DOENÇA FALCIFORME

MINISTÉRIO DA SAÚDE

DOENÇA FALCIFORME

ORIENTAÇÃO SOBRE O USO DE SULFATO FERROSO EM CRIANÇAS

Brasília – DF
2015

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática

DOENÇA FALCIFORME

ORIENTAÇÃO SOBRE O USO DE SULFATO FERROSO EM CRIANÇAS

Brasília – DF
2015

2015 Ministério da Saúde.

Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <www.saude.gov.br/bvs>.

Tiragem: 1ª edição – 2015 – 25.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados
SAF Sul, Trecho 2, Edifício Premium, torre 2, sala 202
CEP: 70070-600 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-6152
Site: www.saude.gov.br
E-mail: sangue@saude.gov.br

Coordenação:
João Paulo Baccara Araújo – CGSH/DAET/SAS
Joice Aragão de Jesus – CGSH/DAET/SAS

Normalização:
Luciana Cerqueira Brito – Editora MS/CGDI

Capa, projeto gráfico e diagramação:
Fabiano Bastos

Apoio financeiro:
Universidade Federal de Minas Gerais

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática
Doença falciforme : orientação sobre o uso de sulfatoferroso em crianças / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
60 p. il.

ISBN 978-85-334-2307-7

1. Doenças falciformes. 2. Saúde da criança. 3. Deficiência de ferro. I.Título.

CDU 616.155.194

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2015/0539

Título para indexação
Sickle cell disease – Recommendation for ferrous sulfate utilization in children

SUMÁRIO

Introdução	5
Epidemiologia da doença e do traço falciforme	9
Doença falciforme e o uso de sulfato ferroso	11
Recomendações sobre o uso de ferro profilático em lactentes com doença falciforme	15
Referências	41
Equipe técnica	47
Anexo A	49
Anexo B	51
Centros de referência em Doença Falciforme	55

Introdução

A doença falciforme (DF) é uma das enfermidades genéticas e hereditárias mais comuns no mundo. Sua causa é uma mutação no gene que produz a hemoglobina A, originando outra variante. Esta se denomina hemoglobina S, uma herança recessiva. Existem outras hemoglobinas variantes. Exemplos: C, D, E etc. Estas, em par com a S, constituem um grupo denominado de DF: anemia falciforme (HbSS), S/Beta talassemia (S/b Tal.), as doenças SC, SD, SE e outras mais raras. Apesar das particularidades que distinguem os diversos subtipos de DF, todas têm manifestações clínicas e hematológicas semelhantes e são cuidadas de forma muito semelhante.

Entre as DFs, a de maior significado clínico é popularmente identificada como anemia falciforme (AF), determinada pela presença da HbS em homozigose (HbSS), ou seja, a criança recebe de cada um dos pais um gene para a hemoglobina S. A presença de apenas um gene para a hemoglobina S, combinado com outro gene para a hemoglobina A, configura o padrão genético AS (heterozigose), que não produz manifestações da doença e a pessoa é identificada como portadora de traço falciforme. Vale acentuar que essa pessoa não apresenta a doença, mas o serviço de saúde que fez o diagnóstico deve ofertar-lhe, assim como à sua família, orientações e informações adequadas sobre essa herança genética tendo como base a publicação *Doença falciforme: o que se deve saber sobre herança genética* (2014); <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_deve_saber_sobre_heranca.pdf>.

A mutação que configura as DF teve origem no continente africano e pode ser encontrada em várias populações de diversas partes do mundo. Apresenta alta incidência na África, na Arábia Saudita e na Índia. No Brasil, devido ao grande contingente da população africana desenraizada de suas origens e aqui trazida para o trabalho escravo, a DF expandiu-se e hoje faz parte de um grupo de doenças e agravos relevantes, presentes majoritariamente na população negra (pardos e pretos), de acordo com o *Manual de doenças mais importantes,*

por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente (2001); <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_etnicas.pdf>.

Por essa razão, a DF foi incluída nas ações da Política Nacional de Saúde Integral da População Negra (PNSIPN), de acordo com a Portaria MS/GM nº 992, de 13 de maio de 2009, e tem como subsídio o Regulamento do Sistema Único de Saúde (SUS), disposto na Portaria MS/GM nº 2.048, artigos 187 e 188, de 3 de setembro de 2009. Esses artigos definem as diretrizes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNDF).

O êxito da política de atenção à DF, como das demais situações de agravos implementadas no âmbito do SUS, tem muito a ver com outra medida do MS, em prática desde 2003. Trata-se da Política Nacional de Humanização (PNH). A aplicação da PNH baseia-se nos princípios da transversalidade e da inseparabilidade entre atenção e gestão. É uma política abrangente, que cobre todas as atividades do MS. Utiliza-se de ferramentas e de dispositivos com o propósito de consolidar redes, vínculos e corresponsabilidade entre usuários, trabalhadores e gestores, que constituem os diferentes níveis e dimensões da atenção e da gestão.

As pessoas com DF apresentam anemia crônica e episódios de dor leve a intensa, decorrentes do processo de vaso-oclusão causado pela forma de foice assumida pelas hemácias ao liberarem o oxigênio que carregam. Reduzem, assim, a oxigenação dos tecidos. Esse fenômeno decorre, justamente, pelo fato de que, com a falcização, as hemácias agregam-se umas às outras, causando as crises chamadas de vaso-oclusivas. Nessa situação, poderá haver interrupção de fluxo sanguíneo e a consequente morte de tecidos e órgãos. As crises álgicas intensas, a vulnerabilidade a infecções, o sequestro esplênico, a síndrome torácica aguda e o priapismo são algumas das intercorrências resultantes desse quadro.

O diagnóstico precoce, realizado na primeira semana de vida do recém-nato, dá-se por meio do teste do pezinho, uma competência dos Programas Estaduais de Triagem Neonatal (PETN). Estes, por sua vez, são regulamentados pelo Programa Nacional de Triagem

Neonatal (PNTN). O "teste do pezinho" – assim chamado por coletar gotas de sangue do calcanhar do recém-nato – é realizado pela Unidade Básica de Saúde (UBS) mais próxima da moradia da família da criança. Os exames de sangue para o diagnóstico são a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) ou a eletroforese de hemoglobina, que utiliza metodologia específica para essa faixa etária (focalização isoelétrica - IEF). Para identificar a doença em crianças com mais de quatro meses de idade, em adolescentes e em adultos, a eletroforese de hemoglobina pode ser aplicada nas diferentes metodologias existentes, presentes na Tabela SUS, e deve estar disponível nas UBS. Tanto o diagnóstico precoce quanto o tardio são fundamentais para a identificação, o registro e o acompanhamento dos casos. Isso contribui, de forma efetiva, para o planejamento e a organização da rede de atenção integral à DF.

Os medicamentos que compõem a rotina do tratamento da DF e integram a Farmácia Básica são: ácido fólico (de uso contínuo), penicilina oral ou injetável (obrigatoriamente até os cinco anos de idade), antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios (nas intercorrências). A hidroxiureia (HU) e os quelantes de ferro integram a assistência farmacêutica para Atenção Especializada, assim como o exame de imagem *doppler* transcraniano, para acompanhamento dos 2 aos 17 anos.

As crianças com DF apresentam risco de contrair infecções 400 vezes maior em relação à população infantil em geral. Por isso, é indicado rigoroso programa de prevenção, que alie o Calendário Nacional de Vacinação, estabelecido pelo MS, ao programa especial de vacinação para *Haemophilusinfluenzae;* hepatite B (recombinante)*;* e *Streptococcuspneumoniae* (polissacáride e heptavalente) associado à profilaxia com penicilina injetável ou oral. Essas vacinas já se encontram integradas ao Programa Nacional de Vacinação, e são utilizadas por todas as crianças brasileiras.

Historicamente, os hemocentros têm sido a referência para o tratamento das doenças hematológicas, o que inclui as pessoas diagnosticadas com DF, mas em quatro estados (Acre, Mato Grosso do Sul, Rio Grande do Sul e Goiás) o centro de referência localiza-se em ambulatórios de especialidades ou nos hospitais universitários.

Epidemiologia da doença e do traço falciforme

Dados do PNTN apresentam a magnitude da questão a ser enfrentada no Brasil, pela proporção de nascidos vivos diagnosticados com doença e com traço falciforme. Os referidos dados refletem a necessidade de organização, estruturação e qualificação da rede de assistência. As pessoas com traço falciforme necessitam apenas de orientação e de informação genética. Já a assistência prestada à pessoa com DF por equipe multiprofissional qualificada é de fundamental importância, tanto na orientação e na informação genética quanto no acompanhamento e tratamento clínico.

O diagnóstico precoce no PETN, uma rede organizada tendo a Atenção Básica como suporte, e a garantia do sistema de referência para Atenção Especializada são aspectos que poderão promover grande impacto no perfil de morbiletalidade. Este, na história natural da doença, é de morte para 80% das crianças com menos de cinco anos de idade que não recebem os cuidados de saúde necessários, de acordo com dados da literatura científica mundial.

Reconhece-se, cientificamente, que em qualquer doença o fator social associa-se fortemente ao determinante biológico, contribuindo de maneira decisiva para o agravamento do seu curso clínico. Em geral, as pessoas com DF – em maior número, pardas e pretas – incluem-se nos segmentos de menor poder econômico, reduzida escolaridade e muitas dificuldades de acesso aos serviços de saúde, conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS). Em sua grande maioria, essas pessoas são usuárias dos serviços públicos de saúde. Tais aspectos explicam as inquestionáveis dificuldades que enfrentam no dia a dia, conferindo-lhes condição de maior vulnerabilidade social no acesso à saúde. Por essa razão, torna-se fundamental a atuação da organização social dessas pessoas em associações, de modo a ampliar a capacidade de interlocução com os

gestores públicos, como preconiza um dos princípios do SUS: o controle social.

Todos os estados da Federação estão habilitados pelo MS para realizar a triagem de hemoglobinopatias nos recém-natos, no contexto do PNTN. Este passa atualmente por reformulação, e um banco de dados está sendo implantado para tornar preciso o cálculo da incidência da doença e do traço falciforme em todo o País. Os dados já disponíveis podem ser solicitados ao referido programa pelo *e-mail:* triagemneonatal@saude.gov.br.

Doença falciforme e o uso de sulfato ferroso

A DF tem como um dos seus principais sinais a anemia. Tal anemia, no entanto, resulta de encurtamento na sobrevida das hemácias. Por isso, não pode ser corrigida mediante a terapia com sulfato ferroso, como acontece no caso da anemia ferropriva, cuja origem está na carência alimentar de ferro. As pessoas com DF sempre terão hematócrito abaixo do mundialmente referido para todos os seres humanos, homens e mulheres, adultos e crianças. Isso não significa que as pessoas com DF não possam ter, também, carência de ferro alimentar, e tampouco que essa carência, em determinadas circunstâncias, não tenha que ser suprida com o sulfato ferroso medicinal. Crianças em crescimento, mulheres que ainda menstruam, gestantes e idosos podem apresentar necessidade de reposição de ferro oral por meio de alimentos adequados ou do sulfato ferroso. Tal reposição não corrigirá a anemia crônica da DF, mas poderá evitar o seu agravamento. A necessidade dessa reposição pode ser perfeitamente avaliada pelo profissional médico mediante exames específicos.

A Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS), realizada em 2006, constatou que a deficiência de ferro atinge 20,9% da população infantil brasileira entre 0 e 5 anos. A resolução da Anvisa nº 344, de 13 de dezembro de 2002, tornou obrigatória a adição de ferro e ácido fólico às farinhas de trigo e milho destinadas ao uso industrial, incluindo as de panificação e as farinhas adicionadas às pré-misturas, nas seguintes dosagens: para cada 100 g no mínimo 4,2 mg de ferro e 150 mg de ácido fólico. O ácido fólico é de uso contínuo em pessoas com DF. Já se utiliza dessa medida em países desenvolvidos que apresentam população significativa diagnosticada com DF, como os EUA. O Programa Nacional de Atenção Integral à Criança e ao Adolescente (Pronaica) tem protocolo recomendando o uso profilático de sulfato ferroso em lactentes e na população escolar de até cinco anos de idade. A dosagem

recomendada é de 1 mg/kg. No caso da população escolar, a responsabilidade pelo cumprimento desse protocolo é das unidades de ensino. Recentemente o MS criou o NutriSUS/Estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes (vitaminas e minerais) em pó, que está no anexo B desta edição.

A PNDF recebeu de usuários, diretamente ou por intermédio das associações, demanda sobre essa questão. Alegou-se, na formulação da demanda, que a adição de ferro aos alimentos assim como a Campanha Nacional de Prevenção da Anemia Ferropriva, nas escolas, poderiam ser prejudiciais às crianças com DF. Alegou-se que não se trata a anemia da DF com sulfato ferroso. Manifestou-se também a preocupação com o fato de que pessoas, nesse caso, viessem a apresentar uma intercorrência da DF, por sobrecarga de ferro. Essa intercorrência acontece quando as pessoas são submetidas a repetidas transfusões sanguíneas. A sobrecarga de ferro dá-se pela alta carga de ferro liberada nessas transfusões. Tal carga é muitas vezes maior, em comparação com aquelas contidas nos alimentos e nas doses profiláticas. Visando adotar orientação correta a propósito, a CGSH houve por bem financiar uma pesquisa e fazer um levantamento da literatura a respeito, que originou a nota técnica aqui contida (ver anexo). Trata-se, portanto, de mais um estudo com que passa a contar na sua atuação o Comitê de Assessoria Técnica em Doença Falciforme da CGSH.

A pesquisa, *Deficiência de ferro em lactentes brasileiros com doença falciforme*, foi realizada por pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e publicada no *Jornal de Pediatria*. O projeto, aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e pelo Comitê de Ética da Fundação Hemominas, obteve financiamento do Ministério da Saúde. O estudo envolveu 135 lactentes diagnosticados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG), cujos casos foram acompanhados pela Fundação Hemominas, no sentido de avaliar a deficiência ou sobrecarga de ferro em lactentes com a doença,

tendo como objetivo embasar a decisão de recomendar (ou não) a suplementação profilática de ferro na infância.

O texto a seguir, produzido a partir da citada pesquisa e de outras análises, constitui estudo relevante sobre o tema. Não se registravam, até então, estudos sistematizados que servissem de referência a respeito da situação nutricional do ferro em crianças com DF. Tanto a pesquisa como esta publicação contribuem, portanto, para esclarecer e definir a posição do MS sobre o uso de sulfato ferroso e dos alimentos acrescidos dessa substância em pessoas com DF. Desse modo, ao financiar a pesquisa em tela, a cargo da UFMG, o MS avança ainda na sua função de definir e nortear todas as questões pertinentes às pessoas com DF no País. Vale ressaltar que o presente trabalho destina-se prioritariamente a médicos e nutricionistas, mas também às pessoas com DF, usuárias do medicamento.

Recomendações sobre o uso de ferro profilático em lactentes com doença falciforme

Introdução

O risco potencial, mas ainda não comprovado, de sobrecarga de ferro ao longo da vida dos indivíduos acometidos foi a justificativa para a exclusão das crianças com anemia falciforme do Programa de Prevenção à Anemia Ferropriva, do Ministério da Saúde.

Embora terapias com o uso de quelantes do ferro sejam utilizadas há pelo menos duas décadas, os mecanismos de acúmulo tecidual do ferro em pacientes com doença falciforme ainda não estão completamente elucidados e parecem não ser similares aos dos pacientes portadores de talassemias ou de outras anemias hemolíticas hereditárias.

É evidente a escassez de estudos que avaliem a situação nutricional do ferro, de maneira sistemática, e sua heterogeneidade quanto à estratificação dos grupos, especialmente em relação a faixa etária, sexo e situação transfusional.

Os lactentes com doença falciforme são um grupo pouco estudado e com características bastante peculiares, teoricamente em risco para a ferropenia devido ao crescimento acelerado próprio da faixa etária. Há algum tempo se preconiza o estudo mais aprofundado da situação do ferro nesses pacientes.

Considerando a prevalência de anemia ferropriva na população brasileira, como será descrito na primeira parte desta publicação, torna-se preocupante o desconhecimento do tema e surge o questionamento: estariam os lactentes portadores de doença falciforme em risco de deficiência ou de sobrecarga de ferro?

Este trabalho tem o propósito de avaliar os parâmetros laboratoriais do metabolismo do ferro em crianças com doença falciforme, na tentativa de determinar a propriedade da sua exclusão de programas de combate à ferropenia e à anemia ferropriva.

Importância do ferro para o organismo humano

O ferro é nutriente indispensável à homeostase celular. Além de transportar oxigênio na molécula de hemoglobina, participa de vários processos metabólicos, compondo a estrutura da mioglobina, dos citrocromos e de outras enzimas. O ferro circula no sangue ligado às proteínas transferrina e lactoferrina e é armazenado principalmente no fígado.[9,19,24,42]

Cerca de 80% do ferro orgânico no recém-nascido são incorporados no último trimestre da gestação. Crianças prematuras têm, portanto, reservas insuficientes para atender às demandas impostas pelo crescimento. Esses recém-nascidos constituem caso especial, requerendo a instituição de profilaxia ferruginosa mais precocemente e em doses superiores àquelas preconizadas para os recém-nascidos a termo.

Crianças nascidas a termo, com peso adequado para a idade gestacional e amamentadas exclusivamente ao seio, têm as necessidades fisiológicas de ferro atendidas até os quatro ou seis meses de vida, não sendo necessária a suplementação. Deve-se ressaltar, porém, que os estoques fetais de ferro são diretamente afetados pela quantidade de ferro orgânico de suas mães. Entre os quatro e os seis meses de idade, há esgotamento gradual das reservas, e a alimentação passa a ter papel fundamental no suprimento desse nutriente.

Crianças em aleitamento artificial podem, dependendo do tipo de dieta láctea utilizada, ingerir ferro em quantidades marginais ou ter perdas intestinais de sangue causadas por fenômenos imunoalérgicos, nem sempre aparentes. A consequência final é o surgimento de anemia.

Aproximadamente 10% a 15% do ferro alimentar provêm do consumo de carnes e vísceras. Caracteriza-se por apresentar absorção intestinal mais rápida. O ferro não heme, dos vegetais, produtos lácteos e ovos, encontra-se principalmente sob a forma férrica; seu grau de absorção depende de fatores inibidores e facilitadores presentes na alimentação. Os fatores facilitadores são o ácido ascórbico e as carnes, os inibidores são fitatos (grãos, farinhas, legumes), oxalatos (folhas verdes), fosfatos (ovo), polifenóis (legumes) e taninos (chás, cafés), que formam compostos insolúveis com o ferro e, portanto, dificultam a absorção.[8,9]

A deficiência de ferro, além de dar origem à anemia no estágio mais avançado da depleção, tem sido associada, mais recentemente, a alterações precoces em diversos tecidos, órgãos e sistemas do organismo, compondo o que se convencionou designar "doença da deficiência de ferro". Nessa condição, não apenas o transporte de oxigênio está comprometido, mas também proliferação, crescimento e diferenciação de tecidos, mielinização, neurotransmissão e metabolismo energético. Antes mesmo do surgimento da anemia, podem ocorrer alterações da imunidade, do desenvolvimento cognitivo e da capacidade de trabalho, com impacto na epidemiologia de infecções, no desempenho escolar das crianças e na aptidão para o trabalho dos adultos, gerando custo social incalculável.

Estudos demonstram que crianças com anemia ferropriva apresentam pior desempenho quando avaliadas do ponto de vista de aquisições motoras e cognitivas, mesmo após a correção da anemia.[25,29,53] Recentemente, a relação causa efeito entre deficiência de ferro/anemia ferropriva e déficits cognitivos/comportamentais foi revista por McCann & Ames. Os autores concluíram que, pelo menos em relação à anemia ferropriva, há forte indicação de nexo causal, embora ainda seja precoce o estabelecimento inequívoco de tal relação.[31]

Metabolismo do ferro

Em condições fisiológicas, as hemácias têm vida média de 120 dias. Quando se tornam senescentes, são identificadas pelos órgãos do sistema retículo-endotelial e destruídas, liberando proteínas e ferro resultantes da degradação da hemoglobina. Os aminoácidos são aproveitados na síntese de novas proteínas. O ferro é transportado pela transferrina a diversos sítios para incorporação a novas moléculas proteicas e recompor reservas.[9,22,24]

No indivíduo adulto, aproximadamente 95% do ferro orgânico provêm da destruição dos eritrócitos senescentes. A criança, entretanto, é dependente do ferro dietético, que representa cerca de 30% das necessidades metabólicas no primeiro ano de vida.[10] Na faixa etária pediátrica, especialmente entre seis e dezoito meses de vida, há acelerada expansão corporal e proporcional aumento da massa muscular e do volume sanguíneo, ampliando as necessidades de ferro em até dez vezes.[50,56]

Absorção

A absorção do ferro pela mucosa do trato digestivo ocorre, predominantemente, no duodeno e no jejuno proximal, sendo regulada de acordo com fatores intrínsecos e extrínsecos. Os depósitos de ferro do organismo, as condições patológicas, tais como hipóxia e infecções, e as características da mucosa intestinal são considerados fatores intrínsecos. As características das fontes alimentares e a forma do ferro presente nos alimentos, assim como sua interação com outros componentes da dieta, são fatores extrínsecos.[10]

O processo de absorção do ferro compreende a sua captação pela membrana da borda em escova da mucosa intestinal (membrana apical), o transporte no interior do enterócito e sua transferência através da membrana celular para alcançar a circulação.[10,24]

O ferro não heme é transportado para o interior das células intestinais por, pelo menos, duas maneiras. A mais bem caracterizada, e possivelmente mais eficiente, é realizada pelo transportador de

metais divalente (DMT1), uma proteína expressa nas células duodenais. Na presença de acidez gástrica e pela ação de uma redutase férrica denominada "*duodenal cytochrome b*" (Dcytb), o ferro é transportado por meio da borda em escova pelo DMT1, que também transporta outros metais divalentes.[9,16,24] A segunda via de absorção do ferro não heme carece de ter sua estrutura completamente esclarecida, sendo representada por um complexo proteico constituído pela via mucina-mobilferrina-integrina, no qual a mucina, presente na luz duodenal, liga-se ao ferro, formando um complexo que garante sua solubilidade intestinal.[9]

O ferro heme atravessa a mucosa intestinal de forma intacta por meio de uma proteína transportadora do heme (*heme carrier protein 1* - HCP1), que se expressa na região apical da mucosa intestinal. Dentro do enterócito o ferro é liberado e passa pela via comum de transporte que o leva até a membrana basolateral da célula.[9,17,24]

Transporte e incorporação

Uma vez na corrente sanguínea o ferro é transportado pela transferrina. Pode então ser armazenado no fígado e em outros órgãos do sistema retículo-endotelial ou ser incorporado para a formação de hemoglobina, mioglobina e citocromos.

