



CONTROVÉRSIAS NA SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME

Priscila Cezarino Rodrigues

NUPAD/ UFMG

Fundação Hemominas

V Simpósio Brasileiro de Doença Falciforme

Belo Horizonte 2009



Doença Falciforme

- Doença hereditária monogenética mais comum no mundo.
- Problema de saúde pública no Brasil e em diversos outros países
- Minas Gerais: prevalência de 3,3%
SS 1:2800 SC 1:3500
PAIXÃO 2001
- Programa de Triagem Neonatal
SERJEANT 2000; ANVISA 2001



Anemia Ferropriva

- Doença nutricional de maior prevalência no mundo
- Manifestação mais tardia da deficiência de ferro→ alterações da imunidade, prejuízo do crescimento somático e desenvolvimento neuro-cognitivo e alteração da capacidade de trabalho
- Grupos de risco: gestantes e crianças.
- Programa Nacional de Combate à Anemia Ferropriva “Saúde de Ferro”



Prevalência da anemia ferropriva

- Brasil → 40 a 50% das crianças menores de 5 anos.
MONTEIRO et al 2000; SZARFARC et al 2004; NEVES et al 2005; OLIVEIRA et al 2009; JORDÃO et al 2009
- Minas Gerais → 16,6 a 60% das crianças.
NORTON et al 1996; SILVA et al 2002



Estado nutricional do ferro e doença falciforme

- Mecanismos de acúmulo do ferro.

OLIVIERI 2001; BALLAS 2001

- Absorção do ferro nas anemias hemolíticas crônicas.

ERLANDSON et al 1962

- Ferropenia na doença falciforme



O que encontramos na literatura?



Avaliação da situação do ferro em pacientes com doença falciforme

Qual é o método mais adequado?

- Hematoscopia: presença de microcitose.
DAVIES et al 1983; SERJEANT 1992
- Avaliação do ferro medular.
NATTA et al 1985
- Dosagem de ferritina.
DAVIES et al 1983; BROWNELL et al 1986; KODURI 2003
- Protoporfirina livre eritrocitária.
KODURI 2003
- Dosagem dos receptores da transferrina.
SINGHAL et al 1993



Estado nutricional do ferro e doença falciforme

Teria a deficiência de ferro efeito protetor?

P2

- Uganda

Menor crescimento bacteriano no sangue de pacientes com anemia falciforme e ferropenia concomitante.

MASAWA et al 1973

- *EUA*

Diminuição da falcização *in vitro* e *in vivo* em portadores de doença falciforme com ferropenia.

LINCOLN et al 1973; CASTRO et al 1983

Slide 8

P2

Acho que a pergunta é:
Teria a deficiência de ferro efeito protetor?
Paulo; 20/9/2009



Estado nutricional do ferro e doença falciforme

■ Nigéria

Crianças com baixos estoques de ferro medular (n=45).

OKEAHIALAM e OBI 1982

■ Índia

Crianças com doença falciforme e condições de risco nutricional com baixos estoques medulares de ferro (n=25).

RAO e SUR 1980

Deficiência de ferro em portadores de doença falciforme moradores de áreas com alta prevalência de anemia ferropriva (n=62).

MOHANTY et al 2008



Estado nutricional do ferro e doença falciforme

■ EUA

Ausência de estoques de ferro em 11 dos doentes (n=39).

PETERSON et al 1975

Diagnóstico de deficiência de ferro em adultos e crianças → 9%, todos com idade inferior a 6 anos (n=70).

VICHINSKY et al 1981

Ausência de deficiência de ferro em menores de 18 anos com doença falciforme (n=104).

STETLER et al 2001



Estado nutricional do ferro e doença falciforme

■ Jamaica

Crianças menores de 5 anos de idade → 8,9% ferropenia (n=141).
KING et al 2005

■ Brasil

Interrelações entre zinco, cobre e ferro e o crescimento de crianças com doença falciforme → 12% ferropenia (n=34).
BRAGA 1992

■ Outros estudos com achado casual de ferropenia.

POWARS 1975; SERJEANT et al 1981; DAVIES et al 1983



Estado nutricional do ferro e doença falciforme

- Lactentes (crianças < 2 anos de idade) com doença falciforme são um grupo pouco estudado.
- Exclusão dos programas de suplementação e fortificação de alimentos.

