



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **PRISCILA CEZARINO RODRIGUES**, nº de registro 2007667198. Às quatorze horas do dia vinte e um do mês de setembro de dois mil e nove, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO AO FERRO EM LACTENTES COM DOENÇA FALCIFORME DIAGNOSTICADOS PELO PROGRAMA ESTADUAL DE TRIAGEM NEONATAL DE MINAS GERAIS”**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Marcos Borato Viana após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Marcos Boarto Viana /co-orientador
Profa. Benigna Maria de Oliveira
Prof.a Roseli Oselka saccardo Sarni

Instituição: UFMG
Instituição: UFMG
Instituição: UNIFESP

Indicação: Aprovada
Indicação: Aprovada
Indicação: Aprovada

Pelas indicações a candidata foi considerada Aprovada.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 21 de setembro de 2009.

Prof. Marcos Borato Viana /co-orientador [Assinatura]

Profa. Benigna Maria de Oliveira [Assinatura]

Profa. Roseli Oselka Saccardo Sarni [Assinatura]

Prof. Joel Alves Lamounier/Coordenador [Assinatura]

PROF. JOEL ALVES LAMOUNIER
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura do Coordenador.
CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

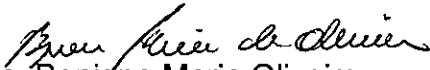
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Marcos Borato Viana, Benigna Maria Oliveira, e Roseli Oselka Saccardo Sarni, aprovou a defesa da dissertação intitulada **“ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO AO FERRO EM LACTENTES COM DOENÇA FALCIFORME DIAGNOSTICADOS PELO PROGRAMA ESTADUAL DE TRIAGEM NEONATAL DE MINAS GERAIS”** apresentada pela mestrand **PRISCILA CEZARINO RODRIGUES** para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 21 de setembro de 2009.


Prof. Marcos Borato Viana
Co-orientador


Profa. Benigna Maria Oliveira


Profa. Roseli Oselka Saccardo Sarni

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

**ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO AO FERRO EM
LACTENTES COM DOENÇA FALCIFORME
DIAGNOSTICADOS PELO PROGRAMA ESTADUAL
DE TRIAGEM NEONATAL DE MINAS GERAIS**

Priscila Cezarino Rodrigues

Belo Horizonte

2009

PRISCILA CEZARINO RODRIGUES

**ESTADO NUTRICIONAL RELATIVO AO FERRO EM
LACTENTES COM DOENÇA FALCIFORME
DIAGNÓSTICADOS PELO PROGRAMA ESTADUAL DE
TRIAGEM NEONATAL DE MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente

Orientadora: Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Co-orientador: Prof. Marcos Borato Viana

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte
2009

Rodrigues, Priscila Cezarino.
R696e Estado nutricional relativo ao ferro em lactentes com doença falciforme diagnosticados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais [manuscrito]. / Priscila Cezarino Rodrigues. -- Belo Horizonte: 2009.
95f.: il.
Orientadora: Rocksane de Carvalho Norton.
Co-orientador: Marcos Borato Viana.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Anemia Falciforme. 2. Estado Nutricional. 3. Nutrição do Lactente. 4. Ferro. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Norton, Rocksane de Carvalho. II. Viana, Marcos Borato. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WH170

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Ronaldo Tadeu Pena

Vice-Reitora: Prof^a. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Prof^a. Elizabeth Ribeiro da Silva

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor : Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor : Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Sub-coordenador do Centro de Pós-Graduação: João Lúcio dos Santos Jr.

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Maria Aparecida Martins

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE-ÁREA DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Coordenador: Prof. Joel Alves Lamounier

Sub-coordenadora: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Colegiado:

Prof^a. Ivani Novato Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^a. Lúcia Maria Horta Figueiredo Goulart

Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof^a. Regina Lunardi Rocha

Gustavo Sena Sousa (Representante Discente)

AGRADECIMENTOS

À professora Rocksane, pela confiança durante esse período, incentivo e principalmente pela maneira sábia e paciente que me auxiliou na construção desse trabalho

Ao professor Marcos Borato, um dos responsáveis pelo meu interesse pelo estudo das anemias, especialmente a falciforme, desde o início de minha formação acadêmica na UFMG, pela maneira que me fez enxergar a importância dos pequenos detalhes na construção desse trabalho e por sua contribuição ao estudo da Doença Falciforme em nosso País

À Dra Mitiko Murao, pela generosidade e incentivo desde as fases embrionárias dessa pesquisa

Aos colegas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo apoio e amizade

Ao corpo clínico e funcionários do Ambulatório da Fundação Hemominas, especialmente os envolvidos com o “Teste do Pezinho”, pela colaboração e o carinho com que nos receberam e auxiliaram em todas as fases de nossa pesquisa; aos funcionários do NUPAD –UFMG, em especial da Central de Projetos, pelo auxílio e incentivo, em todas as fases desse projeto

Aos acadêmicos que trabalharam conosco, Paola, Daniel, Maria Amélia e Filipi, pela dedicação e pontualidade

Ao Fabiano, pelo companheirismo e carinho

Ao Cristiano, pelos ensinamentos e paciência, a tia Alva, Mariana e Clarinha, por compreenderem minhas ausências nas horas alegres

Aos meus pais, Tomaz e Maria Helena, a quem dedico esse trabalho, pelo incentivo aos estudos desde sempre, apoio, carinho e enorme compreensão com minhas ausências

“Sempre sei, realmente. Só o que eu quis, todo o tempo, o que eu pelejei para achar, era uma só coisa - a inteira - cujo significado e vislumbrado dela eu vejo que sempre tive. A que era: que existe uma receita, a norma dum caminho certo, estreito, de cada uma pessoa viver - e essa pauta cada um tem - mas a gente mesmo, no comum, não sabe encontrar; como é que sozinho, por si, alguém ia poder encontrar e saber? Mas esse norteado, tem. Tem que ter. Se não, a vida de todos ficava sendo sempre o confuso dessa doideira que é . E que: para cada dia, e cada hora, só uma ação possível da gente é que consegue ser a certa. Aquilo está no encoberto: mas, fora dessa consequência, tudo o que eu fizer, o que todo-o-mundo fizer, ou deixar de fazer, fica sendo falso e é errado.”

Guimarães Rosa
Grande Sertão Veredas

RESUMO

A anemia ferropriva é a doença nutricional de maior prevalência no mundo. A anemia falciforme é a doença hereditária monogenética mais comum, caracterizada por defeito na molécula da hemoglobina. Como essa doença pode levar ao acúmulo de ferro no organismo, as crianças afetadas não teriam indicação do uso de profilaxia com ferro e estão excluídas do Programa de Prevenção à Anemia Ferropriva do Ministério da Saúde, embora não exista nenhum estudo que valide essa decisão. **Objetivo:** Estudar o metabolismo do ferro em lactentes (6 meses a 2 anos) com doença falciforme na tentativa de determinar a propriedade de sua exclusão dos programas de combate à ferropenia. **Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo, envolvendo crianças com doença falciforme nascidas entre 2005 e 2006 e atendidas no Hemocentro de Belo Horizonte. **Resultados:** Participaram do estudo 135 crianças (66 meninos e 69 meninas), com perfil SS (77) e SC (58). A idade média da coleta de exames foi de 9,9 meses (5,7-25,2). Os valores médios dos exames laboratoriais foram: Hb 8,9 g/dL (4,3-12,5); leucócitos $14,4 \times 10^3$ (6,7-38,2); Plaquetas 433×10^3 (135-1.362); reticulócitos 7,7% (0,6-28); Hb fetal 16,9% (1-42); ferro 14 $\mu\text{g/dL}$ (9-232); ferritina 64,6 ng/mL (4-462); IST 20,4% (2,4-44,1). 12,5% das crianças receberam transfusão previamente à coleta. Não houve diferença de peso, idade gestacional, gênero, níveis de hemoglobina total e fetal, leucócitos e plaquetas entre os pacientes que receberam, ou não, transfusão. Os reticulócitos foram mais altos no grupo transfundido (12,8 versus 4,0 ; $p < 0,001$). Os possíveis indicadores de deficiência de ferro (VCM, HCM, ferro sérico, IST e ferritina) foram mais baixos no grupo não-transfundido ($p < 0,001$). Quando analisadas apenas as crianças não-transfundidas ($n = 118$), não houve diferença quanto ao gênero, idade gestacional ou peso de nascimento entre as crianças SS e SC. As crianças SC, em relação às SS, apresentaram, como esperado, Hb total mais elevada, Hb fetal mais baixa e reticulócitos menos elevados ($p < 0,001$). As médias do Fe sérico, ferritina e IST foram todas inferiores nas crianças SC ($p < 0,001$). A avaliação de indicadores de possível ferropenia detectou VCM $< 70\text{fL}$ em 25,9% dos casos; HCM < 23 em 40%; ferritina < 10 em 11,9% e IST $< 12\%$ em 14,8%. Houve predomínio de ferropenia nas crianças SC ($p < 0,001$ para VCM e HCM, $p = 0,014$ para IST e $p = 0,11$ para ferritina). Quando considerados dois índices para a definição de ferropenia (VCM ou HCM + ferritina ou IST), 17,8% das crianças teriam deficiência de ferro, com predomínio do perfil SC ($p = 0,003$). Analisando somente aquelas crianças que não receberam transfusão, 19,5% teriam deficiência. Apenas 15 crianças (11,3%) apresentaram ferritina aumentada (> 142 ng/mL), a maioria associada a hemotransfusão. **Conclusões:** A maioria dos lactentes com doença falciforme não possui déficit de ferro, mas alguns têm déficit significativo. Excesso de ferro foi detectado em cerca de um décimo das crianças, principalmente nas que haviam sido transfundidas. O estudo indica que lactentes com doença falciforme, principalmente as SC, podem receber ferro profilático, suspendendo-se a medicação quando da primeira hemotransfusão.

PALAVRAS CHAVES: doença falciforme, ferro, lactentes, nutrição

ABSTRACT

Iron deficiency anemia is the most common nutritional disease in the world. Sickle cell disease is the most common inherited monogenic disease, characterized by a defect in the hemoglobin molecule. As this disease may be associated with iron overload, affected children would not be candidates for the administration of prophylactic iron and thus are excluded from the Iron Deficiency Anemia Prevention Program of the Brazilian Ministry of Health. No study that validates this decision is meanwhile available. **Objective:** Evaluate iron nutritional status in infants to determine whether their exclusion from programs preventing iron deficiency is adequate. **Methods:** Retrospective cohort of children with sickle cell disease who were born in 2005-2006 and cared for in the Hemoglobinopathy Out-Patient Clinics, Hemominas Foundation, Belo Horizonte, Brazil. **Results:** 135 children (66 males and 69 females), with SS (77) and SC disease (58) took part in the study. The mean age when laboratory evaluation was done was 9.9 months (5.7-25.2). Mean values of laboratory tests were: Hemoglobin (Hb) 8.9 g/dL (4.3-12.5); white blood cell count $14.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ (6.7-38.2); platelet count $433 \times 10^3/\mu\text{L}$ (135-1,362); reticulocyte count 7.7% (0.6-28); fetal hemoglobin (HbF) 16.9% (1-42); serum iron 14 $\mu\text{g/dL}$ (9-232); ferritin 64.6 ng/mL (4-462); IST 20.4%(2.4-44.1). 12,5% of the participants had received blood transfusion previously. There was no difference in neonatal weight, gestational age, gender, Hb and Hb F, white blood cell and platelet counts between children who received or not blood transfusions. Reticulocyte count was higher in the non-transfused group (12.8 vs 4; $p < 0.001$). Probable iron deficiency indicators (MCV, MCH, serum iron, IST and ferritin) were lower in the non-transfused group ($p < 0.001$). When only non-transfused children were analyzed ($n=118$), there was no difference in gender, gestational age or birth weight between SS and SC children. When compared with SS, SC children, as expected, had higher levels of hemoglobin and lower levels of HbF and reticulocyte count ($p < 0.001$). Serum iron, ferritin and IST were all lower in SC children ($p < 0.001$). Evaluation of iron deficiency indicators disclosed that 25.9% of them had MCV $< 70\text{fL}$; 40% had MCH $< 23\text{ pg}$; 11,9% had ferritin $< 10\text{ ng/mL}$ and 14.8% had IST $< 12\%$. Iron deficiency was more common in SC children ($p < 0.001$ for MCV and MCH, $p = 0.014$ for IST, and $p = 0.11$ for ferritin). When two indexes were considered to define iron deficiency (MCV or MCH plus ferritin or IST) 17.8% of the children would have iron deficiency, mainly SC infants ($p = 0.003$). When only those children who had not received any blood transfusion were analyzed 19.5% would be iron deficient. Only 15 children (11.3%) had high levels of ferritin ($> 142\text{ ng/mL}$). Most of them had been previously transfused. **Conclusions:** Most infants with sickle cell disease are not iron deficient, but some do have iron deficiency. Iron overload was detected in about one tenth of the children, mainly associated with blood transfusions. This study indicates that sickle cell infants, particularly SC children, can be administered prophylactic iron, stopping the medication when the first blood transfusion occurs.

KEY WORDS: sickle cell, iron, infant, nutrition

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DMT1	Transportador de metais divalente
DNA	Ácido desoxirribunucleico
HBH	Hemocentro Regional de Belo Horizonte
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HFE	Gene da hemocromatose
HPLC	Cromatografia líquida de alta resolução
IEF	Focalização isoelétrica
IST	Índice de saturação da transferrina
MS	Ministério da Saúde
NUPAD	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PETN	Programa Estadual de Triagem Neonatal
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal
RDW	Red cell distribution width
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device
TRF	Receptor específico da transferrina
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VCM	Volume corpuscular médio
WHO	World Health Organization

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	22
Quadro 2	28
Quadro 3	28
Quadro 4	43
Tabela 1	49
Tabela 2	49
Tabela 3	50
Tabela 4	51
Tabela 5	52
Tabela 6.....	54
Tabela 7	56
Tabela 8	58
Tabela 9	58
Figura 1	57

SUMÁRIO

1	Introdução	11
2	Revisão da literatura	12
2.1	Distribuição e metabolismo do ferro no organismo.....	12
2.2	A dieta e o estado nutricional do ferro	17
2.3	Avaliação laboratorial da situação do ferro	19
2.4	Etiologia e manifestações clínicas da anemia ferropriva	22
2.5	Prevenção e tratamento da anemia ferropriva.....	25
2.6	Doença Falciforme: aspectos históricos e diagnóstico laboratorial.....	30
2.7	Manifestações clínicas da anemia falciforme.....	33
2.8	Efeitos da sobrecarga de ferro no organismo e métodos diagnósticos	35
2.9	A situação do ferro nos portadores de doença falciforme.....	37
3	Objetivos.....	44
3.1	Objetivo geral.....	44
3.2	Objetivos específicos.....	44
4	Metodologia.....	45
4.1	O atendimento às crianças com doença falciforme.....	45
4.2	Desenho do estudo.....	45
4.3	Critérios de inclusão e exclusão.....	45
4.4	Procedimentos.....	46
4.5	Análise estatística.....	46
4.6	Aspectos éticos e recursos.....	46
5	Resultados	48
5.1	Caracterização geral da casuística.....	48
5.2	Avaliação dos exames laboratoriais.....	49
5.3	Avaliação do grupo de acordo com a necessidade de hemotransfusões.....	50
5.4	Avaliação de acordo com o perfil hemoglobínico.....	53
5.5	Avaliação segundo o perfil hemoglobínico e a administração de hemotransfusões.....	54
5.5.1	Crianças com hemoglobinopatia SS.....	54
5.5.2	Crianças com hemoglobinopatia SC	55
5.6	Avaliação da situação nutricional relativa ao ferro.....	55
6	Discussão.....	60
7	Conclusões.....	72
8	Considerações finais.....	74
	Referências Bibliográficas.....	75
	Anexos	85

1 Introdução

A anemia carencial ferropriva é a doença nutricional de maior prevalência no mundo. Há cerca de 2 bilhões de pessoas anêmicas, o que equivale a aproximadamente 30% da população mundial, com predominante incidência nos países em desenvolvimento (WHO 2001). Muitas vezes os termos anemia ferropriva e deficiência de ferro são usados como sinônimos, mas a anemia é a forma mais grave da carência de ferro e uma das muitas consequências adversas dessa condição. A deficiência de ferro afeta pessoas de todas as idades, porém alguns grupos etários são mais susceptíveis, como os lactentes, os pré-escolares e as mulheres em idade reprodutiva (COUTINHO *et al* 2005). Visando à diminuição da prevalência de anemia ferropriva na faixa etária pediátrica e entre as gestantes, o Ministério da Saúde (MS) instituiu, em 2005, um programa de prevenção denominado “Saúde de Ferro”, que consiste na suplementação de ferro para crianças de 6 a 18 meses e gestantes, assim como a utilização de farinhas fortificadas com ferro e ácido fólico (MS 2005).

A anemia falciforme, por outro lado, é a doença hereditária mais comum no mundo, particularmente na população de ascendência negra, devendo ser considerada problema de saúde pública no Brasil e em diversos outros países (SERJEANT 2000).

