

# Anemias Carenciais

Cecília Fernandes Lorea  
Julho/2009

Idade	Hg (g/dl)		Hct (%)		Hemácia		VCM (fL)		HCM (pg)		CHCM (g/dL)	
	Média	-2 SD	Média	-2 SD	Média	-2 SD	Média	-2 SD	Média	-2 SD	Média	-2 SD
<b>Nasc. *</b>	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31	33	30
<b>1-3 dias**</b>	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95	34	31	33	29
<b>1 semana</b>	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28	33	28
<b>2 semanas</b>	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28	33	28
<b>1 mês</b>	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28	33	29
<b>2 meses</b>	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26	33	29
<b>3-6 meses</b>	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25	33	30
<b>0,5-2 anos</b>	12,0	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23	33	30
<b>2-6 anos</b>	12,5	11,5	37	34	4,6	3,9	81	75	27	24	34	31
<b>6-12 anos</b>	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	29	25	34	31
<b>12-18 anos</b>												
<b>Feminino</b>	14,0	12,0	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25	34	31
<b>Masculino</b>	14,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25	34	31
<b>18-49 anos</b>												
<b>Feminino</b>	14,0	12,0	41	36	4,6	4,0	90	80	30	26	34	31
<b>Masculino</b>	15,5	13,5	47	41	5,2	4,5	90	80	30	26	34	31

- Vitamina B<sub>12</sub>
- Folatos
- Ferro

# Anemias Megaloblásticas

---

# Anemias Megalobláticas

- Macrocitose
- Deficiências de cianocobalamina (vit. B<sub>12</sub>)
- e folatos.

Caracterizadas por importante distúrbio bioquímico envolvendo a síntese do DNA, responsável pelas manifestações citológicas e clínicas.

# Sinais e sintomas

- Quadro morfológico do sangue periférico e da medula óssea é idêntico nas def. de B12 e folato.
- MO hipercelular, com acentuado aumento de série eritróide devido ao excesso de eritropoetina, proporcional ao grau de anemia.
- Eritrócitos megaloblásticos

# Sinais e sintomas

- Reticulócitos normais ou baixos
- Discreta elevação da bilirrubina
- DHL pode aumentar até 15x o valor normal
- Metamielócitos e bastonetes gigantes e pleocariócitos
- Plaquetas gigantes

# Sinais e sintomas

- Fraqueza, dor na língua e parestesias é a tríade clássica na deficiência de vitamina B<sub>12</sub>.
- Diarréia, glossite, queilite, perda de apetite
- Discreta a moderada esplenomegalia
- Entre outros sintomas com manifestações mentais e de alterações em SNC
- Não esquecer das manifestações em fechamento do tubo neural em crianças nascidas de mães com def. de folato

# Vitamina B<sub>12</sub>

- Depósitos habitualmente suficientes para manter eritropoese por 2 a 5 anos.
- É produzida por bactérias, só é encontrada em alimentos de origem animal
- Necessidades diárias ínfimas (cerca de 0,5-2mg/dia)
- Carência de origem alimentar só em vegetarianos estritos
- Crianças de mães que usam dietas vegetarianas nos 3 anos que antecedem a gestação são suscetíveis à def. desta vitamina.

# Folatos

- Depósitos habitualmente suficientes para manter eritropoese por 3 a 4 meses.
- Fontes de folato são vegetais, fígado e frutas
- Necessidades de 50 $\mu$ g na criança e 100 $\mu$ g no adulto
- A anemia megaloblástica que ocorre em crianças de 1 a 16 meses é resultante da dieta inadequada, aumento das necessidades e infecções.
- O leite humano e o de vaca contém folato suficiente para prover os 50 $\mu$ g/dia, mas ferver o leite reduz em 40-80% os níveis de folato

# Folatos

- Má absorção devido a doenças intestinais crônicas com diarreia: D. celíaca, espru tropical e enterite regional
- Uso de anticonvulsivantes (hidantal, primidona, carbamazepina, fenobarbital)
- Alcoolismo
- Metotrexate, pirimetamina e trimetropim (em associação com sulfametoxazol)
- Anticoncepcionais