Risco de deficiência ou sobrecarga de ferro?



Nossa contribuição

Estado nutricional relativo ao ferro em lactentes
com doença falciforme diagnosticados pelo
PETN-MG

*RODRIGUES PC; NORTON RC; VIANA MB; MURAO M; JANUÁRIO JN;
GIOSTRI PG; DISCACCIATI DC; SOUZA FCR; ROCHA MAG*

Minas Gerais - setembro 2009
NUPAD/ UFMG
Fundação Hemominas
Ministério da Saúde



Casuística

- 135 crianças
- 66(48,9%) sexo masculino
- 69 (51,1%) sexo feminino

- Perfil SS: 77 (57%),
- Perfil SC: 58 (43%).

- Idade: 5,7 e 25,2 meses (mediana 9,9 meses)



Dados antropométricos e idade gestacional

	n	média	(min – max)
Idade gestacional (sem)	130	40	32-42
Peso (g)	135	3204	1745-4770
Estatura (cm)	124	49	40-54



Dados antropométricos e idade gestacional

- Um par de gemelares.
- 13 prematuros (idade gestacional menor ou igual a 37 semanas).
- 9 crianças de baixo peso (peso ao nascimento menor ou igual a 2500g).
- Não houve diferença de peso ($p=0,93$) e idade gestacional ($p=0,71$) entre as crianças SS ou SC.

Avaliação dos exames laboratoriais

Exame	N	média	mínimo	P25	mediana	P75	máximo
Hb (g/dl)	135	8,9	4,3	7,9	9,0	9,9	12,5
VCM (fl)	134	75,1	47,1	69,4	75,4	81,5	103
HCM (pg)	134	23,5	14	21,4	23,9	25,8	32,1
Leucócitos (mm³)	135	14.121	6.700	10.400	12.800	16.600	38.280
Plaquetas (mm³)	135	433.155	135.000	327.000	404.000	515.000	1.362.000
Reticulócitos (%)	133	7,7	0,6	2,2	4,6	12,5	28
Hb fetal (%)	50	16,9	1	5,8	15,5	26,3	42
Ferro sérico (µg/dL)	132	74,7	9	53	72	95	232
Ferritina (µg/dL)	133	64,6	4	22	38	81	462
IST (%)	132	20,4	2,4	15,1	20,2	25,7	44,1



Necessidade de hemotransfusões.

- 17 crianças (12,5%)
 - 1 criança → 4 transfusões
 - 6 crianças → 2 transfusões
 - 10 crianças → 1 transfusão
- SS 15/77 (19,5%)
- SC 2/58 (3,5%)



Exames laboratoriais e transfusões

- Gênero ($p=0,44$).
- Peso de nascimento ($p=0,66$).
- Idade gestacional (39 x 40 semanas; $p=0,02$).
- Perfil hemoglobínico ($p=0,007$).

Exames laboratoriais e transfusões

Exame	Crianças transfundidas	Crianças não-transfundidas	Valor de P
Hb total (g/dL)*	8,6	9,2	0,24
Hb Fetal (%)*	13	15,5	0,43
Reticulócitos (%)*	12,8	4,0	0,01
Leucócitos (total por mm ³)*	16.100	12.550	0,054
Plaquetas (por mm ³)*	440.000	400.500	0,69
VCM (fL)**	82,7	74,1	0,001
HCM (pg)**	25,8	23,2	0,003
Ferro sérico (µg/dL)**	92,7	72,2	0,02
Índice de saturação da transferrina (%)**	26,5	19,5	0,002
Ferritina sérica (µg/L)*	132	35,5	0,001

* Valores medianos e teste de Mann-Whitney; ** Valores médios e teste t



Exames laboratoriais e perfil hemoglobínico.

- 118 crianças:
SS(62) e SC(56).
- Gênero ($p=0,71$).
- Peso ao nascimento ($p=0,92$).
- Idade gestacional ($p=0,8$).

Exames laboratoriais e perfil hemoglobínico.