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. Este estudo tem por propósito avaliar o comportamento do ferro em crianças com anemia falciforme, na tentativa de determinar a propriedade da sua exclusão de programas de combate à ferropenia e à anemia ferropriva.

2 Revisão de literatura

2.1 Distribuição e metabolismo do ferro no organismo

O ferro é um mineral essencial para a homeostase celular, participando de vários processos metabólicos tais como o transporte de oxigênio, síntese de DNA e metabolismo energético. É cofator importante de enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e também atua na fixação do nitrogênio.

O conteúdo corpóreo de ferro em um recém-nascido a termo é de 75 mg/kg, enquanto os adultos possuem quantidades relativamente menores, ao redor de 50mg/kg de peso no sexo masculino. A absorção do ferro da dieta no indivíduo adulto normal é de 1 a 2 mg /dia. Nas crianças esse valor pode ser superior, com a finalidade de atingir as demandas para o crescimento e perdas fisiológicas (OSKI 1993; GROTTTO 2008; BRAGA et al 2009).

A distribuição do ferro no organismo ocorre em dois compartimentos: funcional e de depósito. A maior parte do ferro se encontra na região intracelular, principalmente na hemoglobina (60 a 70%) e, em menores proporções, na mioglobina, nos citocromos da cadeia respiratória e em outras enzimas. No plasma, pequena quantidade circula ligada à transferrina e à lactoferrina. O restante do ferro encontra-se armazenado nos hepatócitos e nas células do sistema retículoendotelial (FINCH e HUEBERS 1982; POMKA *et al* 1998; BRAGA 2009; GROTTTO 2008).

Em condições fisiológicas, as hemácias têm vida média de 120 dias. O ferro proveniente da degradação das hemácias senescentes equivale a 25 a 30 mg/dia, em indivíduos adultos. Esta quantidade é suficiente para manter as necessidades diárias da eritropoese. Os macrófagos do baço e da medula óssea, além das células de Kupffer no fígado, têm capacidade de reconhecer modificações bioquímicas na membrana das hemácias, o que funciona como sinal para que as mesmas sejam

eliminadas. A parte protéica da cadeia da hemoglobina tem seus aminoácidos reciclados e aproveitados na síntese de novas proteínas. O ferro é transportado pela transferrina até os locais onde será utilizado, predominantemente na medula óssea, onde participará da hemoglobinação de novos eritrócitos (PIRES BIANCHI *et al* 1992; GROTTTO 2008; BRAGA *et al* 2009).

A principal diferença no balanço do ferro entre o adulto e a criança é o grau de dependência do ferro proveniente da dieta. No adulto aproximadamente 95% do ferro utilizado no organismo é reciclado da destruição dos eritrócitos senescentes e o restante é proveniente da dieta. Numa criança de um ano de idade, o ferro dietético é responsável por aproximadamente 30% das necessidades metabólicas (BRAGA e CAMPOY 2007). Na faixa etária pediátrica, especialmente entre os seis e os dezoito meses de vida, há acelerada expansão da massa muscular e do volume sanguíneo, e a necessidade orgânica de ferro pode ser até dez vezes superior àquela do indivíduo adulto (YIP e RAMAKRISHNAN 2002; STOLZTFUZ *et al* 2007).

O intestino representa o primeiro sítio de controle do conteúdo de ferro do organismo. A absorção ocorre predominantemente no duodeno e no jejuno proximal e é 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 do trato gastro-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 (BRAGA e CAMPOY 2007).

O processo de absorção do ferro compreende a passagem através de três barreiras celulares. Ocorre captação do ferro pela membrana da borda em escova da mucosa intestinal (membrana apical), transporte do ferro dentro do enterócito e

passagem do ferro através da membrana basolateral para alcançar a circulação (BRAGA e CAMPOY 2007; GROTTTO 2008).

São descritos três mecanismos de captação do ferro, dependendo da forma na qual o mineral é encontrado no alimento. A maior parte do ferro inorgânico é fornecida por vegetais e cereais. As carnes são a principal fonte do ferro orgânico (heme) que corresponde a um terço do total ingerido e é de melhor absorção que a forma inorgânica (PIRES BIANCHI et al 1992). A quantidade de ferro absorvida é regulada de acordo com as necessidades do organismo e em situações onde há falta de ferro ou aumento de sua necessidade, como na gravidez, períodos de crescimento mais acelerado e em vigência de hemólise, há favorecimento dos processos de absorção (GROTTTO 2008).

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 (PIRES BIANCHI et al 1992; BRAGA et al 2009; GROTTTO 2008; EDISON et al 2008). A segunda via de absorção do ferro não-heme não tem ainda sua estrutura completamente esclarecida, sendo representada por um complexo proteico constituído pela via mucina-mobilferrina-integrina, no qual a mucina, presente na luz duodenal, quelata o ferro, formando um complexo que garante sua solubilidade intestinal (BRAGA et al 2009).

Um terceiro mecanismo é representado pela captação do ferro heme que 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 das células epiteliais da mucosa intestinal. Dentro do enterócito o ferro é liberado do heme e passa pela via comum de transporte, ainda não completamente desvendada, que o leva até à membrana basolateral da célula (GROTTO 2008; EDISON *et al* 2008; BRAGA *et al* 2009).

O ferro, na corrente sanguínea, é transportado pela transferrina e pode seguir dois caminhos: ser armazenado no fígado ou outros órgãos do sistema retículo-endotelial, onde permanecerá ligado à ferritina, ou ser utilizado na medula óssea para a produção de eritrócitos.

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, ela age atenuando 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 esteja totalmente saturada, 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 (BRAGA *et al* 2009). 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 rigorosamente 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 acidificação endossômica, e será utilizado pelo organismo de acordo com as necessidades, conforme anteriormente descrito (FINCH e HUEBERS 1982; WORWOOD 1989; POMKA *et al* 1998; PEYSSONNAUX *et al* 2007; EDISON *et al* 2008).

Em condições fisiológicas o ferro é eliminado do organismo pelas secreções corpóreas, descamação de células intestinais e epidérmicas ou sangramento menstrual, não existindo mecanismos específicos para eliminar o excesso de ferro absorvido ou acumulado após sua reciclagem pelos macrófagos. Sendo assim, o controle de seu equilíbrio depende da comunicação entre os locais de absorção, utilização e estoque. Essa comunicação é feita pela hepcidina, um peptídeo circulante que age, muito provavelmente, como um regulador negativo do metabolismo do ferro (GANZ 2006). Sua síntese ocorre no fígado e o metabolismo nos rins, podendo ser detectada no plasma e também na urina, assim como seus metabólitos (FLEMING 2008). Sabe-se, até o momento, que a regulação de sua expressão é determinada pela quantidade de ferro no organismo, pela velocidade de formação dos eritócitos, por processos inflamatórios e pela presença de algumas moléculas na circulação, como algumas proteínas envolvidas no crescimento ósseo (EDISON *et al* 2008). O excesso de ferro potencializa sua expressão, assim como a interação com outras proteínas envolvidas no transporte desse mineral, tais como a

hefaestina, a hemojuvelina e os receptores de transferrina; sua redução é determinada pela presença de anemia ou hipoxemia. O principal receptor celular da hepcidina é a ferroportina e a interação ferroportina–hepcidina controla os níveis de ferro nos enterócitos, macrófagos e hepatócitos. Atualmente a hepcidina é considerada o elemento central na regulação do metabolismo do ferro no organismo e atua tanto nos mecanismos de exportação desse elemento dos enterócitos e macrófagos quanto na supressão de sua utilização em nível celular (GANZ 2006; EDISON *et al* 2008)

O advento de técnicas mais apuradas que buscam desvendar os mecanismos moleculares que comandam o metabolismo de ferro no organismo têm 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 como a hemocromatose hereditária (GANZ 2006; EDISON *et al* 2008; GROTTO 2008; FLEMING 2008).

2.2 A dieta e o estado nutricional do ferro

O principal fator etiológico da anemia ferropriva na infância é a dieta pobre em ferro. Durante os primeiros seis meses de vida, a alimentação ideal é o aleitamento materno exclusivo. Dentre suas inúmeras vantagens, o leite materno contém o ferro de melhor aproveitamento pela espécie humana, cuja biodisponibilidade alcança 50% (SBP 2008).

As reservas de ferro ao nascimento têm importante papel na determinação dos fatores de risco para a anemia durante a infância, pois devido ao crescimento acelerado do organismo, há rápida depleção do ferro armazenado durante o período

gestacional. Nas crianças amamentadas exclusivamente ao seio, desde que nascidas a termo e com peso adequado para a idade gestacional, as necessidades fisiológicas são atendidas adequadamente 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 nos estoques maternos (DEWEY 2007). Entre os quatro e os seis meses de idade há esgotamento gradual das reservas e a alimentação passa a ter papel fundamental no atendimento às necessidades desse nutriente. As perdas sanguíneas crônicas através da mucosa gastrointestinal decorrentes de erro alimentar ou doenças podem afetar o delicado equilíbrio entre perdas e ganhos. Nas crianças não amamentadas, os problemas podem surgir mais precocemente, dependendo do tipo de dieta láctea utilizada, o que pode levar à ingestão do ferro em quantidade marginal (QUEIROZ e TORRES 2000; IANOTTI *et al* 2006).

Cerca de 10 a 15% do ferro consumido nos países industrializados e, em menor proporção, nos países em desenvolvimento, está na forma de ferro heme, encontrado nas carnes e vísceras em geral. O ferro heme é mais rapidamente absorvido (BRAGA *et al* 2009). O ferro não-heme está presente nos vegetais, produtos lácteos e ovos, representando cerca de 90% do ferro dietético. Encontra-se principalmente sob a forma férrica e sua absorção é determinada pela presença de fatores inibidores e facilitadores presentes nas refeições. Os fatores considerados facilitadores são o ácido ascórbico e as carnes. Os fatores inibidores são representados pelos fitatos (grãos, farinhas, legumes), os oxalatos (folhas verdes), os fosfatos (ovo), os polifenóis (legumes) e os taninos (chás, cafés), que formam quelatos insolúveis com o mineral (PIRES BIANCHI *et al* 1992; BRAGA *et al* 2009).

Para a manutenção do equilíbrio, as necessidades diárias de ferro absorvido em indivíduos não-deficientes variam de acordo com a idade e são estabelecidas universalmente com base no ferro dietético total. A maioria das recomendações existentes é baseada numa absorção estimada em 10% do ferro dietético (BRAGA e CAMPOY 2007).

Muitas vezes os termos deficiência de ferro e anemia ferropriva são utilizados como sinônimos, pois a anemia é o indicador mais comumente utilizado para a triagem de deficiência de ferro. A anemia ferropriva é a manifestação mais tardia do quadro de deficiência de ferro, e, é causada, na grande maioria das vezes, por problemas relacionados à baixa ingestão e/ou baixa absorção do ferro proveniente da alimentação.

2.3 Avaliação laboratorial da situação do ferro

Os parâmetros laboratoriais disponíveis refletem diferentes estágios da carência de ferro, englobando um amplo espectro que vai desde a deficiência subclínica até o surgimento da anemia. Seu poder de discriminação diagnóstica é limitado, uma vez que inúmeras condições clínicas podem alterar os resultados sem refletir o real estado nutricional do ferro no organismo. Recomenda-se a utilização de uma combinação de indicadores disponíveis para a avaliação da situação nutricional relativa ao ferro, conforme as características inerentes ao indivíduo ou ao grupo populacional, a prevalência e gravidade da deficiência, custo, complexidade metodológica e susceptibilidade a erros laboratoriais (WHO 2001). O indicador mais comumente utilizado para avaliar a deficiência de ferro é a hemoglobina, que deve ser utilizado de forma crítica, por ser o último parâmetro a sofrer alteração quando exauridas as reservas de ferro.

A deficiência de ferro é o resultado do balanço negativo em seu metabolismo, levando à depleção dos estoques com o intuito de manter o ciclo de aproveitamento. A diminuição das reservas leva, inicialmente, à redução da hemossiderina e da ferritina, proteínas relacionadas diretamente aos estoques de ferro no organismo (BRAGA e CAMPOY 2007). 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 hemoglobinação das hemácias e, posteriormente, à diminuição de sua produção, constituindo o quadro que conhecemos como anemia ferropriva. Esse estágio é caracterizado pelo desenvolvimento gradual de microcitose, com diminuição do volume corpuscular médio, elevação da protoporfirina livre eritrocitária e aumento do coeficiente de dispersão das hemácias (RDW) (COOK 1982; DALLMAN 1982).

A Organização Mundial de Saúde adota como valores limítrofes da normalidade hemoglobina menor que 11g/dL para crianças menores de cinco anos e gestantes, menor que 11,5 g/dL para crianças de 6 a 12 anos e mulheres e menor que 13g/dL para homens adultos (WHO 2001). 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, 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 a talassemia, que apresenta RDW dentro dos limites da normalidade (DALLMAN e SIIMES 1979; COOK 1982).

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 (COOK 1982).

A capacidade de ligação do ferro está menos sujeita a variações biológicas que o ferro sérico e em indivíduos normais os valores médios se situam entre 250 a 400 µg/dL (WHO 2001).

A porcentagem de saturação da transferrina é um 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 (BRAGA *et al* 2009).

A ferritina sérica reflete as reservas corpóreas de ferro. Não apresenta variação diurna e é pouco influenciada pela ingestão exógena de ferro ou contaminação. O valor considerado para depleção dos estoques de ferro para crianças menores de cinco anos é de 12µg/dL (QUEIROZ e TORRES 2000).

Os receptores de transferrina são abundantes na medula óssea, fígado e placenta. Seu número é regulado de acordo com a quantidade de ferro no micro-ambiente, 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 (BRAGA *et al* 2009).

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, conseqüentemente, sua deficiência (COOK 1982).

2.4 Etiologia e manifestações clínicas da 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 de acordo com sua prevalência na região avaliada (quadro 1).

Quadro 1: Classificação da anemia como problema de saúde pública, conforme a prevalência *

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

*Fonte: Iron deficiency anaemia: Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers (WHO 2001)

Em estudos populacionais, o uso da hemoglobina como parâmetro de avaliação pode incorrer no erro de subestimar a prevalência de deficiência de ferro, que pode ser muito maior que a indicada. Estudos com crianças norte-americanas de diferentes condições socioeconômicas mostram a dificuldade de se diagnosticar a deficiência de ferro com a utilização da hemoglobina como parâmetro laboratorial, devido à baixa prevalência de anemia nessa população (YIP 2002). Nos Estados Unidos, a despeito do sucesso dos programas que melhoraram a condição nutricional da população nos últimos trinta anos, que incluíam fortificação de fórmulas lácteas e cereais, ainda persiste um número significativo de crianças com

deficiência de ferro, cerca de 8%, a maioria no primeiro ano de vida, de menor condição econômica ou de origem hispânica (BROTANEK *et al* 2008).

A avaliação da prevalência de anemia na população de lactentes israelenses, feita através de consulta à base de dados de um dos maiores centros hospitalares daquele país, também mostra diferença entre as crianças moradoras de setores demográficos distintos, caracterizados por marcantes diferenças culturais e socioeconômicas, corroborando a tese de que uma mesma região geográfica pode apresentar quadros de deficiência de ferro diferentes (MEYEROVITCH 2006).

No Brasil não se dispõe de dados com abrangência nacional que reflitam com segurança a prevalência de anemia ferropriva. De modo geral, com base em vários estudos regionais, a prevalência estimada é de 40 a 50% em crianças menores de cinco anos, aparentemente sem grandes diferenças entre as várias regiões geográficas que, quando presentes, estão relacionadas a fatores socioeconômicos e alimentares (MONTEIRO *et al* 2000; SZARFARC *et al* 2004; NEVES *et al* 2005; OLIVEIRA *et al* 2007; BRAGA *et al* 2009). Em Minas Gerais os estudos relatam taxas de prevalência de anemia ferropriva que varia desde 16,6%, quando avaliados escolares até índices maiores que 60%, quando avaliados somente lactentes, em regiões distintas do estado (NORTON *et al* 1996; SILVA *et al* 2002).

Recentemente, Jordão *et al* (2009) revisaram os estudos de prevalência de anemia publicados no Brasil entre janeiro de 1996 e janeiro de 2007 e encontraram índices medianos para a anemia de 53%, confirmando as estatísticas da OMS. A variável analisada que se associou de forma mais significativa à anemia foi a idade da criança (JORDÃO *et al* 2009).

Vanucchi *et al* (2009) em estudo de base populacional das macro-regiões do país, encontraram uma prevalência de 20,9% entre as crianças (VANUCCHI *et al* 2009).

O conceito de anemia ferropriva é bem conhecido, mas os demais efeitos da carência de ferro sobre os diversos tecidos, órgãos e sistemas do organismo, também denominados “doença da deficiência de ferro”, só mais recentemente têm sido desvendados. Nessa condição, não apenas o transporte de oxigênio está comprometido, mas também proliferação, crescimento e diferenciação de tecidos, mielinização, neurotransmissão e metabolismo energético do organismo (SIIMES *et al* 1980; GHOSH 2006; BEARD 2001; BEARD 2008). 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.