# Suplementar folato

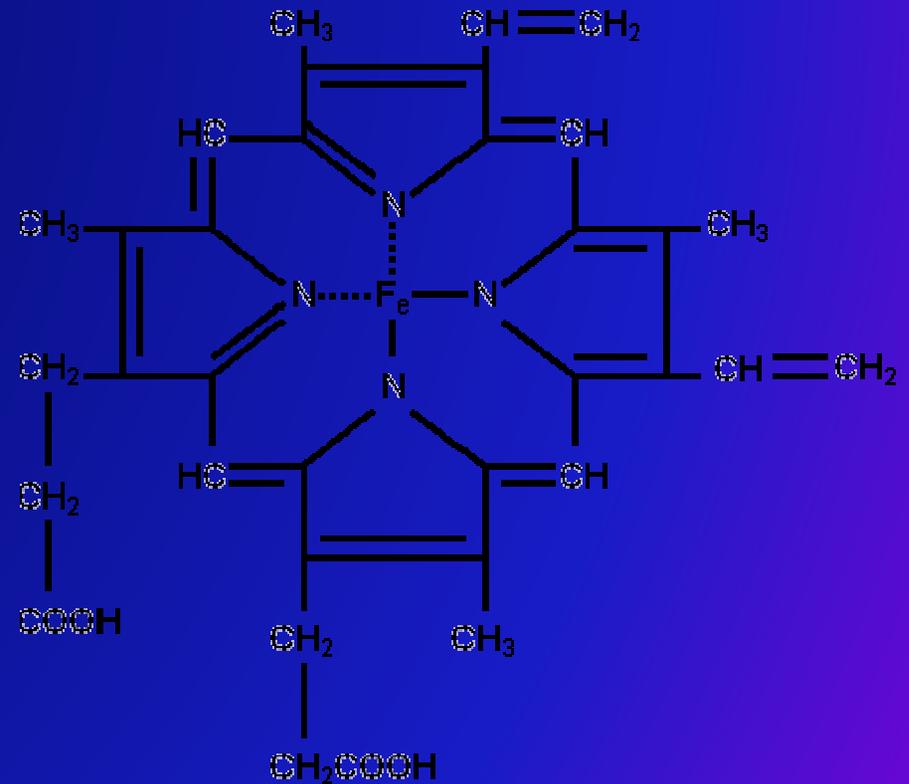
- Gestação e manter após parto (1mg/dia)
- Anemias hemolíticas crônicas (talassemia, anemia falciforme, esferocitose hereditária)

# Ferro



# Importância

Ferro é vital para o funcionamento de enzimas essenciais a nossa sobrevivência.



Além de dependermos de hemoglobina, proteína dependente de FERRO para transportar oxigênio dos pulmões até os tecidos periféricos.

