumas enzimas afetadas fazem parte do ciclo de Krebs.

A capacidade de secreção de ácido clorídrico da mucosa gástrica está reduzida, melhorando com a correção da deficiência de ferro (exceto em pacientes com mais de 30 anos de idade).

A ocorrência de disfunção do sistema nervoso na escassez de ferro é sugerida pelo fato de alguns pacientes se queixarem de parestesias, edema papilar e outras manifestações neurológicas.

a) Incidência

A deficiência de ferro está presente em todo o mundo, atingindo pessoas de todas as idades e grupos econômicos, apesar de ser mais comum entre muito jovens, deficientes em alimentação e mulheres. Apresenta-se como um dos maiores males crônicos da humanidade, pois atinge cerca de 30% da população mundial, alcançando níveis maiores em locais onde há helmintíase intestinal e fome.

Como visto, mulheres grávidas representam um outro grande grupo de anêmicos por deficiência de ferro.

Dados da OMS mostram que cerca de 1,3 bilhões de pessoas são anêmicas por deficiência de ferro, sendo em sua maioria, crianças em idade pré-

escolar, e escolar e 51% de mulheres grávidas.

b) Achados clínicos

Quando a anemia se desenvolve lentamente, como no sangramento oculto crônico, os mecanismos homeostáticos providenciam adaptações. Pacientes com pronunciada anemia ferropriva podem ter vários graus de fadiga, cansaço ou palpitação.

Não há relação entre a gravidade dos sintomas e a concentração da hemoglobina sanguínea. Fadiga, irritabilidade, vertigens e cefaléia são queixas comuns dos pacientes.

A diminuição dos estoques de armazenamento e dos tecidos precede o aparecimento da anemia, sugerindo que alguns sintomas se devem mais a uma inadequada função de enzimas ou proteínas dependentes de ferro do que da hemoglobina.

Cefaléia, parestesias e sensação de língua “queimando” são mais sintomas de deficiência de ferro devidos não à anemia, mas sim, à deficiência de ferro nas células teciduais.

Pica é o desejo de comer substâncias estranhas tais como sujeira, barro, gelo, etc., e é um achado típico dessa anemia, sendo facilmente curada com o tratamento com ferro.

Outros achados físicos incluem palidez, glossite (língua lisa e avermelhada), estomatite, coiloníquia e hemorragia retiniana.

c) Achados laboratoriais

1) Eritrócitos

Anisocitose dos eritrócitos é a mudança morfológica primeiramente reconhecível acompanhada de ovalocitose moderada. Em crianças e bebês a hipocromia pode aparecer primeiro. Com o agravamento, a anemia passa a normocítica normocrômica (Hgb > 11 g/dl e VCM < 80 fl) e então, com o avançar da deficiência, a concentração da hemoglobina, a contagem de hemácias, o VCM e o

HCM declinam juntos. Essas mudanças dos índices são caracteristicamente anormais em adultos, quando a anemia ferropriva é moderada ou severa.

Com as mudanças dos índices, vistas acima, os eritrócitos aparecem no esfregaço. Microcíticos e hipocrômicos podem parecer células “em alvo” e eliptócitos.

A amplitude de distribuição de células vermelhas (RDW) é uma forma de diferenciar anemias por deficiência de ferro de outras anemias microcíticas. Este dado é fornecido com os modernos aparelhos de automatização em hematologia.

A contagem de reticulócitos está geralmente normal ou pouco diminuída.

2) Leucócitos

Geralmente a contagem dos leucócitos está normal, podendo aparecer alguns neutrófilos com hipersegmentação. No acontecimento de uma hemorragia de grandes volumes pode haver discreta neutrofilia. Na presença de ancilostomídeos pode ocorrer eosinofilia.

3) Plaquetas

A contagem de plaquetas aumenta cerca de duas vezes nos pacientes com sangramento ativo e o valor retorna ao normal após o tratamento. Essa trombocitose seria devida à perda contínua de sangue mais do que à deficiência de ferro. Alguns pacientes apresentam trombocitopenia devida ou como resposta ao tratamento ou consequência de deficiência de folato ou ainda por seqüestro esplênico.

d) Medula

O grau de celularidade da medula e a relação mielóide/eritróide são variáveis. Numa deficiência

severa de ferro, os eritroblastos da medula podem ser menores que o normal, com pouco citoplasma, e de forma irregular contendo pouca hemoglobina. As alterações morfológicas não são características o suficiente para um diagnóstico preciso.