Exame	Crianças SC (n=56)	Crianças SS (n=62)	Valor de P
Hb total (g/dL)*	8,9	7,1	< 0,001
Hb Fetal (%)*	7,0	25,0	< 0,001
Reticulócitos (%)*	2,4	12,0	< 0,001
Leucócitos (total por mm ³)*	12.750	11.950	0,8
Plaquetas (por mm ³)*	435.000	383.500	0,024
VCM (fL)**	69,5	78,3	< 0,001
HCM (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

* Valores medianos e teste de Mann-Whitney; ** Valores médios e teste t



Perfil SS e hemotransfusões

- Crianças SS (77)
15 receberam transfusão / 62 não receberam transfusão
- Gênero($p=0,58$), peso ao nascimento ($p=0,92$) ou idade gestacional ($p=0,1$)
- Hb fetal mais elevada no grupo não transfundido ($p=0,042$)
- Hb total ($p=0,92$), leucócitos ($p=0,094$), plaquetas ($p=0,52$) e reticulócitos ($p=0,13$)
- Indicadores de ferropenia mais baixos no grupo sem transfusões
VCM e ferritina ($p=0,046$; $p=0,003$)



Perfil SC e hemotransfusões.

- 2 crianças receberam transfusão (2/58).

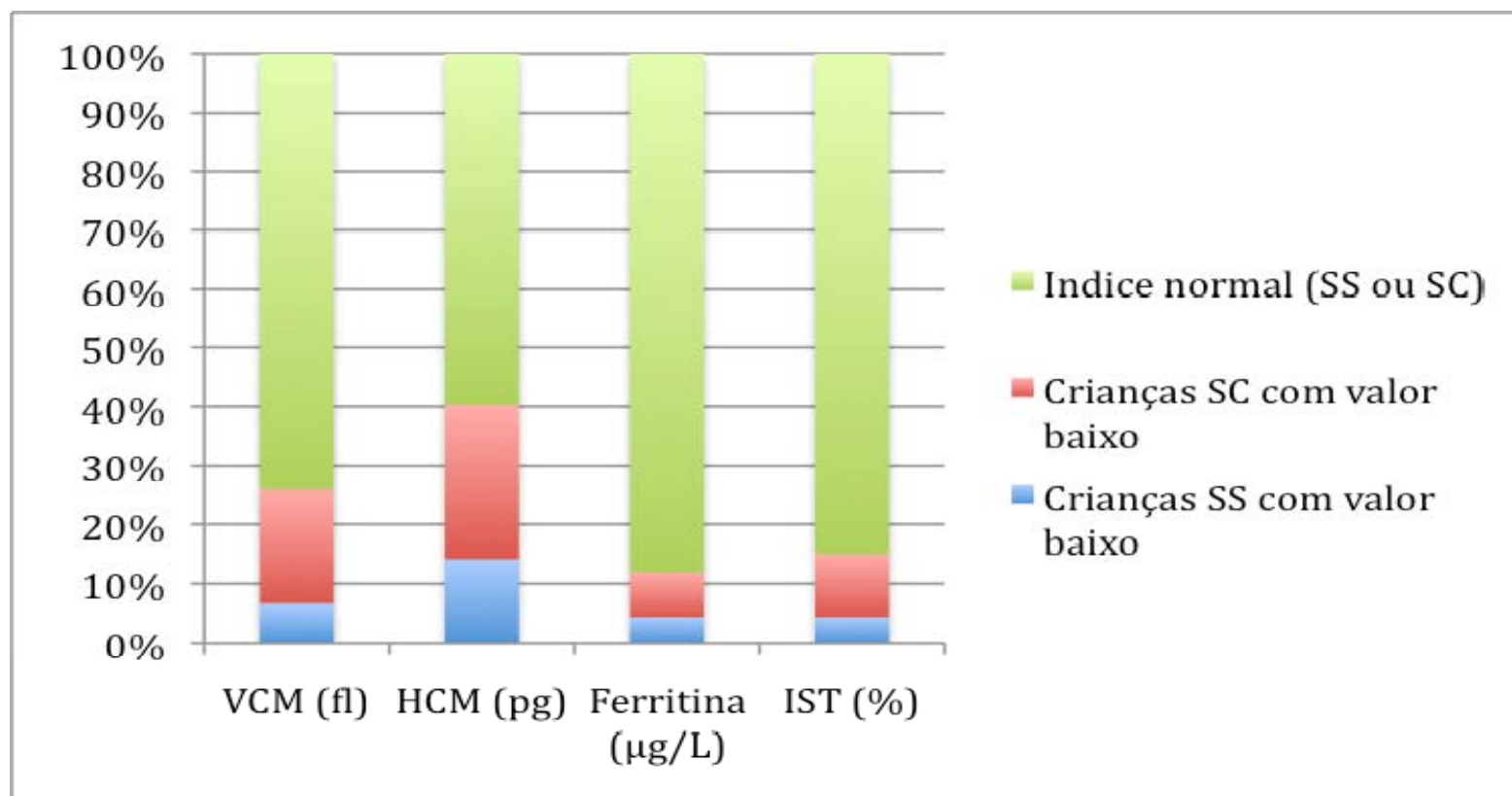
Características dos pacientes

- Ferro sérico ($p=0,029$).
- IST ($p=0,036$).
- VCM, HCM e ferritina sem diferença significativa.

Situação nutricional relativa ao ferro

	Valores	Pacientes	SS	SC	Total	p
VCM (fl)	<70	35	9	26	134	< 0,001
HCM (pg)	<23	54	19	35	134	< 0,001
Ferritina (µg/L)	<10	16	6	10	133	0,11
IST (%)	<12	20	6	14	132	0,014

Situação nutricional relativa ao ferro





Situação nutricional relativa ao ferro

- Portadores de deficiência de ferro:

Um dos índices hematimétricos (VCM ou HCM) abaixo do respectivo valor de referência e um dos parâmetros da cinética de ferro (ferritina ou IST) igualmente abaixo do valor de referência

- 24 crianças (17,8%)

(IC 95% 11,3% a 24,3%)

Deficiência de ferro e perfil hemoglobínico.

Perfil de Hb	Deficiência de Ferro**		Total
	Não	Sim	
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%)

* $p = 0,003$

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

Deficiência de ferro e hemotransfusão