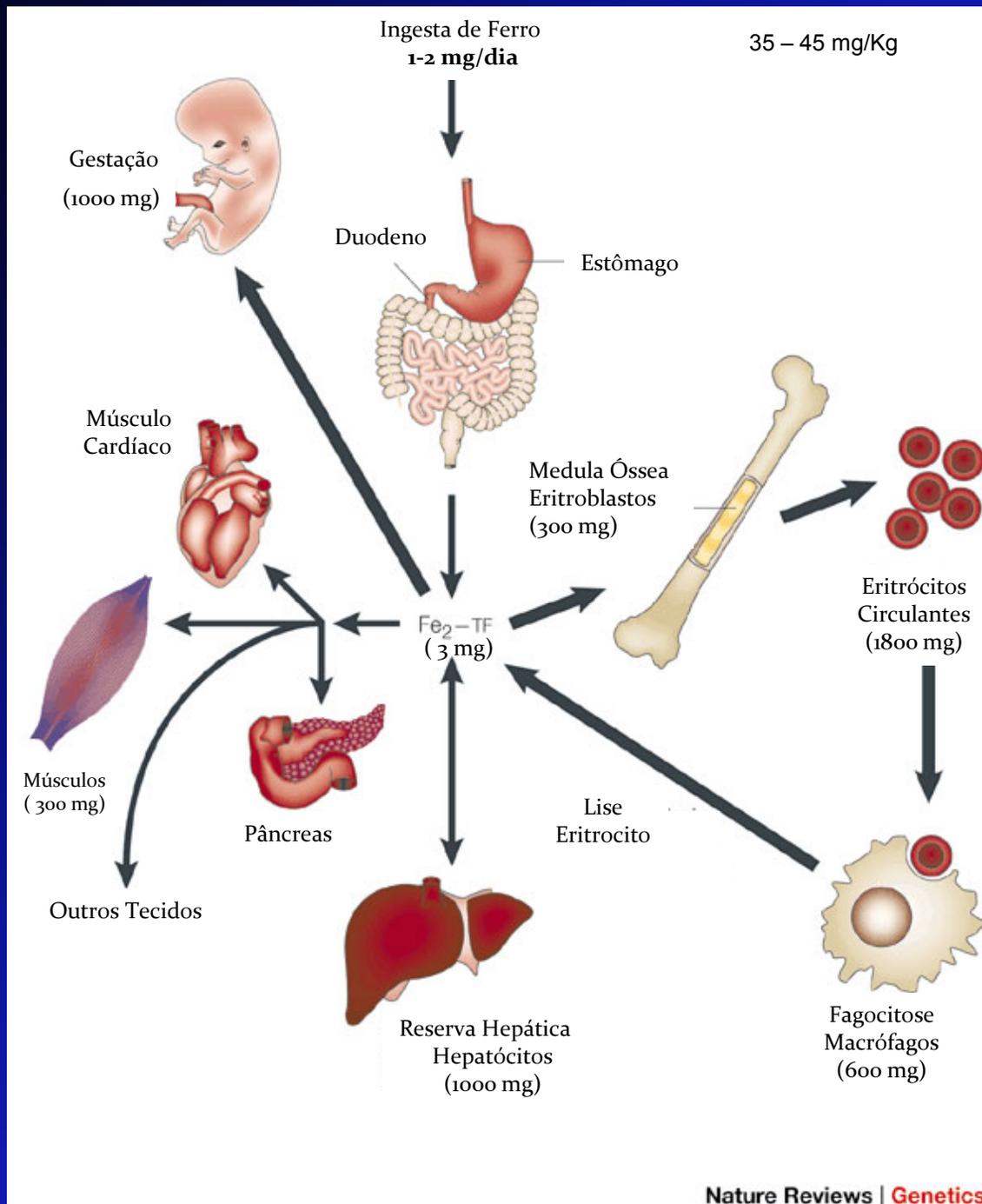
# Proteínas

- Proteínas que contém ferro
  - Hemoglobina
  - Mioglobina
  - Citocromos *a, b* e *c*
  - Citocromo P-450
  - Triptofano 1,2 dioxigenase
  - Catalase
  - Mieloperoxidase
- Enzimas dependentes de ferro
  - Aldeido oxigenase
  - NADH deidrogenase
  - Tirosina hidroxilase
  - Succinato deidrogenase
  - Triptofano hidrolase
  - Xantina oxidase
  - Ribonuclease redutase
  - Aconitase
  - Fosfoenolpiruvato carboxikinase

# O porquê

A chave para a utilidade biológica do ferro é sua habilidade de existir em dois estados de oxidação estáveis:

- $\text{Fe}^{2+}$  (Ferroso)
- $\text{Fe}^{3+}$  (Férrico)



# Eritrócitos

- 200 bilhões hemácias/dia = 0,8%/dia
- Cada célula possui 1 bilhão de átomos de ferro
- Cada ml de hemácias contém 1mg de ferro
- Necessidade diária de  $2 \times 10^{20}$  átomos (ou 20mg) de ferro elementar

# Fatores que influenciam absorção

- pH fisiológico (ferro ferroso → férrico – insolúvel)
- porção HEME mais aproveitado.
- Citrato e ascorbato aumentam a absorção de ferro (quelantes fracos - solubilizar o metal no duodeno)
- Fitatos vegetais, farelo e tanino também agem como quelantes do ferro mas atrapalham sua absorção.

# Absorção

- Produção aumentada de eritrócitos - maior turn over plasmático - maior absorção de ferro gastrointestinal.
- Fetos com talassemia - maior absorção de ferro placentária

# Ferro corporal

- 60 – 80% do ferro corporal está nas hemácias.
- 0,1% (4mg) circula no plasma ligado a transferrina
  - Solubiliza o ferro
  - Previne toxicidade (radicais livres)
  - Facilita o transporte
- Meia-vida do ferro na circulação é de 75 minutos.
- Outros sítios de ferro são o fígado e o baço.