A transferrina é uma glicoproteína sintetizada e secretada pelo fígado, que possui dois sítios homólogos com alta afinidade pelo ferro. Além de solubilizar o ferro, atenua a sua reatividade e facilita a sua liberação para as células. Em condições normais, a transferrina plasmática tem capacidade de transportar até 12 mg de ferro, mas essa capacidade é raramente utilizada e, em geral, aproximadamente 3 mg de ferro circulam ligados a essa proteína. Caso a capacidade de ligação da transferrina seja ultrapassada, o ferro poderá circular livremente pelo soro, na forma não ligada à transferrina, que pode ser facilmente internalizada pela célula, contribuindo para o dano celular nos casos de sobrecarga de ferro.[3] Quando o ferro está complexado à transferrina, sua internalização se faz por meio de um receptor específico da transferrina (TRF), presente na superfície da

maioria das células. A afinidade do TRF pela transferrina parece ser determinada pela proteína produzida pelo gene da hemocromatose (HFE), também presente na membrana plasmática dos eritroblastos. Tanto no armazenamento quanto na produção de novos eritrócitos, a ligação do complexo ferro-transferrina aos receptores de transferrina existentes nas membranas celulares permite sua entrada no interior da célula. O número dos receptores de transferrina é controlado de acordo com as necessidades do organismo, e pequena quantidade deles circula na corrente sanguínea, o que permite sua dosagem. Dentro do citoplasma ocorre a formação de um complexo HFE-TRF, levando à redução do número dos receptores TRF na membrana celular. O ferro é liberado da transferrina por um processo que envolve acidifição endossômica, e é utilizado pelo organismo de acordo com as necessidades.[17,19,41,42,55]

Excreção

Em condições fisiológicas, a maior parte do ferro não circulante é armazenada principalmente no fígado. Não existem mecanismos específicos para eliminar o excesso de ferro absorvido ou acumulado após reciclagem pelos macrófagos. Boa parte das perdas habituais e fisiológicas de ferro resulta da eliminação pelas secreções corpóreas, descamação de células intestinais e epidérmicas ou sangramento menstrual. Sendo assim, o controle de seu equilíbrio depende da comunicação entre os locais de absorção, utilização e estoque. Essa comunicação é feita pelo sistema hepcidina/ferroportina. A ligação da hepcidina, peptídeo sintetizado no fígado, com a ferroportina dos enterócitos e de outras células exportadoras de ferro leva à degradação da ferroportina e, no caso dos enterócitos, à diminuição da absorção intestinal do ferro.[21] A expressão da hepcidina é regulada pela quantidade de ferro no organismo, pela velocidade de formação e destruição dos eritrócitos (*turnover*), pela presença de processos inflamatórios e de proteínas envolvidas no crescimento ósseo.[31] Desse modo, é fundamental regular a oferta de ferro em pacientes que requerem múltiplas transfusões de sangue ou que apresentem doenças que cursam com acúmulo de ferro no

organismo, pelo risco potencial de hiperferremia e suas complicações, entre elas, doença hepática crônica, doença cardíaca, artrite, diabete e disfunção tireoidiana.

O advento de técnicas mais apuradas, que buscam desvendar os mecanismos moleculares que comandam o metabolismo de ferro no organismo, tem permitido não somente o entendimento de doenças como a anemia ferropriva mas também aquelas relacionadas ao desequilíbrio do seu metabolismo, seja em pacientes portadores de anemias hemolíticas, seja de doenças genéticas de armazenamento, como a hemocromatose hereditária.[21, 24, 31]

Prevalência de anemia ferropriva

A anemia ferropriva é o problema nutricional mais comum no mundo e, conforme proposta da Organização Mundial de Saúde (OMS), pode ser classificada como problema de pequena a grave monta para uma determinada região, de acordo com a prevalência estimada (Quadro 1).

Quadro 1 – Classificação da anemia como problema de saúde pública, conforme a prevalência[54]

Significado do problema	Prevalência (%)
Sem significado	≤ 4,9%
Leve	5% – 19,9%
Moderado	20% – 39,9%
Grave	≥ 40%

Fonte: Adaptada de WORLD HEALTH ORGANIZATION. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. **WHO Global Database on Anaemia**, [S.l.], 2008.[54]

A OMS define anemia como o estado clínico e laboratorial caracterizado por uma concentração de hemoglobina inferior a dois desvios-padrão em relação aos valores de uma população normal de mesma idade e sexo.[54] O National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) estabeleceu como limite para o diagnóstico de anemia o valor de 11 g/dL de hemoglobina para

crianças de 12 a 35 meses de ambos os sexos.[50,54,56] Para populações vivendo em grandes altitudes, ajustes desses valores podem ser necessários. A anemia resultante da deficiência de ferro denomina-se anemia ferropriva.

A utilização da concentração de hemoglobina como indicador exclusivo da presença de deficiência de ferro tem inconvenientes, podendo gerar estimativas que não correspondem à real situação da população que se deseja avaliar. O erro pode ser maior para populações com menores taxas de prevalência.

Entretanto, esse segue sendo o principal marcador para estudos populacionais em todo o mundo, sendo o mais facilmente disponível em diversas comunidades.

A despeito de medidas profiláticas instituídas em várias regiões do mundo, em especial nos países desenvolvidos, a anemia por deficiência de ferro continua sendo um grande problema de saúde. A Organização Mundial de Saúde, analisando dados mundiais de 1993 a 2005, apresentou o seguinte panorama, conforme demonstram os quadros 2 e 3,[54] para a reflexão de especialistas e governantes.

Quadro 2 – Prevalência global de anemia e número de indivíduos afetados

	Prevalência (%)	População afetada (milhões)
Pré-escolares	47,4	293
Escolares	25,4	305
Mulheres grávidas	41,8	56
Mulheres não grávidas	30,2	468
Homens	12,7	260
Idosos	23,9	164
Total	24,8	1.620

Fonte: Adaptada de WORLD HEALTH ORGANIZATION. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. **WHO Global Database on Anaemia**, [S.l.], 2008.[54]

Quadro 3 – Prevalência e número de pré-escolares afetados por anemia, por região

Região	Prevalência (%)	População afetada (milhões)
África	67,6	83,5
Américas	29,3	23,1
Sudeste asiático	65,5	115,3
Europa	21,7	11,1
Mediterrâneo oriental	46,7	0,8
Pacífico ocidental	23,1	27,4
Total	47,4	293,1

Fonte: Adaptada de WORLD HEALTH ORGANIZATION. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. **WHO Global Database on Anaemia**, [S.l.], 2008.[54]

No Brasil dados com abrangência nacional que reflitam a real prevalência de anemia ferropriva não são disponíveis. Com base em vários estudos regionais, estima-se que 40% a 50% das crianças com menos de cinco anos tenham anemia por deficiência de ferro, aparentemente sem grandes diferenças entre as várias regiões.[9,38] Revisão de estudos de prevalência de anemia publicados no Brasil entre janeiro de 1996 e janeiro de 2007 demonstraram índices de 53%, confirmando as estatísticas da OMS.[26] Desse modo, a anemia ferropriva no Brasil deve ser classificada como grave problema de saúde pública, que deve ser enfrentado com medidas que possam atingir a maior parte da população vulnerável. Entretanto, como no País é alta a incidência de anemia falciforme, qualquer proposição para o uso indiscriminado de ferro pela população deve ser bem avaliada.

Avaliação laboratorial da situação do ferro

Para a aferição do estado nutricional relativo ao ferro recomenda-se a utilização de uma combinação de indicadores, conforme as características inerentes ao indivíduo ou ao grupo populacional, a prevalência e gravidade da deficiência, custo, complexidade metodológica e suscetibilidade a erros laboratoriais.[5,54]

A diminuição das reservas leva, inicialmente, à redução da hemossiderina e da ferritina, proteínas relacionadas diretamente com

os estoques de ferro no organismo.[51] Num segundo momento, ocorre diminuição do transporte, com queda do ferro sérico, da saturação da transferrina, aumento da capacidade de ligação do ferro e dos receptores de transferrina circulantes e teciduais. Mais tardiamente, a pequena oferta de ferro aos tecidos hematopoéticos leva à diminuição do processo de incorporação de ferro nas hemácias e, posteriormente, à diminuição de sua produção, constituindo o quadro que conhecemos como anemia ferropriva. Esse estágio é caracterizado pelo desenvolvimento gradual de hipocromia e microcitose, elevação da protoporfirina livre eritrocitária e aumento do coeficiente de dispersão do volume das hemácias (RDW).[15]

A Organização Mundial de Saúde adota como pontos de corte concentrações de hemoglobina inferiores a 11 g/dL para crianças menores de cinco anos e gestantes, 11,5 g/dL para crianças de 6 a 12 anos e mulheres, e inferiores a 13 g/dL para homens adultos. Os testes mais utilizados nas populações consideradas de risco são o hematócrito e a hemoglobina. Os índices hematimétricos não são específicos, mas muitas vezes ajudam a determinar a causa da anemia, sendo que a hipocromia e a microcitose caracterizam a anemia ferropriva ou as talassemias heterezigóticas, pois o volume corpuscular médio (VCM) e a hemoglobina corpuscular média (HCM) apresentam-se diminuídos. O aumento do RDW (*red cell distribution width*), ou seja, valores superiores a 14%, reforça o diagnóstico da anemia ferropriva e também se presta ao diagnóstico diferencial com o traço alfa ou beta talassêmico, que apresenta RDW dentro dos limites da normalidade. A dosagem de ferro sérico pode encontrar-se diminuída. A utilização desse parâmetro, isoladamente, tem limitações porque o ferro apresenta variações circadianas e grande variabilidade biológica.[26] A capacidade de ligação do ferro está menos sujeita a variações biológicas que o ferro sérico e em indivíduos normais os valores médios situam-se entre 250 µg/dL a 400 µg/dL. A porcentagem de saturação da transferrina é índice bastante sensível, calculada por meio da divisão da concentração do ferro sérico pela capacidade total de ligação. Em crianças, valores abaixo de 12% a 16%, dependendo da faixa etária, são considerados indicativos de

deficiência de ferro.[9] A ferritina sérica reflete as reservas orgânicas de ferro. Não apresenta variação diurna, é pouco influenciada pela ingestão exógena de ferro, mas, sendo uma proteína de fase aguda, encontra-se elevada nos quadros infecciosos, o que pode falsear a presença de deficiência real de ferro. O valor considerado como indicativo de depleção dos estoques de ferro para crianças abaixo de cinco anos de idade é de 12 µg/dL. Recentemente tem sido recomendada a avaliação conjunta de ferritina e da proteína C reativa para afastar a possibilidade de erros diagnósticos.[5] Os receptores de transferrina são abundantes na medula óssea, fígado e placenta. Seu número é regulado de acordo com a quantidade de ferro no microambiente, ou seja, em presença de grande quantidade de ferro, o número de receptores diminui, ocorrendo o inverso em situações de deficiência. Pequena parte desses receptores circula na corrente sanguínea, o que permite sua dosagem, auxiliando na avaliação da deficiência de ferro, mesmo em fases iniciais do processo.[9] O exame da medula óssea, embora útil, deve ser utilizado apenas quando surgem dificuldades diagnósticas. A presença de ferro na medula óssea de indivíduos normais representa índice fidedigno das reservas corpóreas, excluindo, consequentemente, sua deficiência.[24]

Doença falciforme: aspectos históricos e diagnóstico laboratorial

As hemoglobinopatias constituem as enfermidades monogenéticas de maior frequência no mundo. As alterações são estruturais, como na doença falciforme, ou na síntese das cadeias, como nas talassemias.

A hemoglobina predominante no adulto é denominada hemoglobina A (Hb A); no feto, predomina a hemoglobina fetal (Hb F). Existem mais de mil variantes de hemoglobinas descritas (HbVar), a maioria delas sem consequências clínicas.