Especialmente no que diz respeito ao desenvolvimento cognitivo, há estudos demonstrando que as crianças com anemia ferropriva apresentam pior desempenho quando avaliadas do ponto de vista de alterações motoras e cognitivas, mesmo após a correção da anemia (OSKI e HONIG 1978; WALTER *et al* 1989; LOZOFF *et al* 2000; IANOTOTTI *et al* 2006). A maior crítica a vários desses estudos está na utilização de escalas, especialmente a escala de Bayley, que ao longo do tempo demonstrou ter claras limitações de utilização, especialmente naquelas crianças de pior condição socioeconômica e pouco estimuladas, cuja avaliação dos marcos do desenvolvimento é bastante prejudicada. Em 2001, Grantham-MacGregor e Arni realizaram meta-análise dos diversos estudos que tinham por objetivo a avaliação cognitiva de crianças com anemia ferropriva e consideravam que, com base nos

resultados, não era possível dizer se o que causava o atraso do desenvolvimento era a falta de estimulação aliada à precariedade de recursos ou anemia ferropriva *per se* (GRANTHAM-MACGREGOR e ANI 2001).

O advento de técnicas que possibilitaram a avaliação neuro-funcional, especialmente a partir da década de 1990, auxiliou de forma importante no esclarecimento dessas dúvidas. Estudos utilizando novas técnicas bioquímicas e de biologia molecular, assim como a melhoria do diagnóstico por imagem, permitiram a avaliação mais apurada e com menores interferências dos processos ambientais nos pacientes, demonstrando que, não somente a anemia ferropriva, mas também a deficiência de ferro afeta o sistema nervoso dos indivíduos. Além disso, fica cada vez mais patente a existência de um período crítico para que o tratamento da deficiência de ferro seja iniciado na tentativa de se evitar a irreversibilidade dessas lesões (IANOTTI *et al* 2006; BEARD 2001; BEARD 2008).

2.5 Prevenção e Tratamento da Anemia Ferropriva

O tratamento da anemia ferropriva tem como objetivo, além da correção da anemia, a reposição dos estoques de ferro. É importante ressaltar que a causa determinante da anemia deve ser reconhecida e corrigida a fim de que o tratamento seja efetivo. O tratamento medicamentoso é baseado na administração de sais de ferro por via oral. Os sais ferrosos, férricos e os quelatos têm efetividade equivalente. A determinação de qual deles deve ser utilizado baseia-se na disponibilidade de aquisição dos mesmos e em seus efeitos colaterais. A dose terapêutica do ferro é calculada em ferro elementar cuja proporção varia nos diferentes sais e é recomendada a dose de 3 a 5 mg/kg/dia, podendo ser dividida em duas tomadas. Deve ser utilizada até que os níveis de hemoglobina se

normalizem e os estoques de ferro sejam repostos, o que equivale a um período de três a seis meses. A resposta ao tratamento deve ser monitorada e caso não seja adequada, o paciente deve ser reavaliado e seu diagnóstico etiológico reconsiderado. Com o tratamento é esperado aumento do número de reticulócitos do quinto ao décimo dia e da hemoglobina de 1g/dl ao mês (BRAGA *et al* 2009).

As estratégias para a prevenção e controle da anemia ferropriva representam grande desafio em várias regiões do mundo, inclusive no Brasil. Essas medidas incluem a educação nutricional, a suplementação medicamentosa e a fortificação de alimentos com ferro. Recomenda-se que sejam realizadas de forma combinada, além de associadas às estratégias de saúde pública e controle de processos infecciosos (TORRES *et al* 1995).

A educação nutricional visa a adequar os hábitos alimentares de forma saudável, sem deixar de levar em consideração as peculiaridades regionais. Dietas pobres em ferro e com predomínio de ferro de baixa biodisponibilidade são a principal causa de anemia ferropriva na infância. O incentivo ao aleitamento materno e posterior diversificação alimentar, com consumo de alimentos ricos em ferro fazem parte dos objetivos dos programas que visam reduzir a prevalência de anemia ferropriva, bem como o estímulo à utilização de alimentos que facilitem a absorção do mineral e redução da ingestão de substâncias inibidoras de sua absorção. Embora essa seja a maneira ideal para reduzir a prevalência de anemia ferropriva, ela deve ser utilizada em conjunto com outras ações. A modificação de hábitos alimentares pressupõe um processo educativo constante e condições socioeconômicas que permitam a aquisição de alimentos fazendo com que os objetivos dessa estratégia sejam alcançados em longo prazo (LACERDA e CUNHA 2001; ENGELMANN *et al* 1998; VITOLO *et al* 2005; PAES LEME *et al* 2005;

TORRES *et al* 2006; VIEIRA *et al* 2007; VITOLO *et al* 2007; HOPKINS *et al* 2007; SILVA *et al* 2007).

A suplementação medicamentosa de ferro em doses profiláticas para grupos etários de maior risco tem eficácia comprovada no controle da anemia. Apresenta, porém, dificuldades de adesão que podem comprometer a efetividade dessa medida tais como a necessidade de uso prolongado, a dificuldade de acesso ao medicamento, a distribuição inadequada, o sabor metálico e a possibilidade de efeitos colaterais são alguns dos exemplos de problemas ligados a essa estratégia (TORRES *et al* 1995). É um método útil que deve ser indicado quando a população de risco não tiver acesso a alimentos fortificados com ferro. A motivação e a educação adequadas dos participantes, incluindo os profissionais de saúde, é elemento imprescindível para aumentar a sua efetividade (STOLTZFUS *et al* 2007; DEWEY 2007; SHAMAH-LEVY *et al* 2008). Estudos nacionais demonstram a efetividade da suplementação medicamentosa de ferro como forma de combate à anemia ferropriva (ENGSTROM *et al* 2008; SILVA *et al* 2008).

A recomendação do Comitê de Nutrologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria quanto à suplementação de ferro, está demonstrada no quadro 2. Visando à diminuição da prevalência de anemia ferropriva, o Ministério da Saúde (MS) criou por meio de portaria ministerial (nº 730 de 13 de maio de 2005) o Programa Nacional de Suplementação de Ferro (“Saúde de Ferro”), cuja elaboração é fruto da parceria das áreas técnicas do MS e coordenações estaduais. Esse programa é destinado a todos os municípios brasileiros desde a sua criação e tem processo de implantação gradativo. Consiste na suplementação medicamentosa universal de ferro para crianças de seis a dezoito meses, gestantes a partir da vigésima semana e mulheres até o terceiro mês pós-parto (Quadro 3).

Quadro 2: Recomendações quanto à suplementação de ferro (SBP)*

Situação	Recomendação
Recém-nascidos a termo, de peso adequado para a idade gestacional, em aleitamento materno exclusivo até 6 meses de idade	1mg de ferro elementar/kg peso/dia a partir do 6° mês de vida (ou da introdução de outros alimentos) até o 24° mês de vida
Recém-nascidos a termo, de peso adequado para a idade gestacional, em uso de 500 ml de fórmula infantil suplementada com ferro	Não recomendado
Recém-nascidos pré-termo e recém-nascidos de baixo peso até 1.500g, a partir do 30° dia de vida	2mg/kg de peso/dia durante um ano. Após este prazo, 1mg/kg/dia por mais um ano
Recém-nascidos pré termo com peso entre 1.500 e 1.000g	3 mg/kg de peso/dia durante um ano e posteriormente 1 mg/kg/dia por mais um ano
Recém-nascidos pré-termo com peso menor que 1.000g	4mg/kg/peso durante um ano e posteriormente 1mg/kg/dia mais um ano

*Fonte: Manual de Orientação. Departamento de Nutrologia Pediátrica SBP (2008)

Quadro 3: Proposta do Ministério da Saúde para prevenção da anemia ferropriva*

Grupo	Dosagem	Periodicidade	Tempo	Produto
Crianças de 6 a 18 meses	25 mg de ferro elementar	Semanal	Até completar 18 meses	Sulfato ferroso xarope
Gestantes a partir da 20 ^a semana	60 mg de ferro elementar e 5 mg de ácido fólico	Diária	Até o final da gestação	Sulfato ferroso e ácido fólico
Mulheres no pós-parto e pós-aborto	60 mg de ferro elementar	Diária	Até o 3 ^o mês pós-parto ou pós-aborto	Sulfato ferroso

*Fonte: Programa Nacional de Suplementação de Ferro, 2005

Além da prevenção medicamentosa, deve-se estar atento à oferta de alimentos ricos ou fortificados com ferro (cereal, farinha ou leite). A fortificação alimentar é uma alternativa utilizada pelos países industrializados há mais de meio século, sendo considerada a melhor estratégia para o combate à deficiência de ferro, particularmente quando a pouca ingestão ou a baixa biodisponibilidade do mineral são as causas primárias. Embora o papel da fortificação seja a prevenção da deficiência, em médio prazo pode também levar à redução e ao controle da anemia e, portanto, de suas consequências (YIP e RAMAKRISHNAN 2002).

De acordo com as recomendações da OMS, o alimento fortificado deve ser selecionado com base nos seguintes critérios: possibilidade de consumo por todas as pessoas da população, o consumo diário per capita deve ser estável e uniforme, o alimento fortificado deve apresentar estabilidade nas condições habituais de estocagem e utilização, os nutrientes adicionados devem estar disponíveis fisiologicamente no alimento, o processo não deve produzir alterações indesejáveis nas características organolépticas do alimento, ser economicamente factível por meio de processo industrial, não devendo aumentar substancialmente seu custo (WHO 2001). Inúmeros trabalhos mostram que o tipo de fortificação mais efetivo é aquele que se mostra mais fácil ao preparo e manejo pelos cuidadores da criança (TORRES *et al* 1994; IANOTTI *et al* 2006). No Brasil, a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico (mínimo 4,2 mg de ferro e 150mcg de ácido fólico para cada 100g) está determinada pela resolução RDC 344/2002. A fortificação das fórmulas lácteas não está contemplada nessa resolução.

A anemia ferropriva tem caráter multifatorial e origem frequente em baixas condições socioeconômicas e culturais, assim como em hábitos alimentares inadequados, tornando necessária a conscientização e a união de diversos setores

da sociedade para o combate de forma permanente, reconhecendo a importância do problema a fim de diminuir sua preocupante prevalência em nosso meio.

2.6 Doença Falciforme: aspectos históricos e diagnóstico laboratorial

As hemoglobinopatias constituem as enfermidades monogênicas de maior frequência no mundo (SONATI e COSTA 2008) e são alterações consequentes a problemas tanto estruturais quanto de síntese das cadeias da hemoglobina, representadas pelas síndromes falciformes e talassemias, respectivamente.

A hemoglobina normal do adulto é denominada hemoglobina A (Hb A) e a hemoglobina normal do feto é designada hemoglobina fetal (Hb F). Existem mais de setecentas variantes de hemoglobinas descritas, a maioria delas não apresentando consequências clínicas, mas algumas podem determinar anemia ou outros problemas, mesmo em heterozigose (ANVISA 2001).

A doença falciforme constitui-se numa desordem genética autossômica recessiva, caracterizada pela presença de hemoglobina S em estado de homozigose (Hb SS), em dupla heterozigose com outras hemoglobinas anormais (Hb SC, Hb SD, etc) ou ainda em interação com as talassemias (alfa ou beta). A hemoglobina S apresenta propriedades físico-químicas diferentes da hemoglobina A, sofrendo 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 forma de “foice” ou “meia-lua”, a chamada falcização. Essa é a principal causa da destruição prematura dos eritrócitos, que tem como consequência a anemia característica da doença (SONATI e COSTA 2008; STUART e ATWEH 2004; FRENETTE e NAGEL 2007).

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 as células falciformes foram visualizadas e descritas pela primeira vez, por James Herrick, quando realizava análise de esfregaço de sangue de um estudante de Granada. Vários relatos de casos com achados semelhantes foram feitos ao longo da primeira metade do século 20. Em 1949, Pauling *et al* levantaram a hipótese de que a anemia falciforme seria causada por defeito na molécula de hemoglobina, o que foi corroborado em 1958 com a descrição da mutação de ponto no gene da cadeia beta da hemoglobina, com a troca, na posição 6, do aminoácido ácido glutâmico pela valina, sendo então a anemia falciforme a primeira doença humana com base molecular a ser descrita (PAULING *et al* 1949; STUART e ATWEH 2004; FRENETTE e NAGEL 2007).

No Brasil, a anemia falciforme tem significativa importância epidemiológica em virtude da prevalência e da morbi-mortalidade que apresenta e, por isso, tem sido apontada como uma questão de saúde pública. Desde junho de 2001, com a criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), do Ministério da Saúde (MS), a triagem para doença falciforme juntamente com a identificação do hipotireoidismo congênito, da fenilcetonúria e da fibrose cística (SERJEANT 2000; ANVISA 2001), passou a ser realizada em todos os estados brasileiros.

Segundo dados do MS, as prevalências referentes à doença em diferentes regiões brasileiras permitem estimar a existência de mais de 2 milhões de portadores do gene da hemoglobina S e mais de 8 mil afetados com a forma homocigótica da doença falciforme (Hb SS). Em Minas Gerais, a prevalência de anemia falciforme é de 3,3% (PAIXÃO *et al* 2001). O Programa Estadual de Triagem

Neonatal (PETN), por meio do “teste do pezinho”, provê a realização da triagem para doença falciforme desde 1998 para todo o estado, o que tem permitido um melhor controle das complicações dessa grave doença na infância.

Devido às características particulares da hemoglobina 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 como também o início precoce dos cuidados de saúde, com redução da morbidade e mortalidade pela doença (LEÃO e AGUIAR 2008).

O diagnóstico laboratorial da doença falciforme baseia-se na detecção da hemoglobina S e deve seguir as normas estabelecidas no PNTN. Os métodos utilizados identificam, além da doença falciforme, outras hemoglobinopatias, bem como as crianças heterozigotas (portadoras do traço).

O recém-nascido com doença falciforme é assintomático devido ao efeito protetor da hemoglobina fetal que, nesse período da vida, representa cerca de 80% do total da hemoglobina. Por esse motivo testes de falcização (pesquisa de drepanócitos) e os testes de solubilidade não se aplicam durante os primeiros meses de vida. Inicialmente eram utilizados nos programas de triagem dois procedimentos eletroforéticos associados; a eletroforese em acetato de celulose e pH alcalino seguida da eletroforese em ágar citrato em pH ácido. A associação dessas técnicas não constitui o melhor procedimento para a triagem neonatal populacional, por ser operacionalmente complexa para a realização em larga escala e ter menor sensibilidade e especificidade para o diagnóstico neonatal. Atualmente a maioria dos programas de triagem neonatal substituiu os métodos convencionais pela eletroforese por focalização isoelétrica (IEF) ou pela cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Ambas as técnicas podem ser usadas de forma isolada para a

triagem inicial, devendo todo resultado positivo ser repetido na mesma amostra para confirmação. Todos os casos que apresentarem padrão inconclusivo ou duvidoso pela técnica escolhida deverão ser reavaliados por outro método, visando a aumentar a sensibilidade e a especificidade (FERRAZ e MURAO 2007).

2.7 Manifestações clínicas da Doença Falciforme

A anemia falciforme se manifesta geralmente a partir do terceiro ao sexto mês de vida à medida que ocorre queda nos níveis de hemoglobina fetal das hemácias. Caracteriza-se por anemia e crises vaso-oclusivas causadas pela falcização das hemácias. 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 (SERJEANT 1992; SONATI e COSTA 2008; STUART e ATWEH 2004; FRENETTE e NAGEL 2007).

Além das propriedades anormais da hemoglobina S, a adesão das células falcizadas ao endotélio e as alterações causadas em seus mecanismos de transporte de íons também contribuem com a fisiopatologia da doença (SONATI e COSTA 2008). Hemácias falcizadas são mais aderentes ao endotélio vascular e às proteínas da matriz extra-celular que hemácias normais (STEINBERG e RODGERS 2001). Essa aderência ao endotélio é mediada por vários receptores da superfície eritrocitária que, em células normais, encontra-se restrita à superfície interna da membrana bilipídica. Além das hemácias maduras, os reticulócitos, em número aumentado nas anemias hemolíticas, expressam uma quantidade maior de antígenos de superfície que podem elevar a adesão ao endotélio.

O endotélio também é anormal nas síndromes falciformes. Células endoteliais circulantes de pacientes com doença falciforme têm expressão aumentada das moléculas de adesão intercelular, das 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-occlusão observada na doença falciforme (SONATI e COSTA 2008).

A gravidade da doença falciforme é modulada por vários fatores genéticos. A produção de hemoglobina fetal e a talassemia α influenciam positivamente alguns aspectos clínicos. Pacientes com níveis mais elevados de hemoglobina fetal tendem a apresentar evolução clínica melhor e maior taxa de sobrevivência (STEINBERG e RODGERS 2001).