# Perdas

- 0,9 mg por dia em adultos, destes 0,6mg pelo trato intestinal.
- Crianças:
  - 0,21mg de 0-12 meses
  - 0,25 mg 1-2 anos
  - 0,34mg dos 2-6 anos

# Transferrina

- Somente 1/3 da transferrina plasmática está ligada ao ferro
- Fígado - maior local de síntese e secreção de transferrina
- Outros locais de produção são: células de Sertoli dos testículos, oligodendrócitos do SNC, linfócitos, céls musculares e mamárias.
- Produção é regulada com mudanças hormonais da gestação, inflamação, excesso de ferro. Somente a produzida no fígado que sofre alterações.

# Ferritina

- Quantidade sérica - muito menor que a celular
- Doença hepática, infecção e inflamação crônica podem alterar esta relação.
- Níveis baixos (menor de 12mg/L) invariavelmente representam deficiência de ferro.
- Níveis altos deve-se ver a clínica, a relação linear de reserva e nível plasmático é válida para estoques entre 1 e 3 g.

# Necessidades

- No lactente nascido a termo as reservas presentes no nascimento podem suprir as necessidades até os 6 meses
- No pré-termo as reservas duram somente 2 – 3 meses.
- As necessidades são calculadas baseadas em uma absorção de 10% do ferro alimentar.
  - 1mg/Kg/dia até 15mg/dia para crianças a termo;
  - Baixo peso 2mg/Kg/dia até 15mg/dia, a partir dos 2 meses

# Deficiência de Ferro

# Etiologia

- Baixa absorção
  - Biodisponibilidade
    - Plantas tem ferro de baixa solubilidade e potentes quelantes naturais.
    - pH gástrico alto, reduz solubilidade.
    - Ferro heme têm sua absorção independente do pH gástrico e é prontamente absorvido.
  - Inibição da absorção
    - Metais como cobalto, chumbo, estrôncio.
  - Lesão da mucosa entérica
    - Doença intestinal inflamatória (Crohn, Sprue tropical, Doença celíaca)
  - Perda de intestino funcional

# Etiologia

- Perda Sangüínea
  - Gastrointestinal
    - Divertículo de Meckel
    - Úlcera péptica
    - Malformação arterio-venosa
    - Enteropatia provocada pelo leite de vaca
    - Parasitose (*Necator/Ancylostoma, Trichuris*)
  - Urinária
    - D. Berger
    - S. Goodpasture
  - Pulmonar
    - Hemosiderose pulmonar

# Etiologia

- Resumindo:
  - DIETA INADEQUADA
  - AUMENTO DA DEMANDA
  - PERDAS SANGÜÍNEAS
  - MÁ ABSORÇÃO DE FERRO

# Conseqüências

- Deficiência Pré-latente – estoques teciduais são depletados, sem mudança nos níveis de hematócrito ou ferro sérico.
  - Só é detectado por níveis de ferritina baixos.
- Deficiência Latente – estoques reticuloendotelial macrofágico é depletado. Não há mudança do hematócrito. Quantidade de hemoglobina do reticulócito diminui, mas o pull de eritrócitos parece normal
  - Ferro sérico cai e capacidade de ligação do ferro aumenta.
- Deficiência Franca – ANEMIA. Quantidade de ferro é limitante da produção
  - Microcitose e hipocromia

# Problemas

- Paladar
  - Anorexia, PICA
- TGI
  - Redução acidez gástrica,
  - gastrite atrófica,
  - sangramento da mucosa intestinal sem relação com a dieta,
  - diminuição do teste de tolerância a lactose,
  - bloqueio da absorção do ferro, da xilose, gorduras e vitamina A.

# Problemas

- SNC
  - irritabilidade e desinteresse,
  - distúrbios de conduta e percepção,
  - graus variados de distúrbio psicomotor em crianças com idade abaixo de 2 anos e parcialmente reversíveis com ferroterapia,
  - efeitos prolongados os permanentes no comportamento e em funções cognitivas, com déficit no Q.I. e nos testes de linguagem em crianças maiores.