A doença falciforme constitui desordem genética autossômica recessiva, caracterizada pela predominância quantitativa da hemoglobina S (Hb S) sobre as demais. O gene da Hb S pode estar em

homozigose (Hb SS), em dupla heterozigose com outras mutações (Hb SC, Hb SD etc) ou ainda em interação com alelos subjacentes a talassemias (alfa ou beta). A Hb S apresenta propriedades físico-químicas diferentes da Hb A. Ela sofre polimerização quando submetida a baixas tensões de oxigênio, devido à perda de sua solubilidade. Como consequência, há rigidez e distorção das hemácias, fazendo-as tomar a forma de "foice" ou "meia-lua", a chamada falcização. Essa é a principal causa da destruição prematura dos eritrócitos, que leva à anemia característica da doença.[20] A adesão de hemácias, plaquetas e leucócitos à parede vascular, além de fenômenos inflamatórios concomitantes, ocasionam vaso-oclusão e outros efeitos patológicos.

Existem relatos anteriores ao século 19 de exploradores do continente africano a respeito de uma doença dos nativos que se caracterizava por crises de dor e morte prematura, mas somente em 1910 a doença falciforme foi cientificamente descrita por Herrick.[20] Em 1949, Pauling e colaboradores[20] estabeleceram que a anemia falciforme seria causada por defeito na molécula de hemoglobina, que se comportava de forma distinta em campo elétrico nos indivíduos com anemia falciforme. Em 1958, Ingram demonstrou que a Hb S diferia da Hb A em apenas um aminoácido: valina em vez de ácido glutâmico.[20]

No Brasil, a doença falciforme tem significativa importância epidemiológica em virtude da prevalência e da morbimortalidade que apresenta. Por isso, é considerada pelo Ministério da Saúde como questão de saúde pública. Baseado em dados provenientes da triagem neonatal em vários estados, estima-se a existência de cerca de sete milhões de portadores do traço falciforme (Hb AS) e mais de 25 mil afetados com a forma homozigótica da doença (Hb SS).[13]

Devido às características particulares da Hb S, testes diagnósticos para a sua detecção foram desenvolvidos e possibilitam sua inserção em programas de triagem neonatal, o que permite não somente o aconselhamento genético, mas também o início precoce dos cuidados de saúde, com redução da morbidade e mortalidade pela doença. Desde junho de 2001, com a criação do Programa Nacional

de Triagem Neonatal (PNTN), do Ministério da Saúde (MS), a triagem para doença falciforme é feita juntamente com a identificação do hipotireiodismo congênito, da fenilcetonúria e da fibrose cística. Encontra-se em implantação a triagem para a hiperplasia adrenal congênita e para a deficiência de biotinidase.[32]

Manifestações clínicas da doença falciforme

A doença falciforme manifesta-se geralmente a partir do terceiro ao sexto mês de vida, à medida que ocorre queda nos níveis da Hb F. Caracteriza-se por anemia e crises vaso-oclusivas causadas pela falcização das hemácias e por fenômenos inflamatórios. O processo de oclusão vascular na microcirculação determina manifestações como sequestro esplênico, síndrome torácica aguda, síndrome mão-pé, acidentes vasculares cerebrais, hipertensão pulmonar, além de susceptibilidade aumentada às infecções, especialmente por germes capsulados, devido aos infartos esplênicos sucessivos que levam à asplenia funcional. Além das propriedades anormais da hemoglobina S, a adesão de hemácias falcizadas e de outras células ao endotélio contribuem com a fisiopatologia da doença. Células endoteliais de pacientes com doença falciforme têm expressão aumentada de moléculas de adesão intercelular, de moléculas de adesão vascular e do fator tecidual, aumento esse induzido pelos níveis de citocinas inflamatórias. Ao que tudo indica, a inflamação e a ativação da célula endotelial exercem papel central na vaso-oclusão observada na doença falciforme.[20]

A gravidade da doença falciforme é modulada por vários fatores genéticos. A produção de Hb F e a coexistência de alfa talassemia influenciam positivamente alguns aspectos clínicos. Pacientes com níveis mais elevados de Hb F tendem a apresentar evolução clínica melhor e maior taxa de sobrevivência.[7,47]

Como já referido, a doença falciforme cursa com elevada morbimortalidade, necessitando de intervenção e tratamento precoces. As diversas complicações podem levar à redução significativa da expectativa de vida. Estudo realizado em Minas Gerais demonstrou que

a mortalidade de crianças SS até cinco anos de idade foi de 106 em cada mil crianças. Esse valor é seis vezes maior do que a mesma taxa para crianças do estado de MG, o que demonstra que, a despeito do diagnóstico precoce da doença, ainda permanece elevada a mortalidade de crianças com anemia falciforme.[18]

O diagnóstico precoce propiciou, sem dúvida, a melhoria da qualidade de vida desses pacientes, dos cuidados e do tratamento de suas complicações no que diz respeito aos processos infecciosos ou à vasculopatia. O melhor entendimento da fisiopatologia da doença também se refletiu na indicação da transfusão de hemocomponentes, seja na vigência de eventos agudos específicos, como o sequestro esplênico, seja no preparo cirúrgico de procedimentos de pequeno, médio ou grande porte. A determinação do nível da hemoglobina basal em todas as crianças é fundamental para o acompanhamento e indicação mais precisa das necessidades transfusionais dessas crianças.

O acompanhamento clínico periódico e a realização de *doppler* transcraniano, com determinação da velocidade de fluxo nas artérias cerebrais e do risco potencial da ocorrência de acidentes vasculares encefálicos já na primeira infância, também foram fundamentais para o aumento da sobrevida e redução da morbimortalidade desses pacientes. O acidente vascular encefálico é uma das mais graves complicações da doença falciforme. Ocorre predominantemente nos portadores homozigotos (SS). Pode ser de natureza isquêmica, mais comum na infância e resultado de infarto em áreas irrigadas pelo polígono de Willis, ou hemorrágica, que ocorre em adultos. Crianças a partir dos dois anos de idade são as mais afetadas, sendo a incidência de até 11% na população até 18 anos.[36,45]

O diagnóstico dessas alterações do fluxo sanguíneo cerebral constitui indicação para iniciar o regime de transfusões de troca, visando reduzir a quantidade de hemoglobina S na circulação, na tentativa de sobrestar ou, mesmo, de tentar a involução do processo de lesão vascular, a qual poderá ou não ser revertida ao longo do tratamento.

Sobrecarga de ferro na anemia falciforme e métodos diagnósticos

A administração de transfusões sanguíneas em crianças com doença falciforme leva ao acúmulo de ferro. A depender do volume transfundido, o uso de quelantes de ferro pode ser necessário, pois esse metal é nocivo aos tecidos. Em sua forma livre, ele induz à síntese de espécies reativas de oxigênio, tóxicas, que lesam proteínas, lípides e os ácidos nucleicos. Os mecanismos de acúmulo tecidual do ferro em pacientes com doença falciforme parecem guardar semelhanças e diferenças em relação aos dos pacientes com hemocromatose hereditária ou com talassemias e ainda não estão completamente elucidados. Como exemplo, o característico acúmulo de ferro no tecido cardíaco, observado na talassemia, é muito menos frequente na doença falciforme, mesmo os pacientes recebendo volumes transfusionais totais de mesma magnitude.[43]

Os principais métodos utilizados para o diagnóstico da sobrecarga de ferro são a análise da concentração de ferro em tecido hepático obtido por biópsia (método direto, portanto) e métodos indiretos, como a ressonância nuclear magnética do fígado, do coração ou de ambos e a determinação da ferritina sérica.[14,43]

O método mais amplamente utilizado na prática clínica é a dosagem da ferritina sérica, que tem boa reprodutibilidade, é sensível e de fácil realização, embora sua correlação com a concentração de ferro tecidual seja apenas razoável. Seu valor principal reside em dosagens seriadas para avaliar a queda ou incremento relativo dos depósitos de ferro. Valores baixos de ferritina correspondem a diminuição ou ausência de ferro nos locais de depósito, mas valores aumentados podem não refletir aumento dos depósitos de ferro. Estados febris, doença inflamatória e crises vaso-oclusivas em pacientes com doença falciforme podem ser causa da sua elevação.[43]

A quantificação da concentração de ferro em tecido hepático é o padrão-ouro, refletindo de maneira precisa o conteúdo de ferro corpóreo. Trata-se, entretanto, de método invasivo, de custo elevado e de disponibilidade limitada.[14]

A ressonância nuclear magnética afere indiretamente a concentração hepática ou cardíaca de ferro. Requer qualificação técnica e, embora sua disponibilidade tenha aumentado mais recentemente no Brasil, ainda é exame de alto custo. O preparo prévio e o tempo gasto para a sua realização também são fatores limitantes, especialmente em crianças.[14]

As manifestações clínicas relacionadas à sobrecarga de ferro dependem do tipo de sobrecarga (primária ou secundária), da quantidade total de ferro, da velocidade de acúmulo e do tempo de exposição do organismo ao ferro livre. Os sinais e sintomas iniciais são inespecíficos, como artralgia, artrite, dor abdominal, perda de peso e disfunções endócrinas. Ao diagnóstico, os sinais mais frequentes são hepatomegalia, esplenomegalia, baixa estatura e artropatia. Com o passar do tempo e na ausência de tratamento adequado, outros sinais e sintomas podem surgir, como fibrose portal, cirrose hepática e insuficiência hepática, alterações cutâneas e outras manifestações endocrinológicas, como hipogonadismo hipogonadotrófico, diabetes melito e hipotireoidismo. As complicações cardíacas têm grande importância na morbimortalidade dos pacientes com doença falciforme. Os depósitos de ferro no miocárdio podem ocasionar o desenvolvimento de miocardiopatias e arritmias e, consequentemente, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e óbito.[14]

A avaliação do metabolismo do ferro nos pacientes com doença falciforme faz-se necessária devido à possibilidade, já descrita, de seu acúmulo secundário à hemólise crônica e, também, pela administração de hemocomponentes.[39] Estudos datados da década de 1960 já relatavam as alterações nos mecanismos de absorção do ferro em portadores de anemias hemolíticas crônicas, a qual se dava de forma contínua e sem mecanismos de contrarregulação. Nas décadas seguintes, surgiram alguns estudos que relacionavam possíveis benefícios da ferropenia na evolução de portadores de anemia falciforme, seja na sintomatologia da doença, seja na suscetibilidade a infecções.[11,27,48] Tais conceitos tornaram-se obsoletos à medida que se percebeu que a relação "protetora" da microcitose, atribuída à ferropenia, era decorrente da coexistência de alfa talassemia.[7]

Os resultados de estudos relacionados à situação do ferro em pacientes com doença falciforme encontram-se resumidos no Quadro 4.