Transfusão	Deficiência de Ferro**		Total
	Não	Sim	
Não	95 (80,5%)	23 (19,5%)	118 (100%)
Sim	16 (94,1%)	1 (5,9%)	17 (100%)
Total	111 (82,2%)	24 (17,8%)	135 (100%)

* $p = 0,31$

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



Situação nutricional relativa ao ferro

- SC > SS ($p=0,003$).
- Crianças que receberam transfusão (17)
1/17 com deficiência de ferro.
- Crianças que não receberam transfusão(118)
23/118 (19,5%) com deficiência de ferro.



Níveis aumentados de ferritina

- 17 crianças → pelo menos uma hemotransfusão:
8 crianças (47,1%) → com ferritina >142
- 116 crianças → sem hemotransfusão:
7 crianças (6%) → com ferritina >142
($p < 0,001$)



E agora?



Avaliação dos exames laboratoriais

- Crianças com doença falciforme apresentam alterações nos exames hematológicos de acordo com o perfil hemoglobínico. As crianças SC com valores mais próximos dos normais.
- Crianças com doença falciforme têm, na maioria dos casos, cinética de ferro dentro dos valores de referência.



Avaliação clínica

- Crianças SS têm maior gravidade clínica e maiores possibilidades de necessitarem de hemotransfusão.
- Crianças SC têm menos intercorrências e menor necessidade de hemotransfusão.



Avaliação da situação do ferro

- Crianças SC em princípio não têm contra-indicação ao uso de ferro profilático
- Crianças SS devem ter suplementação de ferro avaliada individualmente.



Avaliação da situação do ferro

- A medicação deve ser suspensa quando da primeira hemotransfusão
- A conduta a ser adotada deve se basear nos testes de cinética de ferro e na interpretação dos dados clínicos e hematológicos



Perspectivas futuras

- Avaliação prospectiva das crianças que têm indicação do uso de ferro.
- Avaliação da evolução clínica e laboratorial das crianças com perfil SC.
- Determinação de marcadores que proporcionem melhor avaliação do metabolismo do ferro nos portadores de doença falciforme.



Obrigada...

priscila@hc.ufmg.br