# Problemas

- S. Imunológico
  - inibição da capacidade bactericida dos neutrófilos em crianças desnutridas,
  - diminuição da percentagem de linfócitos T,
  - diminuição da atividade da mieloperoxidase dos leucócitos.
- S. Muscular
  - diminuição da capacidade do trabalho e da tolerância aos exercícios.
- Pele e anexos
  - Atrofia papilar lingual,
  - Glossite
  - Coiloníquia
  - Queilites.
- Outras
  - Risco de aumento de concentração sanguínea de chumbo

# ANEMIA FERROPRIVA

# Prevalência

- Estima-se que 2 bilhões de indivíduos sejam anêmicos e 3,5 bilhões tenham deficiência de ferro.
- Cerca de 10% em países desenvolvidos
- $\pm$  50% em desenvolvimento
- Brasil algumas regiões chega a 83,5% em menores de 2 anos

# Anemia

- Microcítica
- Hipocrômica
- Trombocitose
  
- Prejudica oxigenação tecidual
  - Fraqueza
  - Fadiga
  - Palpitações

# Diagnóstico laboratorial

	Depleção de Estoques	Deficiência de Ferro sem anemia	Deficiência de Ferro com anemia
Ferritina	Diminuída	Diminuída	Diminuída
Ferro Sérico	Normal	Diminuído	Diminuído
Capacidade Ferropéxica	Normal	Aumentada	Aumentada
VCM	Normal	Normal	Diminuído
Hb	Normal	Normal	Diminuída

# Diagnóstico laboratorial

- Ferritina

- Valores inferiores a 10 – 12 ng/mL indicam depleção dos estoques de ferro em qualquer idade.
- Aumenta durante processo inflamatórios ou malignos.
- É pouco influenciada por ingestão exógena de ferro e por contaminação.

- Ferro sérico

- Tem enorme flutuação diurna principalmente após 3 anos ( mais alto pela manhã).
- Diminui em processos inflamatórios e malignos.
- Fatores dietéticos, métodos laboratoriais e erros por contaminação podem influenciar o resultado.

# Diagnóstico laboratorial

- Capacidade ferropéxica
  - Valores normais estão entre 250 a 400 g/dL
- Saturação da Transferrina
  - Índice mais sensível.
  - Calculado pela divisão da concentração de ferro sérico pela capacidade ferropéxica e multiplicado por 100.
  - Em crianças valores abaixo de 12 – 16% são considerados indicativos de deficiência de ferro.

# Diagnóstico Diferencial

- Talassemias
- Doenças da membrana eritrocitária
- Intoxicação por chumbo
- Doenças crônicas
- Neoplasias
- Infecções agudas e crônicas
- Deficiência de cobre
  
- Lembrar que deficiência de vitamina A e B6, produz anemia hipocrômica.

# Diagnóstico Diferencial

	Deficiência de Ferro	Traço Talassêmico	Anemia por doença Crônica
CHCM	Diminuído	Normal	Normal
RDW	Aumentado	Normal	Normal
Ferro Sérico	Diminuído	Normal ou Aumentado	Diminuído
Transferrina	Aumentado	Normal	Normal ou Diminuído
Saturação transferrina	Diminuído	Normal	Diminuído
Ferritina	Diminuído	Normal	Aumentado
HbA <sub>2</sub>	Normal	Aumentado	Normal

# Tratamento

- **Atuar na causa**
- Suplementação oral
  - Administração do suplemento a noite melhora absorção pelo trânsito diminuído
  - Suplementação com ácido ascórbico aumenta absorção
- Sulfato Ferroso
- Gluconato ferroso
- Complexos polissacarídicos

# Tratamento

- Dose:
  - 4 – 8mg/Kg/dia podendo ser dividida em 2 tomadas
- Após normalização da hemoglobina manter tratamento para repor reservas de ferro por pelo menos 4 a 8 semanas.
- Preparações líquidas podem escurecer dentes, orientar escovação após cada dose administrada.
- Escurecimento de fezes também pode ocorrer, orientar família quanto a benignidade.
- Transfusão somente em casos graves com risco de descompensação cardíaca.

# Dieta ideal

- Deve ser rica em carnes vermelhas vísceras e vegetais cozidos.
- Vegetais preferencialmente devem ser consumidos com frutas ricas em vitamina C.
- Fontes de ferro hemínico aumentam a absorção de ferro não-hemínico.
- Leites e derivados, chás, café e pães não devem ser consumidos junto ou perto do almoço e jantar.