Quadro 4 – Resumo dos principais trabalhos relacionados à situação do ferro em pacientes com doença falciforme

Autor	Local	N	Crianças (< 18 a)	Métodos diagnósticos	Provável deficiência de ferro (%)
PETERSON et al., 1975[40]	EUA (NY)	37 (SS)	8	Hemoglobina Ferritina CTLF* Ferro medular	4 (10,8%)
NAGARAJ RAO; SUR, 1980[34]	Índia	25 (SS)	25	Hemoglobina CTLF* IST** Ferro sérico Ferro medular	3 (12%)
VICHINSKY et al., 1981[52]	EUA (Califórnia)	70 (50 SS/20 SC)	13	Hemoglobina ZPP*** Ferritina	9% (todos < 6 a)
OKEAHIALAM; OBI, 1982[37]	Nigéria	45 (SS)	45 (< 15 a)	Hemoglobina Ferro medular Ferro sérico CTLF*	87% ↓ 47%↓ 31%↓
STETTLER et al., 2001[48]	EUA (Filadélfia)	104 (SS)	104 (< 18 a)	Hemoglobina Ferro sérico Ferritina IST** CTLF*	Nenhum
KING et al., 2005[27]	Jamaica	141 (121 SS/20 SC)	141 (< 5 a)	Hemoglobina Reticulócitos IST** CTLF* Ferro sérico	12 (8,5%)
MOHANTY et al., 2008[33]	Índia	62 SS	35	razão ZPP***/ Hemoglobina	23 (66%)
LULLA et al., 2010[33]	Estados Unidos (Chicago)	33 SS, 17 SC e 1 Sbeta0thal	15 –71 meses	IST** < 16% ou Ferritina < 25 ng/mL ou VCM baixo (só SS)	11 (25%) 5/33 SS (15%) 6/17 SC (35%)

Continua

Conclusão

Autor	Local	N	Crianças (< 18 a)	Métodos diagnósticos	Provável deficiência de ferro (%)
AL-SAQLADI et al., 2012[2]	Iêmen	102 SS / Sbeta0thal	30 (<4a) 72 (4–15a)	Ferritina e Proteína C Reativa	17/69 (25%) (sem crise) 4/32 (12,5%) (em crise)
AKODU et al., 2013[1]	Nigéria	97 SS (64 s/he-motransfusão) 97 AA	7 meses a 5 anos	IST** < 16% ou ferritina < 25 ng/mL	IST: 21% Ferritina: 3%

Fonte: Tabela produzida pelos próprios autores.
*CTLF: capacidade total de ligação em ferro; **IST: índice de saturação da transferrina; ***ZPP: zinco-protoporfirina.

Fica evidente que essa questão foi pouco investigada de maneira sistemática. A heterogeneidade dos estudos quando à estratificação dos grupos, especialmente em relação a faixa etária, sexo e situação transfusional, deve ser ressaltada. O estudo feito em Minas Gerais com lactentes, grupo etário mais suscetível à deficiência de ferro, justifica-se por essas considerações e seus resultados são apresentados e discutidos na seção seguinte.

Estudo feito em MG com 135 crianças

O estudo transversal e retrospectivo envolveu 135 crianças com doença falciforme, subtipos SS (n = 77) e SC (n = 58), diagnosticadas pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PTN-MG), nascidas entre 1º de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2006 e seguidas no Hemocentro de Belo Horizonte (HBH). Do gênero masculino participaram 66 crianças; do feminino, 69. Não houve diferença de peso e idade gestacional entre as crianças SS e SC.

Os exames laboratoriais avaliados no estudo correspondem aos resultados obtidos pela coleta de sangue realizada no segundo retorno dos pacientes ao ambulatório de controle clínico, em torno dos oito meses de vida, ou por ocasião da coleta da cinética de ferro naqueles pacientes que, por algum motivo, não a realizaram no período preconizado.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Hemominas e recebeu apoio financeiro do Ministério da Saúde (FNS:172179850001/06-009).

Alguns exames hematológicos e bioquímicos, colhidos entre 5,7 e 25,2 meses de idade (mediana 9,9 meses), são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Exames laboratoriais das 135 crianças com doença falciforme identificadas pelo PTN-MG (2005–2006)

Exame	Mínimo	Mediana	Máximo
Hemoglobina (g/dL)	4,3	9,0	12,5
Volume corpuscular médio (fL)	47,1	75,4	103
Hemoglobina corpuscular média (pg)	14	23,9	32,1
Reticulócitos (%)	0,6	4,6	28
Ferro sérico (µg/dL)	9	72	232
Ferritina (µg/dL)	4	38	462
Índice de saturação da transferrina (%)	2,4	20,2	44,1

Fonte: Adaptada de RODRIGUES, P. C. et al. Iron deficiency in Brazilian infants with sickle cell disease. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 5, p. 405-411, 2011.[57]

Há grande discussão sobre qual seria o método mais adequado para o diagnóstico da deficiência de ferro em portadores de doença falciforme, pois a maioria dos exames utilizados para o diagnóstico apresenta dificuldades na sua interpretação, seja de forma combinada, seja isoladamente, em decorrência de características inerentes à doença, que cursa com valores de hemoglobina já baixos.

A presença de microcitose pode ser resultado de alterações genéticas como a α-talassemia, que ocorre em 30% a 35% da população portadora da Hb S.[7] O ferro sérico tem variações circadianas e de acordo com a dieta recebida.[28] Por outro lado, a capacidade de ligação ao ferro aumentada e o índice de saturação de transferrina diminuído parecem ser bons indicadores.[28] A ferritina sérica baixa é um bom indicador de ferropenia,[52] mas se ela se situa dentro da faixa de normalidade, a ferropenia não pode ser descartada porque

ela se eleva na vigência de processos inflamatórios e infecciosos, eventos muito comuns da doença falciforme.[12]

A avaliação do ferro medular, além de invasivo, pode não ser fidedigno na avaliação do ferro corporal.[35] A protoporfirina livre eritrocitária tem valor limitado no diagnóstico de deficiência de ferro nos pacientes com doença falciforme, pois apresenta níveis aumentados devido à alta concentração nos reticulócitos.[28] De maneira análoga, a dosagem dos receptores de transferrina no soro, utilizada em pacientes com anemia ferropriva, parece não apresentar a mesma efetividade nos pacientes com doença falciforme. Um aumento de três a quatro vezes em relação aos valores normais pode estar presente em situações de ferropenia em pacientes *sem* hemoglobinopatia. Nos pacientes com anemia falciforme, seu aumento, entretanto, reflete a atividade medular exacerbada, obscurecendo a eventual concomitância da deficiência de ferro.[46]

Entre as 135 crianças, 17 (15 SS e 2 SC) haviam recebido pelo menos uma transfusão de concentrado de hemácias. Uma paciente SS recebeu 4 transfusões e sua ferritina foi de 462 µg/dL, bem elevada. Entre as 14 crianças SS que receberam uma ou duas transfusões, a mediana de ferritina foi de 140 µg/dL, mas duas crianças, ambas com apenas uma transfusão, possuíam níveis de ferritina abaixo de 12 µg/dL, limite inferior de referência. As duas crianças SC possuíam ferritina em torno de 30 µg/dL a 40 µg/dL.

O pequeno número de crianças que receberam transfusão previamente à coleta de exames (12,5%) pode ser explicado pela baixa idade delas, além da melhoria dos cuidados e do acompanhamento ao qual são submetidas, com determinação e informação no "cartão do Hemominas" dos níveis basais de hemoglobina para cada paciente. Consequentemente, estabelece-se uma maior seletividade na indicação de transfusões, baseada na correlação entre as manifestações clínicas apresentadas e os exames laboratoriais, e não somente nos valores dos resultados desses exames.

Comparando-se os pacientes transfundidos (n = 17) com os não transfundidos (n = 118), não houve diferença significativa entre os

respectivos pesos de nascimento (p = 0,7). Quanto aos exames laboratoriais, não foi detectada diferença significativa entre os níveis de hemoglobina total. Os possíveis indicadores de deficiência de ferro (VCM, HCM, ferro sérico, IST e ferritina) foram significativamente mais baixos no grupo não transfundido (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparação entre os resultados de exames laboratoriais das crianças que receberam pelo menos uma transfusão de concentrado de hemácias versus as não transfundidas

Exame	Crianças transfundidas (n = 17)	Crianças não transfundidas (n = 118)	Valor P
Hemoglobina total (g/dL)	8,6	9,2	0,24
Volume corpuscular médio (fL)	82,7	74,1	0,001
Hemoglobina corpuscular média (pg)	25,8	23,2	0,003
Ferro sérico (µg/dL)	92,7	72,2	0,02
Índice saturação da transferrina (%)	26,5	19,5	0,002
Ferritina sérica (µg/L)	132	35,5	0,001

Fonte: Adaptada de RODRIGUES, P. C. et al. Iron deficiency in Brazilian infants with sickle cell disease. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 5, p. 405-411, 2011.[57]

Passando à análise exclusiva dos pacientes não transfundidos (n = 118), todos os possíveis indicadores de deficiência de ferro foram significativamente mais baixos nas crianças SC (Tabela 3).

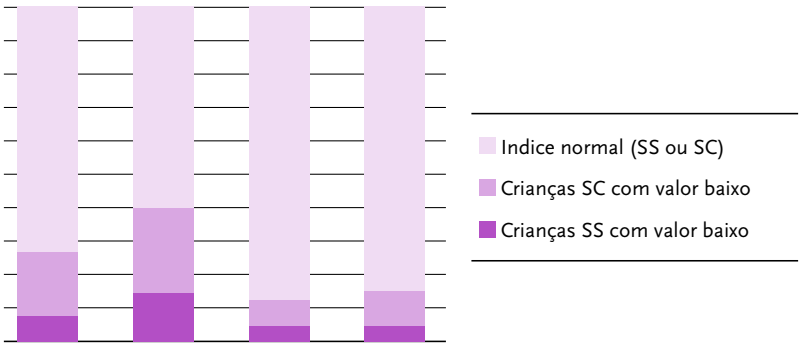
Tabela 3 – Comparação entre os resultados de exames laboratoriais das crianças não transfundidas (n = 118), conforme o tipo de hemoglobinopatia, SC ou SS

Exame	Crianças SC (n=56)	Crianças SS (n=62)	Valor P
Hemoglobina total (g/dL)	8,9	7,1	< 0,001
Volume corpuscular médio (fL)	69,5	78,3	< 0,001
Hemglobina corpuscular média (pg)	21,8	24,9	< 0,001
Ferro sérico (µg/dL)	58,7	84,9	< 0,001
Índice de saturação da transferrina (%)	16,5	22,3	< 0,001
Ferritina sérica (µg/L)	27,0	44,5	0,001

Fonte: Adaptada de RODRIGUES, P. C. et al. Iron deficiency in Brazilian infants with sickle cell disease. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 5, p. 405-411, 2011.[57]

A Figura 1 ilustra os percentuais de crianças SS ou SC com valores de exames indicativos de possível deficiência de ferro, de acordo com os índices considerados isoladamente.

Figura 1 – Percentuais de crianças SS ou SC com valores de exames indicativos de possível deficiência de ferro



Fonte: imagem produzida pelos próprios autores.

Se forem consideradas como portadoras de deficiência de ferro as crianças nas quais, simultaneamente, um dos índices hematimétricos (VCM ou HCM) estiver abaixo do limite de referência para a idade e um dos parâmetros da cinética do ferro (ferritina ou IST) estiver também abaixo do limite de referência, constata-se que 24 crianças (17,8%) teriam deficiência de ferro.

Utilizando-se o mesmo critério, as crianças SC teriam uma porcentagem significativamente maior de deficiência de ferro do que as crianças SS ($p = 0,003$; Tabela 4). Entre as 17 crianças que receberam pelo menos uma transfusão, apenas uma seria deficiente de ferro; entre as 118 que não receberam transfusão, 23 (19,5%) teriam deficiência de ferro.

Tabela 4 – Associação entre deficiência de ferro e hemoglobinopatia (perfil SC versus SS) *

	Deficiência de Ferro**		
Hemoglobinopatia	**Não**	**Sim**	**Total**
Crianças SC	41 (70,7%)	17 (29,3%)	58 (100%)
Crianças SS	70 (90,9%)	7 (9,1%)	77 (100%)
Total	**111 (82,2%)**	**24 (17,8%)**	**135 (100%)**

Fonte: Adaptada de RODRIGUES, P. C. et al. Iron deficiency in Brazilian infants with sickle cell disease. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 5, p. 405-411, 2011.[57]

* p = 0,003

** Deficiência de ferro: um dos índices hematimétricos (VCM ou HCM) abaixo do respectivo valor de referência e, simultaneamente, um dos parâmetros da cinética de ferro (ferritina ou IST) igualmente abaixo do respectivo valor de referência.