Reconhecidamente, a anemia falciforme é uma doença com elevada morbimortalidade, necessitando de intervenção e tratamento precoces (SERJEANT 1992). A mortalidade infantil para as crianças com anemia falciforme em Minas Gerais, de acordo com estudo de Fernandes (2007), é de 3,9%, ou seja, 39/1.000 pacientes. Esse valor é 4,8 vezes maior que a taxa de mortalidade infantil no estado, descontada a taxa de mortalidade neonatal, o que demonstra que, a despeito do diagnóstico precoce da doença, ainda permanece elevada a mortalidade de crianças com anemia falciforme (FERNANDES 2007).

Como se trata de anemia hemolítica crônica, existe risco potencial de sobrecarga de ferro ao longo da vida dos indivíduos acometidos, mesmo se não lhes forem administrados hemoderivados. Não há estudos que relatem detalhadamente a progressão do acúmulo de ferro no organismo dos indivíduos com doença falciforme e há indícios de que o metabolismo do ferro teria alterações nos pacientes com doenças hemolíticas (O'BRIEN 1978; OLIVIERI 2001).

2.8 Efeitos da sobrecarga de ferro no organismo e métodos diagnósticos

A sobrecarga de ferro no organismo leva ao aumento dos depósitos deste metal nos diversos órgãos. O acúmulo ou excesso de ferro é nocivo aos tecidos, uma vez que o ferro livre promove a síntese de espécies reativas de oxigênio que são tóxicas e lesam proteínas, lípidos e DNA.

Os principais métodos utilizados para o diagnóstico da sobrecarga de ferro são a análise da concentração hepática de ferro através de material obtido por biópsia, que é um método direto, e a determinação da ferritina sérica, a ressonância nuclear magnética do fígado, do coração ou de ambos e o SQUID (Superconducting Quantum Interference Device), que são métodos indiretos (BRITTENHAM *et al* 2001; CANÇADO 2007).

O método mais largamente utilizado na prática clínica é a dosagem da ferritina, o qual tem boa reprodutibilidade, é sensível e de fácil realização. Os valores baixos de ferritina podem ser explicados pela diminuição ou ausência de ferro nos locais de depósito. Valores aumentados, entretanto, 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 (SIIMES *et al* 1974; REEVES *et al* 1984).

A quantificação da concentração hepática de ferro através de biópsia hepática é o método validado como padrão de referência, refletindo de maneira precisa o conteúdo de ferro corpóreo. É um método invasivo, de custo elevado e disponibilidade limitada. Além disso requer médicos habilitados para sua realização (BRITTENHAM *et al* 2001; CANÇADO 2007).

A ressonância nuclear magnética é um método não-invasivo, que realiza a medida da concentração hepática de ferro indiretamente. Requer qualificação

técnica, sua metodologia ainda está em processo de padronização e embora sua disponibilidade tenha aumentado, ainda é um exame de alto custo. O preparo prévio e o tempo gasto para a sua realização também são condições limitantes, especialmente em crianças (CANÇADO 2007).

A suceptometria magnética (SQUID) um método não-invasivo, bastante sensível na determinação da concentração hepática de ferro e com excelente correlação com o conteúdo de ferro corpóreo, parece ser promissor. Existem até o momento apenas quatro aparelhos no mundo que podem realizá-lo, dois na Europa e dois nos Estados Unidos, o que limita seu uso em larga escala (BRITTENHAM 2001; CANÇADO 2007).

As manifestações clínicas relacionadas à sobrecarga de ferro dependem do tipo de sobrecarga (primária ou secundária), da quantidade de ferro em excesso, da velocidade de acúmulo do ferro e do tempo de exposição do organismo ao ferro livre. Os sinais e sintomas são inespecíficos inicialmente, tais 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 melitus e hipotireoidismo (CANÇADO 2007).

As complicações cardíacas são das principais manifestações da sobrecarga de ferro, com importância expressiva na morbimortalidade dos pacientes com doença falciforme. Os depósitos de ferro no miocárdio podem ocasionar o desenvolvimento de miocardiopatias e arritmias e, conseqüentemente, insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar (CANÇADO 2007).

Em decorrência dos riscos de sobrecarga de ferro anteriormente explicados, as crianças com anemia falciforme foram excluídas dos programas de suplementação de ferro e combate à anemia ferropriva do Ministério da Saúde. Entretanto, ainda não se sabe como se comportariam os depósitos de ferro dessas crianças nos primeiros dois anos de vida.

2.9 A situação do ferro nos portadores de doença falciforme

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 não parecem ser totalmente semelhantes aos dos pacientes com hemocromatose hereditária ou dos portadores de talassemias e ainda não estão completamente elucidados (OLIVIERI 2001).

A avaliação do ferro nos pacientes com anemia falciforme se faz necessária devido à possibilidade, já descrita, de seu acúmulo secundário à hemólise crônica e também, pela administração de hemocomponentes (OLIVIERI 2001; BALLAS 2001).

Erlandson *et al* (1962) já descreviam que a absorção do ferro em pacientes portadores de anemias hemolíticas crônicas se dava de forma contínua, não havendo mecanismos de contrarregulação. Esses pacientes, sabidamente, tinham maior “pool” de ferro circulante e maiores estoques, por causa da alta taxa de destruição de hemácias (ERLANDSON *et al* 1962).

As primeiras inferências a respeito de benefícios relacionados à ferropenia em pacientes datam do início da década de 70. Masawe *et al* (1973), em Uganda, realizaram trabalho experimental com sangue de pacientes portadores de anemia ferropriva, anemia falciforme e controles normais, com inoculação e cultura de bactérias. Encontraram menor crescimento de colônias bacterianas após incubação

nos pacientes com anemia ferropriva, seguidos pelos controles normais e pelos portadores de anemia falciforme, os quais tiveram formação de maior número de colônias. Dois pacientes que tinham ferropenia concomitante à anemia falciforme tiveram número inferior de colônias, em relação a seus pares. Tal descrição levantou a hipótese de efeito protetor da ferropenia para os pacientes falcêmicos em relação às infecções (MASAWE *et al* 1973). Lincoln *et al* (1973), com base em estudos com pacientes portadores do traço falciforme que tinham diminuição dos processos de falcização *in vitro*, na presença de ferropenia, levantaram a hipótese de que esse quadro seria benéfico aos portadores da doença falciforme, pois, levando à diminuição da falcização, ocasionariam melhora das crises vaso-oclusivas e fenômenos associados (LINCOLN *et al* 1973).

Peterson *et al* (1975), na tentativa de estudar a resposta de pacientes falcêmicos ao uso do cianato de sódio, um agente com propriedades antifalcizantes, estudaram o metabolismo do ferro num grupo de 39 pacientes e não encontraram estoques de ferro medular em 11 dos participantes, a despeito do conceito geral de que esses pacientes teriam estoques aumentados de ferro. Postulou-se que os estoques de ferro estariam deslocados da medula óssea para o sistema retículo-endotelial, devido à hemólise crônica, mas ressaltou-se que a situação do ferro deveria ser estudada nesses pacientes, pois a resposta ao cianato, na época considerado um agente promissor no controle das crises, dependia de estoques adequados de ferro medular.

Rao e Sur (1980) estudaram 25 crianças indianas portadoras de hemoglobinopatia SS, 80% das quais nunca tinham recebido transfusão sanguínea, e encontraram, em todas, baixa saturação de transferrina e ferro sérico. Três delas tinham, também, estoques medulares de ferro bastante diminuídos. Os autores

levantaram a possibilidade de essas crianças, que viviam em condições de risco nutricional, receberem alimentos fortificados, mas sugeriram outros estudos a respeito (RAO e SUR 1980).

Vichinsky *et al* (1981) buscaram determinar a prevalência e os métodos adequados ao diagnóstico da deficiência de ferro em pacientes com doença falciforme que viviam na Califórnia. Esta população era composta por pacientes portadores de hemoglobinopatia SS e SC (n=70) e as idades variavam entre 1 e 30 anos de idade. A prevalência de ferropenia foi de 9% em pacientes não transfundidos nos três meses anteriores à coleta e todos os portadores de ferropenia tinham idade inferior a 6 anos (VICHINSKY *et al* 1981).

Okeahialam e Obi (1982) encontraram na Nigéria, num grupo de 45 crianças, 31% com ferro sérico em níveis inferiores aos normais, capacidade total de ligação elevada em 89% dos participantes e 47% com baixos estoques de ferro medular. Baseados nesses resultados, orientaram vigilância quanto a situações que pudessem levar à perda de ferro, como parasitoses intestinais e problemas relacionados à absorção de ferro. A indicação da reposição de ferro, porém, deveria ser feita somente quando conhecida a situação dos pacientes, e não de forma indiscriminada (OKEAHIALAM e OBI 1982).

Castro *et al* (1983) publicaram carta em que reforçavam a ideia de que o “turnover” das hemácias de pacientes com ferropenia seria menor. Isso foi feito por meio de experiências com hemácias autólogas marcadas com Cr51. Os autores relataram experimento em que foi monitorada a meia-vida das hemácias em paciente do sexo feminino, com anemia falciforme e ferropenia. Tal quadro se desenvolveu devido a sangramento uterino crônico secundário a miomatose. Antes do tratamento medicamentoso foi feita marcação das hemácias, que tiveram meia-

vida de 15,9 dias. Após o tratamento com sulfato ferroso para correção da ferropenia, a paciente foi submetida a histerectomia. Quatro meses após a cirurgia e sem evidências laboratoriais de deficiência de ferro, o experimento foi novamente realizado e as hemácias apresentaram meia vida de 5,2 dias. O mesmo experimento foi realizado com criança portadora de anemia falciforme e ferropenia de caráter nutricional, sem observação desse efeito, com a meia-vida das hemácias de 6,5 dias, antes e após o tratamento da deficiência de ferro. O benefício clínico desses achados não foi completamente esclarecido (CASTRO *et al* 1983).

Há outros relatos, ainda nas décadas de 1970 e 1980. Estudos realizados com objetivo de acompanhamento dos pacientes com anemia falciforme, evidenciaram encontro casual de ferropenia (POWARS 1975; SERJEANT *et al* 1981; DAVIES *et al* 1983). Há também estudos cujo interesse primário foi avaliar os níveis de ferritina para a determinação dos estoques de ferro. Os resultados demonstraram haver pequeno contingente de pacientes com baixos estoques desse elemento (HUSSAIN *et al* 1978; O'BRIEN 1978).

Na década de 1990 foi publicado o primeiro trabalho brasileiro que aborda a situação do ferro em pacientes com doença falciforme. Braga *et al* (1992) estudaram as interrelações entre o zinco, cobre e ferro e o crescimento de crianças com anemia falciforme e encontraram cerca de 12% de ferropenia entre as crianças falcêmicas (BRAGA 1992).

Nos Estados Unidos, ao final da década de 1990, Stettler *et al* (2001) avaliaram um grupo de 104 crianças portadoras de anemia falciforme sem relato anterior de transfusão e sem suplementação de ferro e não encontraram sinais de deficiência de ferro nos participantes, contrariando estudos anteriores que evidenciavam algum grau de ferropenia. Os autores atribuíram esses resultados à

melhoria das condições alimentares das crianças afro-americanas ao longo das duas décadas anteriores à pesquisa, época na qual os primeiros estudos na população americana foram realizados (STETTLER *et al* 2001)

Recentemente um estudo avaliou crianças jamaicanas menores de cinco anos de idade e encontrou prevalência de anemia ferropriva de aproximadamente 8,5%. As crianças participantes do estudo não receberam transfusão de sangue nos três meses anteriores à coleta e tinham perfil SS (121) e SC (20). Para ser classificada como portadora de ferropenia a criança deveria apresentar saturação de transferrina menor que 16%, ferro sérico inferior a 10,7 μ mol/L e VCM baixo para a idade (0,5 - 2 anos <70fl; 2-5 anos <73fl). Os autores enfatizaram a necessidade de se pesquisar a existência de anemia nas crianças portadoras de doença falciforme e de buscar melhores marcadores para a avaliação da situação do ferro nessas crianças (KING *et al* 2005).

Na Índia, um estudo populacional realizado por Mohanty *et al* (2008) atentou novamente para o problema da deficiência de ferro em portadores de anemia falciforme que viviam em regiões com alta prevalência de ferropenia. Os autores apontaram a necessidade de se pesquisar tal problema, especialmente na população pediátrica (MOHANTY *et al* 2008). De maneira resumida, os resultados dos principais trabalhos estão assinalados no quadro 4.

Fica evidente a escassez de estudos que avaliem a situação nutricional do ferro de maneira sistemática e a heterogeneidade dos estudos quando à estratificação dos grupos, especialmente em relação à 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 (SERJEANT 1992). Os portadores de doença falciforme são excluídos dos programas de suplementação e fortificação devido ao pequeno conhecimento a respeito da situação nutricional relativa ao ferro e de algumas evidências a respeito do metabolismo desse mineral em pacientes portadores de anemias hemolíticas em geral, onde se incluem, por exemplo, pacientes com talassemia, assim como estudos com pacientes falciformes que englobam faixas etárias diversas (LINCOLN *et al* 1973; PETERSON *et al* 1975; VICHINSKY *et al* 1981; CASTRO *et al* 1983; WHO 2007).

Considerando a prevalência de anemia ferropriva na população brasileira, 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? Nosso trabalho é fruto desse questionamento, da ausência já descrita de estudos sobre o real impacto das medidas de exclusão nessa população específica e das ações do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD-UFMG), responsável pela realização do Programa de Triagem Neonatal (PETN-MG), em nosso estado desde 1998.

Quadro 4 : Resumo dos principais trabalhos relacionados à situação do ferro em pacientes com Doença Falciforme

Autor	Local	População total	Crianças (<18a)	Métodos diagnósticos	Ferropenia (%)
Peterson <i>et al</i> 1975	EUA (NY)	37 (SS)	8	Hb* Ferritina CTLF** Ferro medular	4 (10,8%)
Rao e Sur 1980	Índia	25 (SS)	25	Hb* CTLF** IST*** Ferro sérico Ferro medular	3 (12%)
Vichinsky <i>et al</i> 1981	EUA (Califórnia)	70 (50SS/20SC)	13	Hb* ZPP**** Ferritina	9% (todos<6 a)
Okeahialam e Obi 1982	Nigéria	45 (SS)	45 (<15 a)	Hb* Ferro medular Ferro sérico CTLF**	87% ↓ 47% ↓ 31% ↑
Stettler <i>et al</i> 2001	EUA (Filadélfia)	104 (SS)	104 (<18 a)	Hb* Ferro sérico Ferritina IST*** CTLF**	Nenhum
King <i>et al</i> 2005	Jamaica	141(121 SS/20 SC)	141 (<5a)	Hb* Reticulócitos IST*** CTLF** Ferro sérico	12 (8,5%)
Mohanty <i>et al</i> 2008	Índia	62 SS	35	Hb* ZPP****	23 (65%)

*Hb: Hemoglobina, **CTLF: Capacidade total de ligação ao ferro, ***IST: Índice de saturação da transferrina, ****ZPP: Zinco protoporfirina

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

Determinar o estado nutricional relativo ao ferro, em crianças com doença falciforme diagnosticadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar os níveis de hemoglobina, VCM, HCM, leucócitos, plaquetas e reticulócitos em crianças com doença falciforme
- Avaliar a cinética de ferro, por meio da determinação de ferro sérico, índice de saturação da transferrina e ferritina sérica
- Avaliar as diferenças de padrão clínico laboratorial entre os portadores de hemoglobinopatia SS ou SC

- **4. Metodologia**

4.1 O atendimento às crianças com anemia falciforme

A triagem neonatal para anemia falciforme foi instituída em 1998 em Minas Gerais, como uma rotina pioneira no País, sendo adotada, posteriormente, por diversos estados.

Todas as crianças com triagem positiva para doença falciforme são referenciadas para uma das unidades da Fundação Hemominas. O acompanhamento desses pacientes segue o Protocolo para Portadores de Síndromes Falciformes. Esse protocolo consiste no acompanhamento clínico trimestral das crianças durante o primeiro e segundo anos de vida, bem como na assistência global de equipe multiprofissional. São registradas todas as intercorrências do período avaliado, em formulário próprio (anexo 1), incluindo os episódios de crises dolorosas, episódios infecciosos e crises de sequestração aguda, com suas características, bem como das condutas adotadas. A coleta de exames laboratoriais é determinada pelo protocolo: os hemogramas são colhidos em todas as consultas a partir do primeiro retorno e a coleta da cinética de ferro é realizada no segundo retorno dos pacientes, ou seja, por volta do oitavo mês de vida.

4.2 Desenho do Estudo

Foi realizado estudo transversal, retrospectivo envolvendo 160 crianças com doença falciforme diagnosticadas pelo Programa de Triagem Neonatal do Estado de Minas Gerais.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas as crianças nascidas no período compreendido entre 01 de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2006, seguidas no Hemocentro de Belo

Horizonte (HBH), que apresentavam perfil hemoglobínico FS ou FSC ao nascimento. Foram excluídas as crianças que apresentavam S β + talassemia, aquelas que realizaram os exames em outro laboratório que não o do HBH e aquelas que não haviam colhido os exames laboratoriais até o fechamento do estudo.