# Resposta Inadequada

- **Não adesão**
- Perda sangüínea
- Duração insuficiente da terapia
- pH gástrico elevado
  - Antiácidos
  - Bloqueadores de histamina
  - Inibidores da bomba de prótons
- Inibidores da absorção/utilização do ferro
  - Intoxicação por alumínio (pacientes em hemodiálise)
  - Inflamação crônica
  - Neoplasia
- Diagnóstico Incorreto
  - Talassemia
  - Anemia Sideroblástica

# Suplementação em Crianças

- Sem o consumo de fórmulas fortificadas 20% desenvolvem deficiência de ferro e 10% anemia franca
- Estoque de ferro é feito nos últimos 3 meses de gestação e dura 6 meses aproximadamente.
- Pré-termos têm um risco maior de desenvolver deficiência de ferro, e seus estoques são depletados com 3 a 4 meses de idade.
- Leite materno inicialmente contém quantidade adequada de ferro independente do status materno (0,3mg/L), mas esta quantidade diminui após o 5º mês de lactação.
- Absorção do ferro presente no leite materno é de 20-50%, contra 10 – 12% do leite de vaca.

# Committee on Nutrition of American Academy of Pediatrics

- Aleitamento materno exclusivo até 6º mês.
- Após o 6º mês iniciar suplementação de ferro via oral – 1mg/Kg/dia em bebê amamentados.
- Bebês que não são amamentados no seio, devem receber formula suplementada com no mínimo 12mg/L de ferro durante o primeiro ano de vida.
- Cereais enriquecidos com ferro devem ser os primeiros alimentos sólidos introduzidos.
- Leite de vaca deve ser evitado durante o primeiro anos de vida, porque contém substâncias que quelam o ferro e, às vezes, induz hemorragia gastrointestinal oculta.

# Sociedade Brasileira de Pediatria

- RN a termo, AIG: em aleitamento materno, a partir do 6º mês ou desmame até 24 meses 1mg/Kg/dia ferro elementar ou 45mg/semana, exceto quem usa fórmulas fortificadas.
- Prematuros e baixo peso: a partir do 30º dia de vida, 2mg/Kg/dia durante 2 meses, após igual ao anterior.

# Ferro Parenteral

- Indicação
  - Ferro oral não é tolerado
  - É necessário rápida reposição de estoques
  - Absorção gastrointestinal está comprometida
  - Terapia com eritropoetina é necessária
- Ferro Dextran (noripurum) pode ser feito IM, mas é desencorajado pois a injeção é dolorosa e o derramamento no subcutâneo pode provocar descoloração da pele
- Administração IM em crianças não é recomendado.

# Ferro Dextran

- Ambas as vias (IM e EV) observar o paciente por 30 minutos após a administração pelo risco de anafilaxia.
- 10-15% dos pacientes sentirão artralgia leve a moderada no dia após o uso parenteral.
- Deve ser evitado em pacientes com artrite reumatóide pois pode produzir exacerbação da doença.
- Pico de reticulócitos em 10 dias e completa correção da anemia em 4-6 semanas, hematócrito normaliza em 1 – 2 semanas.

# Ferro Parenteral

- Dose:
  - Ferro administrado (mg) = (15 – Hemoglobina do paciente [g/dL]) x peso (Kg) x 3
- Dose IM máxima é de 100 mg. Testar sensibilidade ao ferro com 20mg inicialmente.
- Dose EV diária pode ser equivalente a dose total dividida em 3 dias consecutivos diluída em 100 mL de salina para cada 250 mg de ferro e infundida à 150mL/h.

# Referências

- Nathan, DG; Orkin, SH; Ginsburg, D; Look, AT. Hematology of Infancy and Childhood. Pennsylvania: Saunders Elsevier, 2003. p. 470-481.
- Braga, JAP; Tone, LG; Loggetto, SR. Hematologia para o Pediatra. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 23-34.
- Zago, MA; Falcão, RP; Pasquini, R. Hematologia Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 213-229.
- Iron homeostasis: Insights from genetics and animal models. Nature Rev Genet 2000. 1:208-217.