Comparando a casuística deste estudo com a literatura, encontramos algumas semelhanças (ver Quadro 4). Estudo jamaicano avaliou 141 pacientes menores de 5 anos de idade (121 SS e 20 SC) e encontrou prevalência de anemia ferropriva em 8,5% das crianças.[27] Quando separados os grupos, as crianças portadoras de perfil SC apresentaram maior frequência de ferropenia (42%), em relação ao perfil SS (5,8%). Estudo norte-americano[48] avaliou 104 crianças portadoras de hemoglobinopatia SS com média de idade de 7,3 anos (± 4,6) e não encontrou alterações dos exames laboratoriais compatíveis com anemia ferropriva. Os achados foram creditados à melhoria das condições alimentares da população afro-americana ao longo dos anos. Isso explicaria as diferenças entre esse estudo e os anteriores realizados naquele país.[40,52] Em estudo recente feito no Iémen[2], usando a dosagem de ferritina sérica "corrigida" pela dosagem de proteína C reativa, os autores constataram que 25% de 69 crianças sem intercorrências agudas teriam deficiência de ferro.

Considerando como portadoras de excesso de ferro as crianças com ferritina acima de 142 µg/L,[44] foram detectados 15 casos (11,3%): 13 eram crianças SS e 2 SC (p = 0,024). Entre as 17 crianças que receberam pelo menos uma transfusão, 8 (47,1%) teriam excesso de ferro. Entre as 116 que não receberam transfusão, 7 (6%) teriam excesso de ferro (p < 0,001). Isso mostra que o risco de sobrecarga de ferro nos pacientes com anemia falciforme é diferente

daquele de pacientes portadores de talassemia ou mesmo hemocromatose hereditária, e ocorre após transfusões, sendo questionável o papel representado pela hemólise exacerbada, pelo menos na faixa etária do presente estudo.

Ressalte-se que os participantes do presente estudo foram crianças ainda na primeira infância, na fase de maior risco para o surgimento de anemia ferropriva. Embora portadores de anemia hemolítica crônica, esses pacientes estão submetidos aos mesmos agravos nutricionais das crianças brasileiras na mesma faixa etária.

Há certamente, na presença de ferropenia, piora da anemia, com consequente aumento da possibilidade de sobrecarga do sistema cardiovascular, levando à piora da oxigenação dos tecidos, com claros prejuízos na realização das atividades e, mais tardiamente, prejuízo do crescimento pondoestatural.[49]

As consequências negativas da anemia no desenvolvimento neurocognitivo de longo prazo são bastante conhecidas. A maioria dos estudos de acompanhamento de crianças com anemia ferropriva encontrou associação entre a deficiência de ferro e pior desenvolvimento cognitivo e motor, além de problemas de comportamento.[6,23] Crianças com doença falciforme têm risco maior de problemas de aprendizagem do que os irmãos ou controles sem a doença,[4] provavelmente devido aos infartos cerebrais, silenciosos ou não, decorrentes da vaso-oclusão característica da doença. Outros mecanismos também poderiam estar envolvidos, tais como a presença da anemia crônica e piora da função pulmonar, que levariam à hipóxia tecidual crônica e suas consequências.[3]

Dada a gravidade dos impactos da anemia ferropriva no desenvolvimento somático e cognitivo, e a ausência de evidências que contraindiquem intervenção no que diz respeito à situação nutricional do ferro em crianças com doença falciforme, pode-se sugerir avaliação individualizada da necessidade de suplementação por meio dos testes tradicionais de cinética do ferro. Por outro lado, considerando o pequeno número de crianças com ferritina elevada

nessa casuística e sua forte associação com hemotransfusões, pode-se inferir que é baixo o risco do uso de farinhas fortificadas e de suplementação de ferro em crianças com doença falciforme, especialmente nas de perfil SC. Deixar de intervir, de alguma maneira, nesse grupo específico de crianças, quando existem evidências que mostram claramente que algumas delas podem apresentar deficiência de ferro, é deixar que se some, dentro de quadro complexo e muitas vezes limitante do desenvolvimento adequado, mais um fator agravante que, não sendo adequadamente combatido, pode inclusive levar a consequências irreversíveis.

Conclusões do estudo em Minas Gerais

1) A maioria das crianças com doença falciforme não possui déficit de ferro, mas algumas têm déficit significativo;
2) Lactentes com doença falciforme, principalmente aquelas com hemoglobinopatia SC, podem ter deficiência de ferro;
3) A frequência de crianças SS ou SC com deficiência de ferro é mais elevada naquelas que não receberam transfusão sanguínea.

Recomendações do estudo em Minas Gerais

1) Lactentes com doença falciforme podem receber suplementação ferruginosa, como recomendado para crianças sem a doença;
2) Essa recomendação é especialmente válida para as crianças com hemoglobinopatia SC;
3) Quando a criança com doença falciforme receber a primeira transfusão de concentrado de hemácias, a suplementação profilática deve ser suspensa, a não ser para as crianças que nasceram prematuras e para as quais avaliação laboratorial pós-transfusão indicar possível déficit de ferro;

4) Havendo dúvida na conduta a ser adotada para uma criança em particular, deve-se recorrer aos testes de cinética de ferro, interpretando-os à luz de dados clínicos e hematológicos;
5) Os testes a serem utilizados para avaliar o possível déficit de ferro devem incluir índices hematimétricos, ferro sérico, ferritina sérica e proteína C reativa. Os exames devem ser colhidos com a criança sem complicações agudas aparentes. O uso da dosagem de receptores solúveis da transferrina, além de aumentar o custo dos exames, parece não ser de utilidade, pois estará elevada em quase todas as crianças com doença falciforme.

Referências

1 AKODU, S. O. et al. Serum iron status of under-five children with sickle cell anaemia in Lagos, Nigeria. **Anemia**, [S.l.] 2013, Id. 254765.

2 AL-SAQLADI, A. W.; BIN-GADEEM, H. A.; BRABIN, B. J. Utility of plasma transferrin receptor, ferritin and inflammatory markers in children with sickle cell disease. **Paediatrics and International Child Health**, [S.l.], v. 1, n. 32, p. 27-34, 2012.

3 ARMSTRONG, F. D. et al. Developmental function in toddlers with sickle cell anemia. **Pediatrics**, [S.l.], v. 2, n. 131, p. 406-414, 2013.

4 ARMSTRONG, F. D. et al. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. **Pediatrics**, [S.l.], n. 97, p. 864-870, 1996.

5 BAKER, R. D.; GREER, F. R. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). **Pediatrics**, [S.l.], v. 5, n. 126, p. 1040-1050, 2010.

6 BEARD, J. L. Why iron deficiency is important in infant development. **Journal of Nutrition**, [S.l.], v. 12, n. 138, p. 2534-2536, 2008.

7 BELISARIO, A. R. et al. Coinheritance of alpha-thalassemia decreases the risk of cerebrovascular disease in a cohort of children with sickle cell anemia. **Hemoglobin**, [S.l.], v. 6, n. 34, p. 516-529, 2010.

8 BIANCHI, M. L. P.; SILVA, H. C.;OLIVEIRA, J. D. Considerações sobre a biodisponibilidade do ferro dos alimentos. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, [S.l.], v. 2, n. 42, p. 94-100, 1992.

9 BRAGA, J. A. P.; BARBOSA, T. N. N.; FERREIRA, A. M. A. Anemia ferropriva. In: PALMA, D.; ESCRIVÃO, M. A. M. S.; OLIVEIRA, F. L. C. **Guia de nutrição clínica na infância e adolescência**. Barueri: São Paulo, 2009.

10 BRAGA, J. A. P.; BARBOSA, T. N. N.; CAMPOY, F. D. Anemia ferropriva. In: LOGGETTO, S. R.; BRAGA, J. A. P.; TONE, L. G. **Hematologia e hemoterapia pediátrica**. São Paulo: Atheneu, 2014.

11 BRAGA, J. A. P.; KERBAUY, J.; FISBERG, M. Zinc, copper and iron and their interrelations in the growth of sickle cell patients. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, [S.l.], v. 3, n. 45, p. 198-203, 1995.

12 BROWNELL, A.; LOWSON, S.; BROZOVIĆM. Serum ferritin concentration in sickle cell crisis. **Journal of Clinical Pathology**, [S.l.], v. 3, n. 39, p. 253-255, 1986.

13 CANÇADO, R.; JESUS, J. A. Sickle cell disease in Brazil**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 3, n. 29, p. 204-206, 2007.

14 CANÇADO, R. D. Iron overload and iron chelation in sickle cell disease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 3, n. 29, p. 316-326, 2007.

15 COOK, J. D. Clinical evaluation of iron deficiency. **Seminars in Hematology**, [S.l.], v. 1, n. 19, p. 6-18, 1982.

16 DEWEY, K. G. Increasing iron intake of children through complementary foods. **Food and Nutrition Bulletin**, [S.l.], v. 4, n. 28, p. 595-609, 2007.

17 EDISON, E. S.; BAJEL, A.; CHANDY, M. Iron homeostasis: new players, newer insights. **European Journal of Haematology**, [S.l.], v. 6, n. 81, p. 411-424, 2008.

18 FERNANDES, A. P. et al. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 86, p. 279-284, 2010.

19 FINCH, C. A.; HUEBERS, H. Perspectives in iron metabolism. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 25, n. 306, p. 1520-1528, 1982.

20 FRENETTE, P. S.; ATWEH, G. F. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. **Journal of Clinical Investigation**, [S.l.], v. 4, n. 117, p. 850-858, 2007.

21 GANZ, T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. **Hematology American Society of Hematology the Education Program**, [S.l.], n. 507, p. 29-35, 2006.

22 GHOSH, K. Non haematological effects of iron deficiency – a perspective. **Indian Journal of Medical Sciences**, [S.l.], v. 1, n. 60, p. 30-37, 2006.

23 GRANTHAM-MCGREGOR, S.; ANI, C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. **Journal of Nutrition**, [S.l.], n. 131(2S-2), p. 649S-666S, 2001.

24 GROTTO, H. Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.l.], v. 5, n. 30, p. 390-397, 2008.

25 IANNOTTI, L. L. et al. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. **American Journal of Clinical Nutrition**, [S.l.], v. 6, n. 84, p. 1261-1276, 2006.

26 JORDÃO, R. E. ;BERNARDI, J. L. D.; BARROS FILHO, A. A. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.l.], v. 1. n. 27, p. 90-98, 2009.

27 KING, L.; REID, M.; FORRESTER, T. E. Iron deficiency anaemia in Jamaican children, aged 1-5 years, with sickle cell disease. **West Indian Medical Journal**, [S.l.], v. 5, n. 54, p. 292-296, 2005.

28 KODURI, P. R. Iron in sickle cell disease: a review why less is better. **American Journal of Hematology**, [S.l.], v. 1, n. 73, p. 59-63, 2003.

29 LOZOFF, B. et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. **Pediatrics**, [S.l.], v. 4, n. 105, p. E51, 2000.

30 LULLA, R. R.; THOMPSON, A. A., LIEM, R. I. Elevated soluble transferrin receptor levels reflect increased erythropoietic drive rather than iron deficiency in pediatric sickle cell disease. **Pediatric Blood and Cancer**, [S.l.], v. 1, n. 55, p. 141-144, 2010.

31 MCCANN, J. C.; AMES, B. N. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. **American Journal of Clinical Nutrition**, [S.l.], v. 4, n. 85, p. 931-945, 2007.

32 BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal. **Informativo**, [S.l.], abr./jun., p. 2, 2014.

33 MOHANTY, D. et al. Iron deficiency anaemia in sickle cell disorders in India. **Indian Journal of Medical Research**, [S.l.], v. 4, n. 127, p. 366-369, 2008.

34 NAGARAJ RAO, J.; SUR, A. M. Iron deficiency in sickle cell disease. **Acta paediatrica Scandinavica**, [S.l.], v. 3, n. 69, p. 337-340, 1980.