4.4 Procedimentos

A obtenção dos dados da pesquisa se deu pela consulta aos prontuários, extraindo-se dados clínicos como sexo, idade gestacional, peso e estatura ao nascimento, perfil da hemoglobina no teste de triagem neonatal, idade, peso, estatura, estado vacinal, intercorrências clínicas, hospitalizações e transfusões recebidas até o momento da coleta da amostra de sangue (anexo 2). Conforme o protocolo para portadores de Síndromes Falciformes, elaborado pela equipe multiprofissional do ambulatório da Fundação Hemominas foi indicada, para todas as crianças, profilaxia antimicrobiana e vacinação especial (vacina anti-pneumocócica hepta e 23 valente, anti-meningocócica, influenza, hepatite A e varicela).

Os dados antropométricos (peso e estatura) à coleta foram anotados e submetidos à análise pelo programa Epinut (Epinfo versão 6.0). Os escore z para altura x idade (HAZ), peso x idade (WAZ) e peso x altura (WHZ) foram determinados utilizando-se a comparação de cada criança com os valores de referência das curvas recomendadas pela OMS.

Os exames 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.

Os parâmetros laboratoriais registrados foram os seguintes: níveis de hemoglobina, hematócrito, hemácias, leucócitos, plaquetas, VCM e HCM obtidos por hemograma realizado por contador automático (Coulter T 890); contagem de reticulócitos (microscopia óptica, utilizando coloração supra vital azul cresil brilhante), ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro, índice de saturação da transferrina (método Goodwin modificado, CELM E225, Biodin Quibasa) e ferritina sérica (imunoturbimetria, Beckman Coulter Acess 2). Os valores de referência para os resultados de exames foram os descritos por Dallman *et al* (1979) e Siimes *et al* (1974).

4.5 Análise estatística

O banco de dados foi construído no programa Excel 2003 e a análise dos dados foi processada pelo programa SPSS. O nível de significância estatística admitido para o erro alfa nas análises univariadas foi de $p \leq 0,05$; na análise multivariada, permaneceram no modelo final as variáveis com $p \leq 0,1$.

A análise estatística compreendeu tabelas de frequências, médias e desvios padrão das variáveis contínuas, teste t de Student ou de Mann-Whitney para a comparação de distribuição de valores entre variáveis paramétricas e não-paramétricas, respectivamente. A decisão pelo uso de um ou outro método estatístico se deu pelo teste Kolmogorov-Smirnov. A possível associação entre variáveis nominais foi verificada pelo teste exato de Fisher.

4.6 Aspectos éticos e recursos

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 (anexos 3 e 4). O estudo teve financiamento do Ministério da Saúde (FNS:172179850001/06-009).

5. Resultados

5.1 Caracterização geral da casuística

Entre as crianças identificadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal no período compreendido entre o dia primeiro de janeiro de 2005 e o dia 31 de dezembro de 2006, 160 tinham doença falciforme e foram atendidas inicialmente no HBH. Foram excluídas 25 crianças: quatro posteriormente diagnosticadas como portadoras de S β + talassemia, duas transferidas para outros hemocentros no interior do estado, devido à mudança do domicílio familiar, duas tiveram coleta de sangue realizada em outro laboratório que não o da Fundação Hemominas, três crianças abandonaram o tratamento e 14 não colheram cinética de ferro até o fechamento do estudo.

A casuística final foi constituída, portanto, por 135 crianças, 66 (48,9%) do sexo masculino e 69 (51,1%) do sexo feminino; 77(57%) com hemoglobinopatia SS e 58(43%) com hemoglobinopatia SC.

Os dados antropométricos ao nascimento estão condensados na tabela 1. Dentre estas crianças há um par de gêmeos, 13 prematuros (idade de nascimento menor ou igual a 37 semanas) e 9 crianças classificadas como de baixo peso (peso de nascimento menor ou igual a 2500g). Não houve diferença de peso ($p=0,93$) e idade gestacional ($p=0,71$) entre as crianças conforme o perfil hemoglobínico, SS ou SC .

A determinação da avaliação nutricional, feita na idade em que os exames foram colhidos, conforme os escores z de peso para idade (WAZ), altura para idade (HAZ) e peso para altura (WHZ) está representada na tabela 2 . A comparação dos índices HAZ, WAZ e WHZ das crianças estudadas com as definidas para a população de referência (WHO 2000), evidenciou que apenas o índice WAZ foi

significativamente inferior nas crianças do estudo ($p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças de indicadores WAZ, HAZ e WHZ, entre as crianças com perfil hemoglobínico SS e SC ($p = 0,93$; $0,59$ e $0,61$, respectivamente).

Tabela 1: Idade gestacional e dados antropométricos ao nascimento das 135 crianças com anemia falciforme diagnosticadas pelo PETN-MG (2005-2006)

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

Tabela 2: Caracterização nutricional dos 135 pacientes de acordo com os escores z HAZ (altura x idade), WAZ (peso x idade) e WHZ (peso x altura), em relação à população de referência (WHO 2000)

	Média (dp)	P
HAZ	- .1475 (1.05)	0,11
WAZ	- .4797 (1.17)	0,001*
WHZ	- .0395 (1.21)	0,71

*Estatisticamente significativa

5.2 Avaliação dos exames laboratoriais

Após a identificação pelo teste de triagem neonatal, as crianças passaram ao acompanhamento ambulatorial na Fundação Hemominas. Os exames de controle dos indicadores hematimétricos e exames bioquímicos foram colhidos entre 5,7 e 25,2 meses de idade (mediana 9,9 meses) e são apresentados na tabela 3. Os parâmetros relativos aos índices hematimétricos (hemoglobina, VCM, HCM, global de leucócitos, contagem de plaquetas e de reticulócitos) foram analisados e submetidos ao teste de normalidade já mencionado. Apenas VCM e HCM apresentaram distribuição normal. Quanto aos exames de cinética do ferro, ferro

sérico e IST apresentaram distribuição normal. A dosagem de hemoglobina fetal foi realizada em 50 pacientes, variando de 1 a 42%, com mediana de 15,5% .

Tabela 3: Exames laboratoriais das 135 crianças com anemia falciforme identificadas pelo PETN-MG (2005-2006)

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

5.3 Avaliação do grupo de acordo com a necessidade de hemotransfusões

Entre as 135 crianças estudadas, 17 (12,5%) receberam transfusão de concentrado de hemácias (tabela 4). Uma paciente recebeu 4 transfusões, motivadas por episódio de sequestro esplênico agudo grave, seis receberam 2 transfusões e dez receberam apenas uma transfusão. Entre os pacientes SS, 15/77 (19,5%) receberam pelo menos uma transfusão, e entre os pacientes SC, 2/58 (3,5%; $p=0,007$).

Tabela 4: Características dos pacientes que receberam hemotransfusão

Paciente	Sexo	Perfil Hb	Nº transfusões	Motivo transfusão	Tempo entre tx e coleta	Ferritina
1	F	SS	2	Infecção	2 meses	148
3	M	SS	2	Sequestro	15 dias	57
18	F	SS	1	NOE	8 meses	85
25	F	SS	2	Sequestro	4 dias	254
26	M	SS	1	Infecção	2 meses	74
49	M	SS	1	Sequestro	1 mês	184
53	M	SS	1	Pneumonia	4 meses	9
58	M	SS	1	Infecção	2 meses	55
59	M	SS	1	Pneumonia	13 meses	132
67	F	SS	1	NOE	4 meses	6
77	M	SC	2	Prematuridade	8 meses	37
85	M	SS	1	Infecção NOE	8 dias	175
106	M	SS	2	Sequestro	15 dias	174
109	F	SS	4	Sequestro	5 meses	462
112	F	SS	2	Infecção NOE	1 mês	213
119	M	SC	1	Cirurgia	3 meses	35
123	F	SS	1	Infecção NOE	4 meses	212

NOE: Não especificado Hb : Hemoglobina TX :transfusão

Comparando-se os pacientes transfundidos ($n=17$) com os não- transfundidos ($n=118$) não houve diferença estatisticamente significativa entre os gêneros ($p=0,44$) ou os respectivos pesos de nascimento ($p=0,66$). Na idade gestacional houve uma pequena diferença (39 *versus* 40 semanas, respectivamente, $p=0,02$). Quanto aos exames laboratoriais, não foram detectadas diferenças significativas entre os níveis

de Hb total, Hb F, global de leucócitos e plaquetas. A contagem de reticulócitos foi mais alta no grupo transfundido (medianas de 12,8% *versus* 4%, $p=0,01$). Os possíveis indicadores de deficiência de ferro (VCM, HCM, ferro sérico, IST e ferritina) foram significativamente mais baixos no grupo não-transfundido (tabela 5).

Tabela 5: Comparação entre os resultados dos 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 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

5.4 Avaliação de acordo com o perfil hemoglobínico

Foram analisadas apenas as 118 crianças que não receberam transfusão, de tal forma a controlar estatisticamente a associação significativa entre ter recebido transfusão e ser SS ($p = 0,007$, ver item anterior).

Não houve diferença quanto ao gênero ($p = 0,71$), peso ao nascimento ($p = 0,92$) ou idade gestacional ($p = 0,8$) entre crianças SS ($n = 62$) e SC ($n = 56$). Quanto aos exames hematológicos, as crianças SC apresentaram níveis de Hb total mais elevados do que as crianças SS ($p < 0,001$). Também como esperado, a dosagem de Hb fetal e a contagem de reticulócitos foram mais baixas nas crianças SC ($p < 0,001$, para ambas as variáveis). A contagem global de leucócitos não foi estatisticamente diferente entre os grupos SS e SC ($p = 0,8$) e a de plaquetas foi um pouco mais elevada nas crianças SC ($p = 0,024$).

Os possíveis indicadores de deficiência de ferro (VCM, HCM, ferro sérico, IST e ferritina) foram significativamente mais baixos no grupo SC ($p < 0,001$ para todas as variáveis, exceto ferritina, $p = 0,001$; tabela 6).

Tabela 6: Comparação entre os resultados dos exames laboratoriais das crianças não-transfundidas (n = 118), conforme o tipo de hemoglobinopatia SC (n = 56) e SS (n = 62).

Exame	Crianças SC	Crianças SS	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

5.5 Avaliação segundo o perfil hemoglobínico e a administração de hemotransfusões

5.5.1. Crianças com hemoglobinopatia SS (n = 77)

Neste grupo, conforme já relatado, 15 crianças receberam pelo menos uma transfusão antes da colheita das amostras para exames laboratoriais e 62 não receberam nenhuma transfusão.

Não houve diferença com significância estatística entre o grupo transfundido e o não-transfundido quanto ao gênero ($p = 0,58$), peso ao nascimento ($p = 0,92$) ou idade gestacional ($p = 0,1$). Exceto pela Hb fetal, mais elevada no grupo não-transfundido ($p = 0,042$), não foram constatadas diferenças entre os grupos transfundidos ou não no que concerne a Hb total ($p = 0,92$), global de leucócitos ($p = 0,094$), plaquetas ($p = 0,52$) ou reticulócitos ($p = 0,13$).

Quanto aos possíveis indicadores de deficiência de ferro, para todas as variáveis o grupo não-transfundido apresentou valores mais baixos, mas apenas para a ferritina e o VCM a diferença teve significância estatística ($p = 0,003$ e $p = 0,046$, respectivamente). Para HCM, ferro sérico e IST os valores de p foram 0,9; 0,52 e 0,11, respectivamente.

5.5.2. Crianças com hemoglobinopatia SC (n = 58)

Apesar do número muito restrito de crianças que receberam transfusão (apenas duas) em comparação com o grupo que não recebeu transfusão ($n = 56$), houve diferenças estatisticamente significativas nas variáveis ferro sérico ($p = 0,029$), IST ($p = 0,036$) e não-significativas nas variáveis VCM, HCM e ferritina, todas elas mais baixas no grupo não-transfundido.

5.6 Avaliação da situação nutricional relativa ao ferro

Finalmente, foram avaliados os índices hematimétricos (VCM e HCM), ferritina e IST das crianças a fim de verificar quantas delas teriam os valores abaixo dos classificados como normais para esta faixa etária, segundo valores propostos por DALLMAN (1979).

Com o VCM menor que 70 fL, foram detectadas 35 crianças (25,9%). Com o HCM menor que 23 pg, foi detectado um total de 54 crianças (40%). Com ferritina menor que 10 µg/L foram detectadas 16 crianças (11,9%) e com IST menor que 12%, 16 crianças (14,8%). Ao serem estratificados esses pacientes de acordo com o perfil hemoglobínico, há predomínio do perfil SC em todos os casos, com diferença estatisticamente significativa quanto ao VCM ($p < 0,001$), HCM ($p < 0,001$) e IST ($p = 0,014$), e não-significativa quanto à ferritina ($p = 0,11$). Esses dados estão condensados na Tabela 7 e figura 1.

Tabela 7: Crianças com exames abaixo dos valores normais para a faixa etária

	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

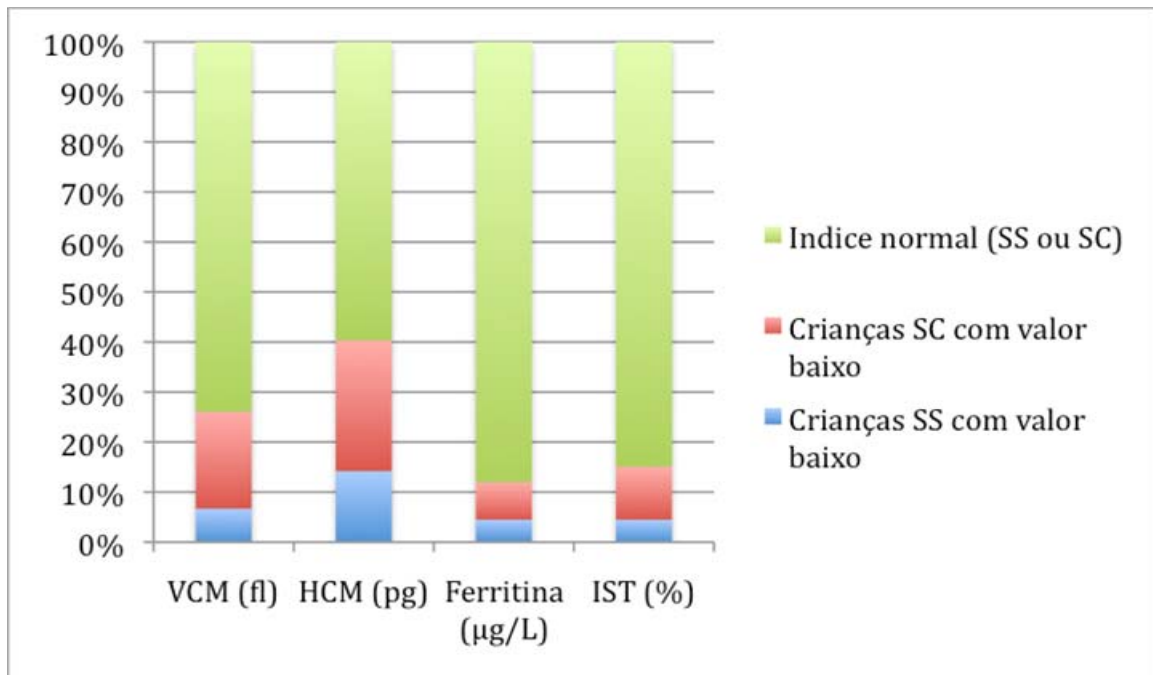


Figura 1: Percentuais de crianças SS ou SC com valores de exames indicativos de possível deficiência de ferro (ver tabela 7 para número de crianças e valores de p comparando crianças SS e SC)

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%, intervalo de confiança a 95% entre 11,3% a 24,3%) teriam deficiência de ferro.

Utilizando-se o mesmo critério, as crianças SC teriam uma porcentagem significativamente maior de deficiência de ferro do que as criança SS ($p = 0,003$; tabela 8). 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 9; $p = 0,31$).

Tabela 8: Associação entre deficiência de ferro e hemoglobinopatia (perfil SC versus SS)*

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.

Tabela 9: Associação entre deficiência de ferro e grupo de crianças sem ou com pelo menos uma transfusão de concentrado de hemácias*

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 referencia e um dos parâmetros da cinética de ferro (ferritina ou IST) igualmente abaixo do respectivo valor de referência.

Considerando como portadoras ferritina elevada aquelas crianças com valores de ferritina superiores a 142 µg/L (SIIMES *et al* 1974), foram detectados 15/133 casos (11,3%, intervalo de confiança a 95% entre 5,9% e 16,7%): 13 eram crianças SS e 2 SC ($p = 0,024$). Entre as 17 crianças que receberam pelo menos uma transfusão, 8 (47,1%) tinham ferritina elevada. Entre as 116 que não receberam transfusão, 7 (6%) apresentavam os valores desse exame em níveis superiores à referência estabelecida ($p < 0,001$).