Uma redução ou ausência de hemossiderina na medula é uma característica da ferropenia. Em esfregaços não corados, esses grânulos aparecem dourados e refráteis. O teor de hemossiderina é avaliado com mais facilidade e segurança após coloração com azul da Prússia. Ferro dos estoques dos macrófagos da medula podem ser vistos nas espículas ou no esfregaço aspirado. Os grânulos de ferro normalmente encontrados em 10% ou mais dos eritroblastos tornam-se raros, mas podem não estar totalmente ausentes.

A evolução dos estoques de ferro medular é uma maneira sensível e fidedigna para o diagnóstico da anemia ferropriva. Em pacientes que receberam transfusões de sangue ou terapia com ferro via oral, ele pode não ser rapidamente mobilizado da medula, e a deficiência de ferro não ser reconhecida pela análise da medula.

Em alguns pacientes com leucemia mielóide crônica e possivelmente também naqueles com mielofibrose, a medula apresenta inadequada capacidade de estocar ferro e a ausência desse ferro é observada sem que haja evidência da deficiência. Esses pacientes não respondem ao tratamento oral com ferro.

4. Metabolismo do ferro

a) Ferro sérico

No soro de adultos com anemia ferropriva, a concentração de ferro está baixa e os valores variam, dependendo do método utilizado. A determinação dos valores do ferro está sujeita a variáveis que podem levar a erro, como uso de tubos de vidro para a coleta, contaminação dos reagentes com ferro, turbidez, etc.

A presença de hemólise descarta a amostra.

A concentração de ferro também é influenciada por estados patológicos e fisiológicos. Fisiologicamente, a concentração tem um ritmo diurno, sendo a máxima entre 7 e 10 horas da manhã e a mínima perto das 9 da noite. Mulheres com sangramento menstrual, fazendo uso de terapia hormonal e após a retirada de contraceptivos orais apresentam concentração férrica diminuída.

A concentração também fica reduzida na presença de processos inflamatórios agudos ou crônicos, câncer e após infarto agudo do miocárdio.

Medicação com ferro via oral deve ser suspensa por 24 horas e a injeção parenteral de ferro pode resultar em alta concentração de ferro durante semanas.

b) Capacidade de fixação de ferro e transferrina

A capacidade total de fixação de ferro freqüentemente está aumentada mas pode estar normal ou diminuída. Um valor normal da saturação da transferrina com ferro sérico baixo é visto na anemia de doenças crônicas.

c) Ferritina

A concentração de ferritina apresenta correlação com as reservas de ferro do organismo. Na anemia ferropriva, a ferritina está diminuída com valores abaixo de 10 ug/l. Aumentos moderados ocorrem em doenças inflamatórias como artrite reumatóide, doença de Gaucher, doença renal crônica e tumores e em alguns casos podem refletir remissões ou recidivas.

Grandes aumentos ocorrem em pacientes com hepatite e tratamento com ferro oral ou parenteral.

A determinação de ferritina apresenta um sucesso diagnóstico de 91%.

Conclusão

Quando a anemia ferropriva é severa, o diagnóstico é mais facilitado, uma história de sangramento, a palidez pode ser aparente, o esfregaço apresenta hipocromia, poiquilocitose e microcitose evidentes sem policromatofilia. Entretanto, em algumas situações, os achados podem ser semelhantes a outras doenças, dificultando o diagnóstico.

Fluxograma para diagnóstico de anemia hipocrômica e ou microcítica.

Ferro medular ausente anemia ferropriva
Ferritina diminuída

Ferro sérico diminuído

Ferro medular aumentado
Ferritina normal ou aumentada anemia de doença crônica
Talassemia

Ferro sérico normal + eletroforese de hemoglobina

Hemoglobinopatias(S,C,D,E)
Sideroblastos na medula aumentados

Ferro sérico aumentado

Anemia sideroblástica
Congênita adquirida

Bibliografia

LEE, G. Richard, et al. Wintrobe's Clinical Hematology, Lea & Febiger 9. ed. Filadélfia, 1993.