35 NATTA, C.; CREQUE, L.; NAVARRO, C. Compartmentalization of iron in sickle cell anemia: an autopsy study. **American Journal of Clinical Pathology**, [S.l.], v. 1, n. 83, p. 76-78, 1985.

36 OHENE-FREMPONG, K. et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. **Blood**, [S.l.], v. 1, n. 91, p. 288-294, 1998.

37 OKEAHIALAM, T. C.; OBI, G. O. Iron deficiency in sickle cell anaemia in Nigerian children. **Annals of Tropical Paediatrics**, [S.l.], v. 2, n. 2, p. 89-92, 1982.

38 OLIVEIRA, M. A.; OSÓRIO, M. M.; RAPOSO, M. C. Socioeconomic and dietary risk factors for anemia in children aged 6 to 59 months. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 83, p. 39-46, 2007.

39 OLIVIERI, N. F. Progression of iron overload in sickle cell disease. **Seminars in Hematology**, [S.l.], v. 1, n. 38, p. 57-62, 2001.

40 PETERSON, C. M. et al. Iron metabolism, sickle cell disease, and response to cyanate. **Blood**, [S.l.], v. 4, n. 46, p. 583-590, 1975.

41 PEYSSONNAUX, C. et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). **Journal of Clinical Investigation**, [S.l.], v. 7, n. 17, p. 1926-1932, 2007.

42 PONKA, P.; BEAUMONT, C.; RICHARDSON, D. R. Function and regulation of transferrin and ferritin. **Seminars in Hematology**, [S.l.], v. 1, n. 35, p. 35-54, 1998.

43 PORTER, J. B.; SHAH, F. T. Iron overload in thalassemia and related conditions: therapeutic goals and assessment of response to chelation therapies. **Hematology Oncology Clinics of North America**, [S.l.], v. 6, n. 24, p. 1109-1130, 2010.

44 SIIMES, M. A.; ADDIEGO, J. E.; DALLMAN, P. R. Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. **Blood**, [S.l.], v. 4, n. 43, p. 581-590, 1974.

45 SILVA, C. M.; GIOVANI, P.; VIANA, M. B. High reticulocyte count is an independent risk factor for cerebrovascular disease in children with sickle cell anemia. **Pediatric Blood & Cancer**, [S.l.], v. 1, n. 56, p. 116-121, 2011.

46 SINGHAL, A. et al. The clinical significance of serum transferrin receptor levels in sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 2, n. 84, p. 301-304, 1993.

47 STEINBERG, M. H.; RODGERS, G. P. Pathophysiology of sickle cell disease: role of cellular and genetic modifiers. **Seminars in Hematology**, [S.l.], v. 4, n. 38, p. 299-306, 2001.

48 STETTLER, N. et al. Iron status of children with sickle cell disease. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, [S.l.], v. 1, n. 25, p. 36-38, 2001.

49 STEVENS, M. C. et al. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. **Pediatrics**, [S.l.], v. 1, n. 78, p. 124-132, 1986.

50 STOLTZFUS, R. J. et al. Iron supplementation of young children: learning from the new evidence. **Food and Nutrition Bulletin**, [S.l.], v. 4, n. 28, p. S572-584, 2007.

51 THEIL, E. C. Iron homeostasis and nutritional iron deficiency. **Journal of Nutrition**, [S.l.], v. 4, n. 141, p. 724S-728S, 2011.

52 VICHINSKY, E. et al. The diagnosis of iron deficiency anemia in sickle cell disease. **Blood**, [S.l.], v. 5, n. 58, p. 963-968, 1981.

53 WALTER, T. et al. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. **Pediatrics**, [S.l.], v. 1, n. 84, p. 7-17, 1989.

54 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. **WHO Global Database on Anaemia**, [S.l.], 2008.

55 WORWOOD, M. An overview of iron metabolism at a molecular level. **Journal of Internal Medicine**, [S.l.], v. 5, n. 226, p. 381-391, 1989.

56 YIP, R.; RAMAKRISHNAN, U. Forging effective strategies to combat iron deficiency. Experiences and challenges in developing countries. **Journal of Nutrition**, [S.l.], v. 4, n. 132, p. 827S-830S, 2002.

57 RODRIGUES, P. C. et al. Iron deficiency in Brazilian infants with sickle cell disease. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 5, p. 405-411, 2011.

Equipe técnica

Elaboração de Texto:

Marcos Borato Viana
Doutor. Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professor titular, Departamento de Pediatria/UFMG, Belo Horizonte, MG.

Priscila Czarino Rodrigues
Mestre. Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Médica, Fundação Hemominas, Belo Horizonte, MG.

Rocksane de Carvalho Norton
Doutora. Saúde da Criança e do Adolescente/UFMG. Professora associada, Departamento de Pediatria/UFMG, Belo Horizonte, MG.

Revisão

Joice Aragão de Jesus
Assessoria Técnica da Doença Falciforme da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados/DAET/SAS/MS.

Anexo A

Nota técnica nº 2014/CGSH/DAHU/SAS/MS – Uso de suplementação com sulfato ferroso em crianças com doença falciforme (DF)

O ferro é um importante mineral que participa de vários processos na vida humana. O déficit de ferro no organismo humano tem alta prevalência na população em geral, podendo ocorrer em todas as faixas etárias, com ênfase na fase de crescimento das crianças, nas mulheres durante a gravidez e nos idosos. Tal fato acarreta a anemia ferropriva, que pode ocasionar patologias de diversas intensidades e associar-se a relevantes complicações clínicas, sociais e econômicas. Os estudos, as pesquisas e as revisões bibliográficas, coordenados pela Assessoria Técnica em Doença Falciforme (ATDF), da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme/CGSH/DAHU/SAS/MS, mostram que não há riscos no uso de sulfato ferroso profilático em crianças com DF, observando-se as seguintes questões:

1. O ferro oral profilático e o ingerido em alimentos não provocam riscos às crianças com DF. Assim, não há contraindicação quanto ao consumo de alimentos enriquecidos com ferro. As crianças com DF podem, inclusive, necessitar de complementação de ferro oral, pelo fato de apresentarem anemia ferropriva, como ocorre, em geral, na fase de crescimento.

2. A sobrecarga de ferro ocorre quando as pessoas são submetidas a repetidas transfusões sanguíneas. Quando ocorrerem indicações de transfusões sanguíneas, o fundamental é prevenir para que esse procedimento não se torne indispensável e frequente. As repetidas transfusões são responsáveis pela liberação de altíssimos teores de ferro no organismo, mas nada comparável àqueles constantes nos alimentos e/ou em doses profiláticas. As transfusões

sanguíneas, porém, não são um procedimento de rotina nas crianças com DF.

3. O sulfato ferroso é indicado, em casos de anemia ferropriva, em crianças com DF ou não, em fase de crescimento, visto que as crianças com DF também podem apresentar anemia ferropriva. Essa indicação é prerrogativa do profissional médico, mediante avaliações da anemia presente na criança, solicitando exames laboratoriais específicos para definir se ela necessita de medicação para tratamento de anemia ferropriva.

4. Na escola, o responsável por uma criança diagnosticada com DF deve informar essa condição aos profissionais de educação. Toda e qualquer medicação somente poderá ser administrada à criança com DF mediante prescrição médica. No caso de a unidade escolar estar realizando ação de prevenção de anemia ferropriva, a criança com DF somente receberá a dose profilática mediante autorização médica oficial. Em caso de a criança receber transfusão de concentrado de hemácias, a profilaxia à base de ferro deverá ser suspensa. A suspensão também deverá ser oficializada pelo profissional médico.

5. Se na escola houver alguma criança com DF que não foi diagnosticada e, portanto, não se encontra em cuidados regulares para a doença, esta não correrá riscos caso lhe sejam ministradas doses profiláticas de sulfato ferroso e/ou alimentos acrescidos de ferro.

Em face do explicitado, cabe concluir que **não há contraindicação para o uso de 1 mg/kg–2 mg/kg de sulfato ferroso em crianças com DF**, nem para ingestão de alimentos acrescidos de ferro, de acordo com a legislação referida, observando-se as orientações aqui explicitadas.

Brasília, 16 de junho de 2014.

Anexo B

NutriSUS/Estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes (vitaminas e minerais) em pó

O que é a estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes em pó – NutriSUS?

Consiste na adição de um sachê contendo vitaminas e minerais a uma das refeições oferecidas diariamente para as crianças na creche.

Por que utilizar tal estratégia?

- Para garantir uma alimentação adequada e saudável para o pleno crescimento e desenvolvimento das crianças.
- Para prevenir a anemia e outras doenças.
- Para prevenir carências de micronutrientes na infância.

O NutriSUS é um pó de vitaminas e minerais que, ao ser adicionado à comida da criança, fornece a quantidade de nutrientes que ela precisa para crescer forte e saudável.

Como funciona o NutriSUS?

As crianças com idades a partir de 6 meses, matriculadas em creches cadastradas no Programa Saúde na Escola, poderão receber os sachês de vitaminas e minerais em uma das refeições oferecidas diariamente na creche.

Qual a frequência de uso?

Cada criança deve receber 1 sachê por dia na refeição oferecida na creche, durante os 5 dias da semana, totalizando 60 sachês. Após esse período, deverá haver um intervalo de 4 meses, em que a criança não precisará receber o sachê. Após o intervalo de 4 meses, os ciclos de intervenção (1 sachê por dia até finalizar 60 sachês) e pausa (durante 4 meses) deverão ser reiniciados.

Caso a criança falte à escola, não há problema. Ao retornar, ela poderá continuar a receber 1 sachê por dia na refeição.

Os sachês podem causar alguma reação?

É muito difícil que uma criança apresente vômitos ou diarreia devido ao uso do sachê de vitaminas e minerais. Caso a criança apresente esses sintomas, seus responsáveis devem procurar um profissional de saúde na Unidade Básica de Saúde mais próxima de sua casa.

Atenção: crianças que possuam alguma doença (como anemia falciforme, talassemia e hemocromatose) só devem receber os sachês se indicados pelo médico/pediatra.

Crianças que receberão o sachê na creche não precisam mais tomar outro suplemento de ferro em casa. Avise ao profissional de saúde se a criança está tomando algum outro suplemento de vitaminas e minerais em casa.

Onde deve ser registrado o uso do NutriSUS?

Após autorização dos pais e/ou responsáveis para que as crianças recebam o NutriSUS, o uso dos sachês deve ser registrado na Caderneta de Saúde da Criança.

Meu filho precisa tomar esse suplemento?

O ferro é um mineral essencial para a vida e atua principalmente na síntese de células vermelhas do sangue e no transporte de oxigênio do corpo. A maioria das crianças na faixa etária contemplada na estratégia não consegue consumir a quantidade adequada de ferro somente com a alimentação. Por esse motivo, recomenda-se a utilização de fontes extras de ferro, como os sachês com vitaminas e minerais do NutriSUS.

Onde encontramos o ferro nos alimentos?

Alimentos de origem animal: carnes vermelhas, vísceras (fígado e miúdos), carnes de aves, suínos, peixes e mariscos, entre outros.

Alimentos de origem vegetal: hortaliças folhosas verde-escuras e leguminosas (feijão e lentilha).

Para melhorar a absorção do ferro nos alimentos de origem vegetal, recomenda-se o consumo de alimentos ricos em vitamina C (exemplo: laranja, acerola, limão, caju, entre outros).

Termo de consentimento dos pais e responsáveis para uso dos sachês pelas crianças na creche

Declaro estar ciente de que a criança

_____

receberá, em uma das refeições oferecidas na creche, o sachê de micronutrientes (vitaminas e minerais) em pó preconizado pela estratégia NutriSUS para a prevenção e o controle da anemia e de outras deficiências nutricionais.