5 Discussão

Os programas de triagem neonatal têm sua importância devidamente reconhecida desde sua implantação. No Brasil, a inclusão da triagem para anemia falciforme, realizada de forma pioneira pela cidade de Campinas e pelo estado de Minas Gerais (SERJEANT 2000; BANDEIRA *et al* 2007) representa um marco importante nos cuidados com os portadores dessa doença e consolidou, de forma inquestionável, a necessidade de maior estudo e compreensão do quadro e de suas consequências ao longo da vida dos indivíduos acometidos. Embora muito ainda tenha que ser realizado, não há dúvida que, desde a implantação em 1998 do teste de triagem para a doença falciforme em Minas Gerais, houve melhora dos cuidados com as crianças acometidas.

Este estudo teve por objetivo avaliar a situação nutricional do ferro entre as crianças com doença falciforme triadas pelo PETN-MG e atendidas no HBH, ao longo dos anos de 2005 e 2006, fazendo parte de um projeto mais amplo que visa estudar, num segundo momento, a necessidade e natureza da intervenção terapêutica nessas crianças. Embora seja retrospectivo, é um trabalho importante uma vez que não existem, no nosso meio, pesquisas sistematizadas que permitam inferências sobre a situação nutricional do ferro em crianças com doença falciforme. O número de participantes (n=135) foi superior à maioria dos estudos com objetivos semelhantes (RAO e SUR 1980; OKEAHIALAM e OBI 1982; STETTLER *et al* 2001) e incluiu, também, crianças portadoras de hemoglobinopatia SC, o que não ocorreu na maioria deles, que avaliaram exclusivamente pacientes homocigotos (PETERSON 1975; RAO e SUR 1980; OKEAHIALAM e OBI 1982; STETTLER *et al* 2001; MOHANTY *et al* 2008). Todas as crianças eram provenientes do PETN-MG, foram acompanhadas no HBH e tiveram os exames realizados num único

laboratório, o que possibilitou uma uniformidade da amostra. Os cuidados recebidos pelos pacientes, com prescrição de vacinação especial e profilaxia antimicrobiana foram avaliados de acordo com as anotações nos prontuários e não foi detectada falha de aderência na população estudada. Estudo realizado com crianças do PETN-MG em 2008 revelou aderência à profilaxia antimicrobiana de 67%, quando utilizados métodos combinados de avaliação, enquanto não havia registro de falha em 89% dos prontuários médicos (BITARÃES *et al* 2008). Por se tratar de estudo retrospectivo, tornou-se difícil a avaliação quanto aos hábitos alimentares dos participantes, devido à heterogeneidade das anotações. A maioria dos estudos, de forma semelhante, não realizou avaliação dos hábitos alimentares (OKEAHIALAM e OBI 1982; STETTLER 2001; KING *et al* 2005; MOHANTY *et al* 2008)

Neste estudo, as crianças com doença falciforme, em sua maioria, nasceram a termo, com peso adequado para a idade gestacional e apresentaram déficit de peso, mas não de altura, quando comparadas à população padrão (OMS 2006). Não houve diferença significativa dos índices antropométricos quando foram separados os grupos de acordo com o perfil hemoglobínico (SS x SC). A criança portadora de doença falciforme apresenta a partir dos 2 anos de idade um retardo do crescimento somático que afeta mais o peso do que a altura e que se acentua progressivamente até os 18 anos (STEVENS *et al* 1986). Há estudos demonstrando diferenças entre os portadores de hemoglobinopatia SS e SC, com menor déficit para os últimos, o que poderia ser explicado pela maior gravidade clínica dos primeiros (STEVENS *et al* 1986). Os determinantes do comprometimento do crescimento e da maturação esquelética e sexual ainda não estão completamente esclarecidos e são provavelmente multifatoriais. A função endócrina anormal, anemia crônica, gasto energético secundário ao trabalho cardiovascular aumentado, a alta taxa de

reposição eritropoética, ingestão nutricional inadequada ou outros fatores nutricionais podem contribuir para o retardo de crescimento e maturação (VERISSIMO 2007).

Silva e Viana (2002) estudaram um grupo de 100 crianças menores que 8 anos de idade com anemia falciforme (73 SS e 27 SC) e notaram diferença significativa nos índices de peso x altura (WHZ), peso x idade (WAZ) das crianças acompanhadas ao longo do período de um ano. Não houve diferença entre as crianças maiores de dois anos e as menores de dois anos e, quando separados por gênero, os meninos apresentaram déficits mais significativos que as meninas (SILVA e VIANA 2002).

Braga *et al* (1995) avaliaram 34 crianças portadoras de hemoglobinopatia SS, comparadas com seus irmãos ou parentes não doentes e de mesmo nível socioeconômico. A análise dos dados mostrou que as crianças portadoras de hemoglobinopatia SS tiveram aumento dos déficits de peso e estatura ao longo do tempo, quando comparadas aos controles, assim como atraso na idade óssea. Não havia relação entre o estado nutricional e gravidade da doença (BRAGA *et al* 1995). Acreditamos que o encontro de déficit ponderal, mas não estatural neste estudo se deve ao fato de as crianças terem idade mais precoce e por se tratar de medida única, o que dificulta comparações.

Do mesmo modo, o pequeno número de crianças que receberam transfusão previamente à coleta de exames (12,5%) pode ser explicado pela baixa idade das mesmas, 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. Conseqüentemente, 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.

As principais causas de transfusões foram as infecções (seis não especificadas e duas pneumonias) e sequestro esplênico (cinco casos). Há convergência com os dados da literatura que apontam as infecções e o sequestro esplênico como as duas principais causas de eventos agudos que contribuem para a morbi-mortalidade nessa faixa etária. Rezende *et al* (2009) encontraram em crianças com anemia falciforme acompanhadas pelo PETN-MG mortalidade de 36,8% relacionada às infecções e 26,3% ao sequestro esplênico (REZENDE *et al* 2009).

Quando foram comparados os pacientes que foram transfundidos com aqueles que não receberam transfusão, não foram percebidas diferenças entre gênero, idade gestacional e peso de nascimento. Quanto aos exames hematológicos, não houve diferença significativa na maioria dos parâmetros, à exceção da contagem de reticulócitos, que foi mais alta no grupo que recebeu transfusão. Os possíveis indicadores de deficiência de ferro (HCM, VCM, ferro sérico e IST) foram significativamente mais baixos no grupo não transfundido. Os níveis de ferritina foram mais elevados nos pacientes que receberam hemotransfusão.

Avaliando os exames hematológicos de maneira global, não foram encontradas diferenças entre os pacientes em relação ao sexo, dado que é discordante das observações de Serjeant (1981), que relata que as meninas têm níveis maiores de hemoglobina e de ferro sérico do que os meninos de mesma idade (SERJEANT *et al* 1981). Essa diferença talvez possa ser explicada pela faixa etária mais jovem de nossos pacientes em relação à casuística citada, que inclui crianças com até 6 anos. O encontro dos exames que representam a cinética do ferro em sua maioria com valores normais também não difere dos achados da

literatura, que apontam poucas alterações em relação aos pacientes que não possuem hemoglobinopatia (SIIMES *et al* 1974). Os níveis de ferro sérico de crianças com perfil SS se apresentam com valores dentro dos limites da normalidade com um ano de idade, permanecendo estáveis até os 6 anos. Controles com perfil AA têm níveis de ferro sérico baixos com um ano de idade e valores significativamente menores no intervalo de 1 a 4 anos (SERJEANT *et al* 1981).

Ao analisarmos separadamente as crianças não-transfundidas, percebemos que também não houve diferença quanto ao gênero, peso de nascimento e idade gestacional, mas fica evidente a diferença de valores hematológicos entre as crianças SS e SC, com as últimas apresentando níveis de hemoglobina mais elevados, dosagem de Hb fetal e contagem de reticulócitos mais baixas, assim como os exames relativos à cinética do ferro e os índices hematimétricos.

A maioria das crianças que recebeu transfusão é de perfil SS e , quando comparadas às crianças SS que não foram transfundidas, não apresentaram diferenças significativas quanto aos exames hematológicos, à exceção da dosagem de Hb fetal, mais alta no grupo no segundo grupo. Os possíveis indicadores de deficiência de ferro, por sua vez, foram mais baixos no grupo não transfundido, mas somente para a ferritina e VCM a diferença foi significativa. As crianças SC, embora em pequeno número, tiveram diferenças significativas nas variáveis ferro sérico e IST, embora todos os indicadores tenham sido menores no grupo não transfundido. É importante ressaltar que as duas crianças SC que receberam transfusões tiveram indicação não relacionada à doença de base. A primeira nasceu com 32 semanas e recebeu transfusão no período neonatal, em decorrência de complicações relacionadas à prematuridade. A segunda recebeu transfusão previamente a cirurgia urológica (correção de hipospádia) e tinha ao nascimento 37 semanas de gestação.

Os dados encontrados são concordantes com a literatura que aponta a hemoglobinopatia SC como quadro que apresenta menores taxas de hemólise e manifestações clínicas mais brandas quando comparado ao perfil SS (RIVER *et al* 1961; SERJEANT 1992). Embora sejam poucos os estudos sobre o tema, pode-se inferir que exista um risco potencial maior de ferropenia entre as crianças com hemoglobinopatia SC.

Aproximadamente 10% dos pacientes apresentaram níveis aumentados de ferritina, a maioria deles com história de hemotransfusão prévia. A ferritina é uma proteína de fase aguda e em vigência de processos inflamatórios, assim como em situações onde há sobrecarga de ferro, pode estar aumentada. Valores aumentados de ferritina devem ser avaliados de forma cuidadosa devido às peculiaridades do exame e às condições clínicas dos pacientes. Neste estudo, por ter sido retrospectivo, não foi possível excluir da análise crianças com quadros infecciosos leves ou em recuperação. Teixeira *et al* (2002) estudaram pacientes com idade inferior a 20 anos, com lesões hepáticas, portadores de doença falciforme, acompanhados na Fundação Hemominas, e encontraram pequeno número de pacientes com alterações hepáticas relacionadas ao acúmulo de ferro, todos com história prévia de transfusões. A maioria dos pacientes que apresentavam lesão hepática significativa tinha hepatite B ou C. Os demais pacientes, sem comprovação sorológica da hepatite, apresentavam discretas alterações e os achados histopatológicos não tinham correlação com alterações clínicas, não sugerindo progressão para doença hepática crônica. Embora os achados indiquem que os pacientes jovens com doença falciforme não apresentam alterações hepáticas significativas decorrentes da sobrecarga de ferro, diferentemente dos pacientes portadores de talassemia ou hemocromatose hereditária, os autores sugerem

estudos com acompanhamento por um tempo maior e com maior número de pacientes (TEIXEIRA *et al* 2002). Esse trabalho 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 em situações de hipertransfusão e não somente pela hemólise exacerbada.

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 das 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 (DAVIES *et al* 1983; SERJEANT 1992). O ferro sérico tem variações circadianas e de acordo com a dieta recebida (KODURI 2003). Por outro lado, a capacidade de ligação ao ferro aumentada e o índice de saturação de transferrina diminuído parecem ser bons indicadores (KODURI 2003). A ferritina sérica baixa é um bom indicador de ferropenia (VICHINSKI 1981), 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 na doença falciforme (O'BRIEN 1978).

A avaliação do ferro medular, descrita em vários estudos, é um método invasivo e pode não ser fidedigno na avaliação do ferro corporal, ao contrário do que se observa em pacientes sem anemia hemolítica. NATTA *et al* (1985), em autópsias de pacientes adultos com perfil hemoglobínico SS encontraram em um paciente com história transfusional depósitos de ferro no fígado e baço e ausência de ferro na

medula óssea. Outro paciente, com sequelas graves de acidente vascular cerebral e anemia ferropriva comprovada laboratorialmente não apresentava ferro na medula óssea, assim como não tinha depósitos de ferro em outros órgãos ou lesões que justificassem perda sanguínea. Em vigência da possibilidade de não se encontrarem depósitos de ferro medular, mesmo em pacientes politransfundidos, os autores consideraram ser mais confiável realizar dosagem de ferritina para a avaliação dos estoques de ferro nestes órgãos, especialmente o fígado (NATTA *et al* 1985).

Outros estudos, porém, demonstram não ser a ferritina um bom marcador nestes pacientes, devido à baixa sensibilidade (DAVIES *et al* 1983) e à possibilidade de estar aumentada na presença de crise vaso-oclusiva ou infecções (BROWNELL *et al* 1986). Koduri (2003), em revisão sistemática, propõe que a avaliação do ferro medular diretamente, através de coloração especial, seria o exame de maior especificidade. Reforça ainda a baixa sensibilidade da ferritina e a necessidade de se avaliar a situação nutricional do ferro com um conjunto de exames, acrescentando o ferro sérico e a capacidade total de ligação (KODURI 2003).

A protoporfirina livre eritrocitária tem valor limitado no diagnóstico de deficiência de ferro nos pacientes com doença falciforme, pois apresenta níveis aumentados devido ao seu alto conteúdo nos reticulócitos (KODURI 2003). 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, obscurecendo a eventual concomitância da deficiência de ferro (SINGHAL *et al* 1993).

Quando foi utilizado o critério de alteração de um dos índices hematimétricos (VCM ou HCM), ferritina e IST das crianças a fim de verificar quantas delas teriam valores abaixo dos classificados como normais para essa faixa etária, encontrou-se 25,9% das crianças com VCM menor que 70 fl, 40% com HCM menor que 23 pg, 11,9% com ferritina menor que 10ng/dl e 14,8% de crianças IST inferior a 12%. A estratificação dos pacientes mostrou o predomínio do perfil SC em todos os casos, com diferença significativa quanto ao VCM, HCM e IST e sem diferença significativa quanto à ferritina.

Quando consideradas como portadoras de deficiência de ferro as crianças que apresentaram um dos índices hematimétricos abaixo da referência para a idade e um dos parâmetros da cinética de ferro abaixo dos limites de referência, 24 crianças (17,8%) teriam deficiência, com predomínio do perfil SC. Essa análise é semelhante a realizada em outros estudos, que encontraram ferropenia em parte da população estudada (RAO e SUR 1980; VICHINSKY et al 1981; KING et al 2005).

Comparando a casuística deste estudo com a literatura, encontramos algumas semelhanças. King *et al* (2005) avaliaram 141 pacientes menores de 5 anos de idade (121 SS e 20 SC) e encontraram prevalência de anemia ferropriva em 8,5% das crianças. Quando separados os grupos, as crianças portadoras de perfil SC apresentaram exames alterados indicando maior ferropenia (42%), em relação ao perfil SS (5,8%). Os autores afirmam que a anemia ferropriva é um problema a ser considerado quando avaliamos crianças com anemia falciforme mas, devido à particularidade da amostra estudada, outros estudos se fazem necessários para melhor avaliação da deficiência de ferro, com grupos maiores de pacientes, além do uso de marcadores mais específicos para a avaliação laboratorial mais precisa do quadro (KING *et al* 2005).

Stettler *et al* (2001) avaliaram 104 crianças portadoras de hemoglobinopatia SS com média de idade de 7,3 anos (\pm 4,6) e não encontraram 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 (PETERSON *et al* 1975; VICHINSKY *et al* 1981; STETTLER *et al* 2001).

Este estudo tem casuística maior que os anteriormente citados (PETERSON *et al* 1975; RAO e SUR 1980; VICHINSKY *et al* 1981; OKEAHIALAM e OBI 1982; STETTLER *et al* 2001; MOHANTY *et al* 2008), à exceção do trabalho de King *et al* (2005). É também o único que visa especificamente a faixa etária mais jovem, com todos os participantes com idade menor que três anos, reconhecidamente a faixa etária de maior risco para anemia ferropriva na infância. Acreditamos que as diferenças encontradas, especialmente com o estudo de Stettler *et al* (2001), se devam à característica peculiar de nossa população e à diferença de faixa etária, que incluía naquele estudo crianças até 18 anos (STETTLER *et al* 2001). Todos os demais estudos citados, além do pequeno número de crianças, apresentavam heterogeneidade significativa na amostra, o que, de certo modo, prejudica comparações (OKEAHIALAM e OBI 1982; MOHANTY *et al* 2008). A maioria conclui, entretanto, que um contingente pequeno, porém significativo, de pacientes portadores de doença falciforme está em risco de deficiência de ferro. As consequências desse achado, nesse grupo específico, ainda carecem de maiores estudos, assim como os métodos laboratoriais mais adequados para sua avaliação.

As causas de anemia ferropriva em adultos ou crianças devem ser sempre investigadas. Enquanto no adulto a perda crônica de sangue deve ser a primeira

hipótese, na criança os fatores alimentares são preponderantes. Os indivíduos com anemia falciforme, adicionalmente, têm a excreção urinária de ferro aumentada, especialmente aqueles com perfil hemoglobínico SS, mas também nos portadores de dupla heterozigose, não havendo correlação com idade, história transfusional ou ferro sérico, sugerindo não haver relação com sobrecarga de ferro (WASHINGTON e BOGGS 1975).

Anteriormente, algumas evidências embasavam a crença de algum grau de ferropenia seria benéfico aos portadores de doença falciforme. Os relatos de Lincoln *et al* (1973) e Castro *et al* (1983), que evidenciaram maior meia-vida das hemácias devido ao menor índice de falcização não foram comprovados por estudos posteriores e o “benefício clínico” também não foi completamente esclarecido, especialmente após o advento de tratamentos que proporcionam o aumento da hemoglobina fetal nas hemácias e dos regimes de hipertransfusão.

Os participantes deste estudo são 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 às mesmas condições que as outras crianças brasileiras, na mesma faixa etária, em termos nutricionais. Ainda que possa ocorrer discreta redução na prevalência de anemia ferropriva na infância em nosso país (VANUCCHI *et al* 2009), isso seria fruto de melhorias na política alimentar, incluindo a suplementação e a fortificação de alimentos, medidas que não contemplam, em princípio, as crianças com anemia falciforme.

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 à realização das

atividades e, mais tardiamente, prejuízo do crescimento pondero estatural (STEVENS *et al* 1986).

As consequências negativas da anemia no desenvolvimento neuro-cognitivo 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 (GRANTHAM-MACGREGOR e ARNI 2001; BEARD 2008).

Crianças com doença falciforme têm risco maior de problemas de aprendizagem do que os irmãos ou controles sem a doença (ARMSTRONG *et al* 1996) provavelmente devido aos infartos cerebrais, silenciosos ou não, decorrentes da vaso-oclusão característica da doença. Alterações neuro-radiológicas têm sido descritas nesse grupo e combinadas aos testes de desempenho, validariam essa hipótese. 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 (ARMSTRONG *et al* 1996). Não estão descartadas, porém, as alterações nutricionais em fases iniciais do desenvolvimento, assim como o absenteísmo à escola, devido às crises frequentes e à falta de estímulos adequados na primeira infância, como colaboradores nesse processo (KNIGHT *et al* 1995).

6 Conclusões

Dada a gravidade dos impactos da anemia ferropriva no desenvolvimento somático e cognitivo além das várias das evidências levantadas em pesquisas realizadas ao longo das últimas quatro décadas, concluímos que é importante a avaliação da situação nutricional do ferro em todo lactente portador de doença falciforme, especialmente no primeiro ano de vida, quando há depleção dos estoques de ferro adquiridos durante a gestação e sua ingestão pode não ser adequada, devido aos processos de transição entre a amamentação e o início da dieta sólida. Esta avaliação deve incluir os parâmetros laboratoriais disponíveis de forma ampla, lembrando, porém, das limitações inerentes a cada método. De modo geral, a avaliação dos índices hematimétricos, associada à dosagem da ferritina e avaliação da cinética de ferro se mostram efetivos num primeiro momento. As dosagens de protoporfirina livre eritrocitária e dos receptores de transferrina estão bastante sujeitas a alterações características da doença e não são superiores aos demais métodos, podendo, quando possível, serem associados a eles.

A estratificação dos grupos de crianças SS e SC demonstrou que o grupo SC tem visivelmente os níveis de hemoglobina maiores como resultado das menores taxas de hemólise. Certamente, devido à menor quantidade de ferro circulante proveniente da hemólise, as reservas são consumidas mais rapidamente e isso explicaria a maior quantidade de crianças com alterações laboratoriais compatíveis com deficiência de ferro nesse grupo.

As crianças SS apresentam comprovadamente maior gravidade clínica, com possibilidade de complicações que necessitam de suporte transfusional, além de hemólise mais acentuada, levando ao maior índice de reaproveitamento do ferro endógeno e menor risco de apresentar sinais de deficiência. O uso de alimentos

fortificados também não constitui contra-indicação para essas crianças, pois as quantidades de ferro são pequenas e nos primeiros anos de vida, não levariam ao risco de sobrecarga. A suplementação medicamentosa tem outras particularidades e em princípio, deve ser avaliada individualmente.

O pequeno número de transfusões a que foram submetidos os lactentes com doença falciforme desse estudo demonstra que o risco de sobrecarga de ferro nesses pacientes é de menor proporção do que o apresentado por pacientes com outras anemias hemolíticas.

Os resultados sugerem que os lactentes com doença falciforme não possui déficit de ferro, mas algumas têm déficit significativo. O estudo indica que as crianças com doença falciforme, principalmente as SC, podem receber ferro profilático suspendendo-se a medicação quando da primeira hemotransfusão. Havendo dúvida na conduta a ser adotada numa criança em particular, deve-se recorrer aos testes de cinética de ferro, interpretando-os à luz de dados clínicos e hematológicos.

7 Considerações finais

A preocupação e os cuidados com a criança portadora de doença falciforme tem sido crescente ao longo dos últimos anos no nosso País. As condições de acesso ao sistema de saúde, a escolarização das crianças e a educação dos pais e cuidadores constituem os pilares para integração social adequada e a melhoria da qualidade de vida.

As perspectivas de tratamento sofreram considerável ampliação e o diagnóstico no período neonatal trouxe para essas crianças possibilidades de tratamento mais precoce e mais efetivo das complicações. A existência concomitante de ferropenia é uma realidade e suas consequências, especialmente em médio e longo prazo, poderão interferir de maneira negativa na capacidade de trabalho e intelectual dessas crianças.

A avaliação mais aprofundada do metabolismo do ferro, através de dosagem de proteínas e enzimas participantes dos processos de absorção e utilização desse mineral, é necessária e poderá auxiliar tanto no estudo da situação nutricional do ferro naqueles pacientes com risco de desenvolver deficiência quanto nos que têm possibilidade de desenvolver sobrecarga e suas consequências.

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 combatido, pode levar a consequências irreversíveis.

7 Referências Bibliográficas

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA **Manual de Diagnóstico e tratamento de Doenças Falciformes** Brasília 2001

ARMSTRONG FD, THOMPSON RJ; WONG W; ZIMMERMAN R; PEGELOW CH; MILLER S; MOSER F; BELLO J; HURTIG A; VAAS K **Cognitive Functioning and Brain Magnetic Resonance Imaging in Children with sickle Cell Disease** Pediatrics v.97, p.864-870,1996

BALLAS S **Sickle Cell Disease: Current Clinical Management** Seminars in Hematology v.38, p. 307-314, 2001

BANDEIRA FMG; BEZERRA MAC; SANTOS MNN; GOMES YN; ARAÚJO AS; BATH FGC **Importância dos programas de triagem para o gene da hemoglobina S** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia v.29, n.2, p.179-84, 2007

BEARD JL **Iron biology in Imune Function, Muscle Metabolism and Neuronal Functioning** The Journal of Nutrition v.131: s.568-580, 2001

BEARD JL **Why iron deficiency is important in infant development** The Journal of Nutrition v.138, p.2534-2536, 2008

BITARÃES EL; OLIVEIRA BM; VIANA MB **Compliance with antibiotic profilaxis in children with sickle cell anemia: a prospective study** Jornal de Pediatria v.84 , n.4, p.316-322, 2008

BRAGA JAP **Avaliação do estado nutricional e importância dos oligoelementos zinco, cobre e ferro na doença falciforme**[dissertação] São Paulo 1992

BRAGA JAP; BARBOSA TNN; FERREIRA AMA **Anemia ferropriva** In PALMA D; ESCRIVÃO MAMS; OLIVEIRA FLC Guia de Nutrição clínica na infância e adolescência Barueri:São Paulo 2009

BRAGA JAP; CAMPOY FD **Anemia Ferropriva** In BRAGA JAP; TONE LG; LOGETTO SR Hematologia para o Pediatra São Paulo 2007

BRAGA JAP; KERBAUY J; FISBERG M **Zinc, copper and iron and their interrelations in the growth of sickle cell patients** Archivos Latinoamericanos de Nutricion v.45, n.3, p.198-203,1995

BRITTENHAM GM; SHETH S; ALLEN CJ; FARREL DE **Noninvasive Methods for Quantitative Assessment of Transfusional Iron Overload in Sickle Cell Disease** Seminars in Hematology v.38, p 37-56,2001

BROTANEK JM, GOSZ J, WEITZMAN M, FLORES G **Secular Trends in the Prevalence of Iron Deficiency Among US Toddlers, 1976-2002** Archives Pediatric and Adolescent Medicine v.162, n.4, p.374-81,2008

- BROWNELL A; LOWSON S; BROZOVIC M **Serum ferritin concentration in sickle cell crises** Journal of Clinical Pathology v.39, p.253-255,1986
- CANÇADO RD **Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia v.29: p. 316-326, 2007
- CASTRO O; HEDDY TB **Improved survival of iron deficient patients with sickle erythrocytes** New England Journal of Medicine v.308, p.527, 1983
- COOK JD **Clinical Evaluation of Iron Deficiency** Seminars in Hematology 1982 v.19, p.6-17, 1982
- COUTINHO GGPL; GOLONI-BERTOLO EM; BERTELLI ECP **Iron deficiency anemia in children: a challenge for public health and for society** Sao Paulo Medical Journal v.123, p.88-92, 2005
- DALLMAN P **Manifestations of Iron deficiency** Seminars in Hematology v.19, n.1, p.19-30, 1982
- DALLMAN PR, SIIMES MA **Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood** Journal of Pediatrics v.94, p.26-31, 1979
- DAVIES S; HENTHORN J; BROZOVIC M **Iron deficiency in sickle cell anaemia** Journal of Clinical Pathology v.36, p.1012-1015, 1983
- DEWEY KG **Increasing iron intake of children through complementary foods** Food and Nutrition Bulletin v.28 n. 4, S595-609, 2007
- EDISON ES; BAJEL A; CHANDY M **Iron homeostasis: new players, newer insights** European Journal of Hematology v.81, p. 411-424, 2008
- ENGELMANN MDM; SANDSTROM B; MICHAELSEN KF **Meat intake and iron status in late infancy: an intervention study** Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition v.26,p.26-33,1998
- ENGSTROM EM, CASTRO IRR, PORTELA M, CARDOSO LO, MONTEIRO CA **Efetividade da suplementação diária ou semanal com ferro na prevenção da anemia em lactentes** Cadernos de Saúde Pública S.2 S303-311, 2008
- ERLANDSON ME; WALDEN B; STERN G; HILGARTNER MW, WHEMAN J; SMITH CH **Studies on congenital hemolytic syndromes. IV. Gastrointestinal Absorption of Iron** Blood v.19, p. 359-378,1962
- FERNANDES AP **Caracterização e circunstâncias da ocorrência de óbitos em crianças com doença falciforme triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais, no período de 1998 a 2005** [dissertação] Belo Horizonte, MG : Universidade Federal de Minas Gerais; 2007

FERRAZ MHC; MURAO M **Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia v.29, n.3, p.218-222, 2007

FINCH CA; HUEBERS H **Perspectives in iron metabolism** The New England Journal of Medicine v.306, n.25, p.1520-28, 1982

FLEMING MD **The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular Iron metabolism** Hematology p.151-158, 2008

FRENETTE PS; ATWEH GF **Sickle cell disease: old discoveries, new concepts and future promise** The Journal of Clinical Investigation v.117, p.850-858, 2007

GANZ T **Hepcidin and its role in regulating systemic Iron metabolism** Hematology p. 29-35, 2006

GHOSH K. **Non-haematological effects of iron deficiency - A perspective** **Indian J Med Sci** [serial online] 2006 ;60:30-37. Disponível em: <http://www.indianjmedsci.org/article.asp?issn=0019-5359;year=2006;volume=60;issue=1;spage=30;epage=37;aulast=Ghosh>. Consultado em 13 de maio de 2006

GRANTHAM-MACGREGOR S; ARNI C **A Review of studies on the effect of Iron deficiency on cognitive Development in Children** The Journal of Clinical Nutrition v.131,S 649- 668, 2001

GROTTO HZ **Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia v.30,n.5, p.390-97, 2008

HOPKINS D; EMMETT P; STEER C; ROGERS I; NOBLE S; EMOND A **Infant feeding in the second 6 months of life related to iron status: an observational study** Archives of Disease in Childhood v.92, p.850-854, 2007

HUSSAIN MAM; DAVIS LR; LAULICHT M; HOFFBRAND AV **Value of serum ferritin estimation in sickle cell anaemia** Archives of Disease in Childhood v.53,p.319-321,1978

IANNOTTI LL, TIELSCH JM, BLACK MM, BLACK R **Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks** The American Journal of Clinical Nutrition v.84, p.1261-76,2006

JORDÃO RE; BERNARDI JLD; BARROS FILHO AA **Prevalência de anemia ferropriva no Brasil; uma revisão sistemática** Revista Paulista de Pediatria v.27, p.90-98, 2009

KING L; REID M; FORRESTER TE. **Iron deficiency anaemia in Jamaican children, aged 1-5 years, with sickle cell disease.** West Indian Med. J. v.54, p. 292-6, 2005

KNIGHT S; SINGHAL A; THOMAS P; SERFEANT G **Factors associated with lowered intelligence in homozygous sickle cell disease** Archives of Disease in Childhood v.73, p. 316-320, 1995

KODURI PR **Iron in Sickle Cell Disease: a Review why less is Better** American Journal of Hematology v.73, p.59-63, 2003

LACERDA E; CUNHA AJ **Anemia ferropriva e alimentação no segundo ano de vida no Rio de Janeiro, Brasil** Revista Panamericana de Salud Publica v.95, p.294-300, 2001

LEÃO LL; AGUIAR MJB **Newborn screening: what pediatricians should know** Jornal de Pediatria v.84,S.4,p.S80-90, 2008

LINCOLN T; AROESTY J; MORRISSON P **Iron deficiency anemia and sickle cell disease: a hypothesis** The Lancet v.302, n. 7823, p.260-261, 1973

LOZOFF B; JIMENEZ E; HAGENJ; MOLLEN E; WOLF AW **Poorer Behavioral and Developmental outcome more than 10 years after treatment for Iron Deficiency in Infancy** Pediatrics ; v.105, p. 51-62, 2000

MASAWA AEJ; NSANZUMUHIRE H **Growth of bacteria in vitro in blood from patients with severe iron deficiency anemia and from patients with sickle cell anemia** American Journal of Clinical Pathology v.59, p.706-711, 1973

MAYEROVITCH J; SHERF M; ANTEBI F; BARHOUM-NOUFI M; HOREV Z; JABER L; WEISS D; KOREN A **The Incidence of Anemia in an Israeli Population: A Population analysis for anemia in 34512 Israeli Infants aged 9 to 18 Months** Pediatrics v.118, p.1055-1060, 2006

MINISTÉRIO DA SAÚDE **Manual Operacional do Programa Nacional de Suplementação de Ferro**. Brasília, 2005. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/nutricao>
Consultado em 13 de maio de 2006

MOHANTY D; MUKHERJEE MB; COLAH RB; WADIA M; GHOSHK; CHOTTRAY GP; JAIN D; ITALIA Y; ASHOKAN K; KAUL R; SHUKLA DK; MUTHUSWAMY V **Iron deficiency anaemia in sickle cell disorders in Índia** Indian Journal of Medical Research v.127, p.366-369, 2008

MONTEIRO CA; SZARFARC SC; MONDINI L **Tendência Secular da anemia na infância na cidade de São Paulo(1984-1996)*** Revista de Saúde Pública v.34,S.6, p.62-72, 2000

NATTA C; CREQUE L; NAVARRO C **Compartmentalization of iron in Sickle Cell Anemia – An Autopsy Study** American Journal of Clinical Pathology v.83, p.76-78, 1985

NEVES MB, DA SILVA EM, DE MORAIS MB. **Prevalence and factors associated with iron deficiency in infants treated at a primary care center in Belem, Para, Brasil.** Cadernos de Saúde Pública v.21, p.1911-8, 2005

NORTON RC; FIGUEREDO RCP; DIAMANTE R, GOULART EMA; MOTA JAC; VIANA MB; PENNA FJ; LEÃO E **Prevalence of anemia among school children from Rio Acima (State of Minas Gerais, Brazil): Use of the standardized prevalence method and evaluation of iron deficiency** Brazilian Journal of Medical and Biological Research v.29,p.1617-1624, 1996

O'BRIEN RT **Iron burden in sickle cell anemia** The Journal of Pediatrics v.92,p.579-582, 1978

OKEAHIALAM TC; OBI G **Iron deficiency in sickle cell anaemia in Nigerian children** Annals of Tropical Paediatrics v.2,p.89-92, 1982

OLIVEIRA MAA, OSÓRIO MM, RAPOSO MCF **Socioeconomic and dietary risk factors for anemia in children aged 6 to 59 months** Jornal de Pediatria v.83, n.1, p.39-46, 2007

OLIVIERI NE **Progression of Iron Overload in Sickle Cell Disease** Seminars in Hematology v.38, p.57-62, 2001

OSKI FA **Iron deficiency in infancy and childhood** The New England Journal of Medicine v.329, n.3, p.190-193, 1993

OSKI FA; HONIG AS **The effects of therapy on the developmental scores of iron deficient infants** The Journal of Pediatrics v.92, p.21-25, 1978