Atesto que a criança não possui as doenças anemia falciforme, talassemia e hemocromatose e não está tomando em casa nenhum suplemento de ferro fornecido pela Unidade Básica de Saúde.

Nome do responsável pela criança/parentesco:

_____

Nome do estabelecimento de educação infantil:

_____

Unidade Básica de Saúde de referência:

_____

_____ , ____ / ____ / ____

(Local e data)

Assinatura do responsável pela criança:

_____

Centros de referência em Doença Falciforme

Nacional
Federação Nacional das Associações de Pessoas com Doença Falciforme (Fenafal)
E-mail: fenafal.br@gmail.com

Regiões | Estados | Distrito Federal

CENTRO-OESTE		
INSTITUIÇÃO	**ENDEREÇO**	**TELEFONE/FAX**
Distrito Federal Hospital da Criança de Brasília	SAIN, Quadra 4, Asa Norte. Brasília/DF CEP: 70620-000	Tel.: (61) 3341-2701 Fax: (61) 3341-1818
Goiás Hospital de Clínicas – Universidade Federal de Goiás	Primeira Avenida, s/ nº, Setor Universitário Goiânia/GO CEP: 74605-050	Tel.: (62) 3269-8394
Mato Grosso Hemocentro Centro de Hemoterapia e Hematologia de Mato Grosso hemo@ses.mt.gov.br redehemo@ses.mt.gov.br	Rua 13 de junho, nº 1.055, Centro Cuiabá/MT CEP: 78005-100	Tel.: (65) 3623-0044 (65) 3624-9031 (65) 3321-4578 Fax: (65) 3321-0351
Mato Grosso do Sul Núcleo Hemoterápico do Hospital Regional	Av. Eng. Luthero Lopes, nº 36, Aero Rancho V Campo Grande/MS CEP: 79084-180	Tel.: (67) 3378-2677 (67) 3378-2678 (67) 3375-2590 Fax: (67) 3378-2679
Mato Grosso do Sul Núcleo Hemoterápico do Hospital Universitário secgab@ndu.ufms.br	Av. Senador Filinto Muller, s/nº, Vila Ipiranga Campo Grande/MS CEP: 79080-190	Tel.: (67) 3345-3302 (67) 3345-3167 (67) 3345-3168
Mato Grosso do Sul Hemonúcleo da Santa Casa	Rua: Eduardo Santos Pereira, nº 88 Campo Grande/MS CEP: 79002-250	Tel.: (67) 3322-4159

NORDESTE		
INSTITUIÇÃO	**ENDEREÇO**	**TELEFONE/FAX**
Alagoas **Hemoal – Centro de Hematologia e Hemoterapia de Alagoas** hemoal@saude.al.gov.br	Av. Jorge de Lima, nº 58, Trapiche da Barra Maceió/AL CEP: 57010-300	Tel.: (82) 3315-2102 (82) 3315-2106 Fax: (82) 3315-2103
Bahia **Centro de Hematologia e Hemoterapia da Bahia** hemoba@hemoba.ba.gov.br	Ladeira do Hospital Geral, 2º andar , Brotas Salvador/BA CEP: 40286-240	Tel.: (71) 3116-5602 (71) 3116-5603 Fax: (71) 3116-5604
Maranhão **Hemomar – Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão** supervisao@hemomar.ma.gov.br	Rua 5 de Janeiro, s/ nº, Jordoá São Luís/MA CEP: 65040-450	Tel.: (98) 3216-1137 (98) 3216-1139 (98) 3216-1100 Fax: (98) 3243-4157
Paraíba **Hemoíba – Centro de Hematologia e Hemoterapia da Paraíba** hemocentrodaparaiba@yahoo.com.br hemo.pb@bol.com.br	Av. D. Pedro II, nº 1.119, Torre João Pessoa/PB CEP: 58040-013	Tel.: (83) 3218-5690 (83) 3218-7601 Fax: (83) 3218-7610 PABX: (83) 3218-7600
Pernambuco **Hemope – Centro de Hematologia de Pernambuco** presidencia@hemope.pe.gov.br	Av. Ruy Barbosa, nº 375 Recife/PE CEP: 52011-040	PABX: (81) 3421-5575 Tel.: (81) 3182-4900 (81) 3182-5430 (81) 3182-6063 Fax: (81) 3421-5571
Piauí **Hemopi – Centro de Hematologia e Hemoterapia do Piauí**	Rua 1º de Maio, nº 235, Centro Teresina/PI CEP: 64001-430	Tel.: (86) 3221-8319 (86) 3221-8320 Fax: (86) 3221-8320
Rio Grande do Norte **Hemonorte – Centro de Hematologia e Hemoterapia do Rio Grande do Norte** hemodirecaogeral@rn.gov.br	Av. Alexandrino de Alencar, nº 1.800, Tirol Natal/RN CEP: 59015-350	Tel.: (84) 3232-6702 Fax: (84) 3232-6703
Sergipe **Hemose (Hemolacen) – Centro de Hematologia e Hemoterapia de Sergipe** hemo-se@hemolacen.se.gov.br	Av. Tancredo Neves, s/ nº, Centro Administrativo Gov. Augusto Franco Aracaju/SE CEP: 49080-470	Tel.: (79) 3234-6012 (79) 3259-3191 (79) 3259-3195 Fax: (79) 3259-3201
Ceará **Hemoce – Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará** diretoria@hemoce.ce.gov.br hemoce@hemoce.ce.gov.br	Av. José Bastos, nº 3.390, Rodolfo Teófilo Fortaleza/CE CEP: 60440-261	Tel.: (85) 3101-2273 (85) 3101-2275 Fax: (85) 3101-2307 (85) 3101-2300

NORTE		
INSTITUIÇÃO	**ENDEREÇO**	**TELEFONE/FAX**
Acre **Hemoacre – Centro de Hemoterapia e Hematologia do Acre** hemoacre.saude@ac.gov.br	Av. Getúlio Vargas, nº 2.787, Vila Ivonete Rio Branco/AC CEP: 69914-500	Tel.: (68) 3248-1377 (68) 3228-1494 Fax: (68) 3228-1500 (68) 3228-1494
Amapá **Hemoap – Centro de Hemoterapia e Hematologia do Amapá** hemogab@hemoap.ap.gov.br hemoap@hemoap.ap.gov.br	Av. Raimundo Álvares da Costa, s/ nº, Jesus de Nazaré Macapá/AP CEP: 68908-170	Tel./Fax: (96) 3212-6289
Amazonas **Hemoam – Centro de Hemoterapia e Hematologia do Amazonas** hemoam@hemoam.am.gov.br presidencia@hemoam.am.gov.br	Av. Constantino Nery, nº 4.397, Chapada Manaus/AM CEP: 69050-002	Tel.: (92) 3655-0100 Fax: (92) 3656-2066
Pará **Hemopa – Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará** gabinete.hemopa@hotmail.com	Trav. Padre Eutiquio, nº 2.109, Batista Campos Belém/PA CEP: 66033-000	Tel./Fax: (91) 3242-6905 (91) 3225-2404
Rondônia **Hemeron – Centro de Hematologia e Hemoterapia de Rondônia** fhemeron@fhemeron.ro.gov.br	Av. Circular II, s/nº, Setor Industrial Porto Velho/RO CEP: 78900-970	Tel.: (69) 3216-5490 (69) 3216-5491 (69) 3216-2204 Fax: (69) 3216-5485
Rondônia **Policlínica Osvaldo Cruz**	Av. Governador Jorge Teixeira, s/nº, Distrito Industrial Porto Velho/RO CEP: 76806-150	Tel.: (69) 3216-5700
Roraima **Hemoraima – Centro de Hemoterapia e Hematologia de Roraima** hemoraima@yahoo.com.br	Av. Brigadeiro Eduardo Gomes, nº 3.418 Boa Vista/RR CEP: 69304-650	Tel.: (95) 2121-0859 (95) 2121-0861 Fax: (95) 2121-0860
Tocantins **Hemoto – Centro de Hemoterapia e Hematologia de Tocantins** hemocentro@saude.to.gov.br	301 Norte, conj. 2, lote I. Palmas/TO CEP: 77001-214	Tel.: (63) 3218-3287 Fax: (63) 3218-3284

SUDESTE		
INSTITUIÇÃO	**ENDEREÇO**	**TELEFONE/FAX**
Espírito Santo **Hemoes – Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo** hemoes@saude.es.gov.br	Av. Marechal Campos, nº 1.468, Maruípe Vitória/ES CEP: 29040-090	Tel.: (27) 3137-2466 (27) 3137-2458 Fax: (27) 3137-2463
Minas Gerais **Hemominas – Centro de Hemoterapia e Hematologia de Minas Gerais** presid@hemominas.mg.gov.br sepre@hemominas.mg.gov.br	Rua Grão Pará, nº 882, Santa Efigênia Belo Horizonte/MG CEP: 30150-340	Tel.: (31) 3280-7492 (31) 3280-7450 Fax: (31) 3284-9579
Rio de Janeiro **Hemorio – Centro de Hemoterapia e Hematologia do Rio de Janeiro** diretoria@hemorio.rj.gov.br gabdg@hemorio.rj.gov.br	Rua Frei Caneca, nº 8, Centro Rio de Janeiro/RJ CEP: 20211-030	Tel.: (21) 2332-8620 (21) 2332-8611 (21) 2332-8610 Fax: (21) 2332-9553 (21) 2224-7030
São Paulo **Hemorrede de São Paulo** hemorrede@saude.sp.gov.br	Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 188, 7º andar, sala 711, Cerqueira César São Paulo/SP CEP: 05403-000	Tel.: (11) 3066- 8303 (11) 3066-8447 (11) 3066-8287 Fax: (11) 3066-8125
São Paulo **Fundação Hemocentro – Centro Regional de Hemoterapia de Ribeirão Preto/SP**	R. Ten. Catão Roxo, nº 2.501, Monte Alegre Ribeirão Preto/SP CEP: 14051-140	Tel.: (16) 2101-9300

SUL		
INSTITUIÇÃO	ENDEREÇO	TELEFONE/FAX
Paraná **Hemepar – Centro de Hemoterapia e Hematologia do Paraná** hemepar@pr.gov.br	Travessa João Prosdócimo, nº 145, Alto da Quinze Curitiba/PR CEP: 80060-220	Tel.: (41) 3281-4024 PABX: (41) 3281-4000 Fax: (41) 3264-7029
Santa Catarina **Hemosc – Centro de Hemoterapia e Hematologia de Santa Catarina** hemosc@fns.hemosc.org.br	Av. Othon Gama d'Eça, nº 756, Praça D. Pedro I, Centro Florianópolis/SC CEP: 88015-240	Tel.: (48) 3251-9741 (48) 3251-9700 Fax: (48) 3251-9742
Rio Grande do Sul **Grupo Hospitalar Conceição**	Rua Domingos Rubbo, nº 20, 5º andar, Cristo Redentor Porto Alegre/RS CEP: 21040-000	Tel.: (51) 3357-4110
Rio Grande do Sul **Hospital de Clínicas (HCC)** secretariageral@hcpa.ufrs.br	Rua Ramiro Barcelos, nº 2.350 2º andar, sala 2.235 Porto Alegre/RS CEP: 90035-003	Tel.: (51) 2101-8898 (51) 2101-8317

Impressão e acabamento
Didática Editora do Brasil Ltda-ME

ISBN 978-85-334-2307-7

POLÍTICA NACIONAL DE SANGUE E HEMODERIVADOS

DISQUE SAÚDE 136
Ouvidoria Geral do SUS
www.saude.gov.br

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs

UFMG

NUPAD
FACULDADE DE MEDICINA
UFMG

SUS

Ministério da Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PÁTRIA EDUCADORA