PAES LEME GG, RERTOLLO EMG, BERTELLI ECP **Iron deficiency anemia in children: a challenge for public health and for society** São Paulo Medical Journal v.123, n.2, p.88-92, 2005

PAIXÃO MC, CUNHA FERRAZ MH, JANUÁRIO, JN, VIANA MB, LIMA JM. **Reliability of isoelectrofocusing for the detection of Hb S, Hb C, and Hb D in a pioneering population-based program of newborn screening in Brazil.** Hemoglobin. v.25,p.297-303, 2001

PAULING L; ITANO HA; SINGER SJ; WELLS IC **Sickle Cell Anemia, a molecular disease** Science v.110, p. 543-548, 1949

PETERSON CM; GRAZIANO JH; DE CIUTIS A; GRADY; CERAMI A; WORWOOD M; JACOBS A **Iron Metabolism, Sickle Cell Disease and Response to Cyanate** Blood v.46, p.583-590, 1975

PEYSSONNAUX C; ZINKERNAGEL AS; SCHUEPBACH RA; RANKIN E; VAULONT S, HAASE VH, NIZET V; JOHNSON RS **Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs)** The Journal of Clinical Investigation v.117, p.1926-32, 2007

PIRES BIANCHI ML, SILVA HC, OLIVEIRA JED **Considerações sobre a biodisponibilidade do ferro dos alimentos** Archivos latino-americanos de Nutricion v.42, n.2, p.94-100, 1992

POMKA P; BEAUMONT C; RICHARDSON DR **Function and Regulation of transferrin and ferritin** Seminars in Hematology v.35, n.1, p.35-54, 1998

POWARS DR **Natural History of Sickle Cell Disease - The First Ten Years** Seminars in Hematology v.12, p.267-285, 1975

QUEIROZ SS, TORRES MAA **Iron deficiency anemia in children** Jornal de Pediatria v.76,S.3, S298-304, 2000

RAO JN; SUR AM **Iron deficiency in sickle cell disease** Acta Paediatrica Scandinava v.69, p.337-340, 1980

REEVES JD; YIP R; KILEY VA; DALLMAN PR **Iron deficiency in infants: The influence of mild antecedent infection** The Journal of Pediatrics v.105, p.874-879, 1984

REZENDE PV; VIANA MB; MURAO M; CHAVES ACL; RIBEIRO ACF **Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia** Jornal de Pediatria v.85, p.163-169, 2009

RIVER GL; ROBBINS AB; SCHWARTZ SO **SC Hemoglobin: A Clinical Study** Blood v.18, p.385-416, 1961

SERJEANT GR. The Blood. In: Serjeant GR. **Sickle cell disease**. Second edition 1992; Oxford University Press; Cap. 8, p. 98-117

SERJEANT GR **Screening for sickle cell disease in Brazil** Lancet v.356, p.168-169, 2000

SERJEANT GR; GRANDISON Y; LOWRIE Y; MASON K; PHILLIPS J; SERJEANT BE ; VAIDYA S **The developmental of hematological changes in homozygous sickle cell disease: a cohort study from birth to 6 years** British Journal of Hematology v.48, p.533-543, 1981

SHAMAH-LEVY T; VILLALPANDO S; RIVERA-DOMARCO JA; MUNDO- ROSAS V; CUEVAS-NASU L; JIMENEZ-AGUILAR A **Ferrous gluconate and Ferrous sulfate added to a complementary food distributed by Mexican Nutrition Program Oportunidades have a comparable efficacy to reduce iron deficiency in Toddlers** Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition v.47, p.660-667, 2008

SIIMES MA; ADDIEGO JE; DALLMAN PR **Ferritin in serum: Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Overload in infants and Children** Blood v.43, p.581-590, 1974

SIIMES MA; REFINO C; DALLMAN PR **Manifestation of iron deficiency at various levels of dietary iron intake** The American Journal of Clinical Nutrition v.33, p. 570-574, 1980

SILVA CM; VIANA MB **Growth deficits in children with sickle cell disease** Archives of Medical Research v.33, p.308-312, 2002

SILVA DG, FRANCESCHINI SC, PRIORE SE, RIBEIRO SMR, SZARFARC SC, SOUZA SB, ALMEIDA LP, LIMA NMM, MAFFIA UCC **Anemia ferropriva em crianças de 6 a 12 meses atendidas na rede pública de saúde do município de Viçosa, Minas Gerais** Revista de Nutrição v.15, n.3, p.301-308, 2002

SILVA DG, FRANCESCHINI SCC, SINGULEM DM **Crescimento de lactentes não anêmicos suplementados com diferentes doses profiláticas de ferro** Jornal de Pediatria v.84, n.4, p.365-372, 2008

SILVA DG; PRIORE SE; FRANCESCHINI S **Risk factors for anemia in infants assisted by public health services: the importance of feeding practices and iron supplementation** Jornal de Pediatria v.83, n.2, p.149-156, 2007

SINGHAL A; COOK JD; SKIKNE BS; THOMAS P; SERJEANT B; SERJEANT G **The clinical significance of serum transferrin receptor levels in sickle cell disease** British Journal of Hematology v.84, p. 301-304, 1993

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA **Manual de Orientação Departamento de Nutrologia** Rio de Janeiro 2008

SONATI MF; COSTA FF **The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies** Jornal de Pediatria v.84, S.4, S40-51, 2008

STEINBERG MH; RODGERS GP **Pathophysiology of sickle cell disease: Role of cellular and genetic modifiers** Seminars in Hematology v.38, p.299-306, 2001

STETTLER N; ZEMEL BS; KAWCHAK DA; FREMPONG KO; STALLINGS VA **Iron status of children with sickle cell disease** Journal of Parenteral and Enteral Nutrition v.25, p.36-38, 2001

STEVENS MGC; MAUDE GH; CUPIDORE L. JACKSON H; HAYES RJ; SERJEANT G **Prepubertal Growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease** Pediatrics v.28, p.124-132, 1986

STOLZFUS RJ, HEIDKAMP R, KENKEL D, HABICHT JP. **Iron supplementation of young children: Learning from the new evidence** Food and Nutrition bulletin v.28, n. 4(supplement), s572-584, 2007

STUART MJ; NAGEL R **Sickle cell disease** Lancet v.364, p.1343-1360, 2004

SZARFARC SC; SOUZA SB; FURUMOTO RAV; BRUNKEN GS ASSIS AMO; GAUDENZI EN; SILVA EN; SILVA RCR; SOUZA JMP **Concentração de hemoglobina em crianças do nascimento até um ano de vida** Cadernos de Saúde Pública v.20, p.266-274, 2004

TEIXEIRA AL; VIANA MB; ROQUETE MLV; TOPPA NH **Sickle cell disease: a clinical and histopathologic study of the liver in living children** Journal of Pediatric Hematology /Oncology v.24, p.125-129, 2002

TORRES MAA, BRAGA JA, TADDEI JAAC, NÓBREGA FJ **Anemia em lactentes de baixa renda em aleitamento materno exclusivo** Jornal de Pediatria v.82, n.4, p.284-288, 2006

TORRES MAA, SATO K, LOBO NF, QUEIROZ SS **Efeito do uso de leite fortificado com ferro e vitamina C sobre os níveis de hemoglobina e condição nutricional de crianças menores de 2 anos** Revista de Saúde Pública v.29, n.4, p.301-307, 1995

TORRES MAA; SATO K; JULIANO Y; QUEIROZ SS **Terapêutica com doses profiláticas de sulfato ferroso como medida de intervenção no combate à carência de ferro em crianças atendidas em unidades básicas de saúde** Revista de Saúde Pública v.28, n.6, p.410-415, 1994

VANUCHI H; VITOLLO MR; JORDÃO FILHO AA **Capítulo 12: Micronutrientes** Ministério da Saúde Brasil Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/capitulo_12_micronutrientes
Consultado em 5 de maio de 2009

VERISSIMO M **Crescimento e desenvolvimento nas doenças falciformes** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia v.29, n. 3, p.271-274, 2007

VICHINSKY E; KLEMAN K; EMBURY S; LUBIN B **The diagnosis of Iron deficiency** Blood v.58, p.963-968, 1981

VIEIRA ACF, DINIS AS, CABRAL, OLIVEIRA RS, LÓLA MMF, SILVA SMM, KOLSTEREN P **Avaliação do estado nutricional de ferro e anemia em crianças menores de 5 anos de creches públicas** Jornal de Pediatria v.83, n.4, p.370-376, 2007

VITOLLO MR; BORTOLINI GA **Iron bioavailability as a protective factor against anemia among children aged 12 to 16 months** Jornal de Pediatria v.83, n.1, p.33-38, 2007

VITOLLO MR; BORTOLINI GA; FELDENS CA; DRACHLER ML **Impactos da implementação dos dez passos da alimentação saudável para crianças: ensaio de campo randomizado** Cadernos de Saúde Pública v.21, p.1448-1457, 2005

WALTER T; DE ANDRACA I; CHADUD P; PERALES CG **Iron deficiency anemia: Adverse Effects on Infant Psychomotor Development** Pediatrics v.84:p.7-17, 1989

WASHINGTON R; BOGGS DR **Urinary iron in patients with sickle cell anemia** Journal of Laboratory Clinical Medicine v.86, p.17-22, 1975

WORLD HEALTH ORGANIZATION **Conclusions and recommendations of the WHO consultation on prevention and control of iron deficiency in infants and Young children in malaria endemic areas** Food and Nutrition Bulletin v.28, n.4(supplement), S621-627, 2007

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Iron deficiency anemia Assessments, prevention, control. A guide for programme managers.** Disponível em: <http://whglibdoc.who.int/hq/2001>
Consultado em 13 de maio 2006

WORWODD M; **An overview of iron metabolism at molecular level** Journal of Internal Medicine v.226, p.381-91, 1989

YIP R, RAMAKRISHNAN U **Forging Effective Strategies to combat iron deficiency Experiences and challenges in Developing countries** Journal of Nutrition v.76, p.827-830, 2002

ANEXOS

Anexo 1 : Acompanhamento dos pacientes com doença falciforme

DOENÇA FALCIFORME (PETN-MG) - 1ª CONSULTA

Data: ___/___/___ Horário: _____
 Ref: Comunicação de: 1ª Consulta Não comparecimento Motivo: _____
 Nome: _____ Data de nascimento: _____
 Pront. do Hemominas: _____ Código NUPAD: _____ Sexo: Masculino Feminino
 Resultado da Triagem Neonatal: Hb _____ Cor: Leuco Faio Melano

História Gestacional

Tempo de gestação: _____ semanas G ___ P ___ A ___
 Parto: Normal Cesárea Fórceps Sofrimento agudo Sofrimento crônico
 Intercorrências: Infecção Bolsa rota: _____ horas DHEG Outra: _____

Período Neonatal

Peso nasc: _____ Kg Altura nasc: _____ cm Apgar: 1º: _____ 5º: _____ Icterícia Infecção
 Eletr. Hb (Focalização Isoelétrica): _____ Análise de DNA: _____
 Alimentação: _____

História Familiar

Número de irmãos: _____
 Anemia Diabetes Cardiopatia Hipertensão Asma
 Outra: _____

Exame Físico

Data: ___/___/___ Peso: _____ Kg Altura: _____ cm PC: _____ cm
 Mucosas: Coradas Hipocoradas: _____ +/ 4+ Icterícia: Sim Não
 Ectoscopia: _____
 COONG: _____
 AR: _____
 ACV: _____
 Abdome: _____
 Hepatomegalia: _____ cm RCD Esplenomegalia: _____ cm RCD
 AGU: _____
 SN: _____
 AL: _____
 História social: _____

Diagnóstico: SS SC Sβ - talassemia Outras: _____
Conduta: Orientação aos pais Iniciar ácido fólico Iniciar vacinação
 Antibioticoterapia: Pen-v-oral Benzetacil Eritromicina
 Relatório ao pediatra Estudo familiar
 Encaminhado para Hemocentro do interior. Qual: _____
 Outra: _____

Vacina/mês	mês	mês	mês	mês	mês	mês	mês	mês	mês
BCG									
DPT									
Sabin									
Hemófilos									
Sarampo									
Hepatite B									
MMR									
Pneumovax									

Outras vacinas: _____

RETORNO: Data: ___/___/___ Horário: _____: _____ Local: _____

Médico Fundação Hemominas

DOENÇA FALCIFORME (PETN-MG) - 1ª CONSULTA

Data: ___/___/___ Horário: _____
 Ref: Comunicação de: 1ª Consulta Não comparecimento Motivo: _____
 Nome: _____ Data de nascimento: _____
 Pront. do Hemominas: _____ Código NUPAD: _____ Sexo: Masculino Feminino
 Resultado da Triagem Neonatal: Hb _____ Cor: Leuco Faio Melano

História Gestacional

Tempo de gestação: _____ semanas G ___ P ___ A ___
 Parto: Normal Cesárea Fórceps Sofrimento agudo Sofrimento crônico
 Intercorrências: Infecção Bolsa rota: _____ horas DHEG Outra: _____

Período Neonatal

Peso nasc: _____ Kg Altura nasc: _____ cm Apgar: 1º: _____ 5º: _____ Icterícia Infecção
 Eletr. Hb (Focallização Isoelétrica): _____ Análise de DNA: _____
 Alimentação: _____

História Familiar

Número de irmãos: _____
 Anemia Diabetes Cardiopatia Hipertensão Asma
 Outra: _____

Exame Físico

Data: ___/___/___ Peso: _____ Kg Altura: _____ cm PC: _____ cm
 Mucosas: Coradas Hipocoradas: _____ +/ 4+ Icterícia: Sim Não
 Ectoscopia: _____
 COONG: _____
 AR: _____
 ACV: _____
 Abdome: _____
 Hepatomegalia: _____ cm RCD Esplenomegalia: _____ cm RCD
 AGU: _____
 SN: _____
 AL: _____
 História social: _____

Diagnóstico: SS SC Sβ-talassemia Outras: _____
Conduta: Orientação aos pais Iniciar ácido fólico Iniciar vacinação
 Antibioticoterapia: Pen-v-oral Benzetacil Eritromicina
 Relatório ao pediatra Estudo familiar
 Encaminhado para Hemocentro do interior. Qual: _____
 Outra: _____

Vacina/mês	mês	mês	mês	mês	mês	mês	mês	mês	mês
BCG									
DPT									
Sabin									
Hemófilos									
Sarampo									
Hepatite B									
MMR									
Pneumovax									

Outras vacinas: _____

RETORNO: Data: ___/___/___ Horário: _____: _____ Local: _____

Médico Fundação Hemominas

Anexo 2: Ficha de acompanhamento da pesquisa

Protocolo de acompanhamento Ferropenia Falciforme

1) Identificação

Nome

Cadastro Hemominas

Data de nascimento

2) Gênero:

masculino() feminino()

3) Tipo de Hemoglobinopatia:

HbSS() HbSC()

4) Porcentagem de Hemoglobina fetal (HbF)

Data:

Peso ao nascimento:

Idade gestacional:

Perfil Hemoglobina no teste de triagem neonatal:

Estatura ao nascimento:

Perímetro cefálico:

6) Situação vacinal:

7) Intercorrências clínicas:

8) Transfusões recebidas:

9) Dados antropométricos:

Data:

Peso:

Estatura:

Perímetro cefálico:

10) Exames Laboratoriais

Data		
Hemácias		
Hemoglobina		
Hematócrito		
VCM		
HCM		
Reticulócitos		
Global de leucócitos		
Plaquetas		
Ferritina		
Ferro sérico		
CTLF		
IST		

Anexo 3: Aprovação COEP UFMG

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


Parecer nº. ETIC 170/07

Interessado(a): Profa. Rocksane de Carvalho Norton
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina-UFMG

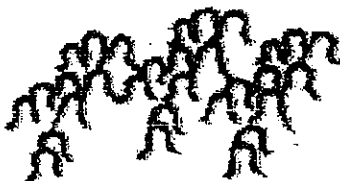
DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 14 de junho de 2007, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "Determinação do estado nutricional relativo ao ferro em lactentes com anemia falciforme identificados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP-UFMG

Anexo 4: Aprovação CEP HEMOMINAS



Fundação Centro
de Hematologia e
Hemoterapia de
Minas Gerais

HEMOMINAS

Belo Horizonte, 04 de julho de 2007

OFÍCIO Nº 45 / 2007

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

FUNDAÇÃO HEMOMINAS

Prezada Senhora Pesquisadora, Rocksane de Carvalho Norton

Encaminhamos o parecer consubstanciado referente ao seu projeto de pesquisa "Determinação do estado nutricional relativo ao ferro em lactentes com anemia falciforme identificados pelo programa estadual de triagem neonatal", nº de registro 167. Seu projeto foi aprovado por nosso Comitê, e então, a partir deste momento, sua pesquisa pode ser desenvolvida no âmbito da Fundação Hemominas.

Desejamos boa sorte e sucesso em seu estudo.

Atenciosamente,


Marina Lobato Martins

Secretária do Comitê de Ética em Pesquisa

Fundação Hemominas