

FERRITINA EM DOADORES DE SANGUE DE MARINGÁ, PARANÁ, BRASIL

FERRITIN LEVELS IN BLOOD DONORS FROM MARINGÁ, PARANÁ, BRAZIL

FRANCISMAR PRESTES LEAL^{1*}, MARISA ANTONIA DODORICO², WALTER LUIZ MORI FERREIRA³, ANA PAULA SEDORKO⁴, ERIKA MIYAZAWA⁴, JAQUELINE NEVES POTRATZ⁴, MARIO DOS ANJOS NETO FILHO⁵

1. Médico Hematologista; Professor Assistente (Hematologia) do Curso de Medicina da Faculdade Ingá (Uningá) de Maringá, Paraná, Brasil; **2.** Farmacêutica-Bioquímica; Supervisora Técnica do Serviço de Hemoterapia Dom Bosco (SHDB), Maringá, Paraná, Brasil; **3.** Médico; Diretor Geral do SHDB; **4.** Acadêmicas do Curso de Medicina da Uningá; **5.** Farmacêutico-Bioquímico; Docente da Disciplina de Farmacologia do Curso de Medicina da Uningá; Docente do Programa de Mestrado em Odontologia da Uningá; Diretor de Pós-Graduação da Faculdade Ingá (Uningá).

* Uningá, Rodovia PR-317, 6114, Parque Industrial, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87065-005. fp.leal@uol.com.br

Recebido em 15/02/2014. Aceito para publicação em 17/04/2014

RESUMO

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar os níveis séricos de ferritina de doadores de sangue em Maringá, Paraná, Brasil. Para isso, foram estudados aleatoriamente, no período de outubro a novembro de 2010, cem (100) doadores de sangue do Serviço de Hemoterapia Dom Bosco, sendo realizados nos mesmos os seguintes exames de sangue: ferritina, proteína C reativa (PCR) ultrassensível e hemograma completo. Encontramos sideropenia em 18% dos doadores (39,5% das mulheres; 4,8% dos homens) e constatamos que quanto maior o número de doações realizadas nos últimos doze meses, maior a frequência de doadores com sideropenia (14,1% nos doadores com uma doação versus 31,8% nos doadores com 2 ou mais doações em um ano). Em contrapartida, 12% dos doadores (16,1% dos homens; 5,3% das mulheres) apresentaram níveis de ferritina acima do normal, revelando que o excesso de ferro é mais uma razão para dosar ferritina em doadores de sangue. Como o nível sérico de ferritina pode se elevar na vigência de inflamação, a dosagem da PCR e/ou a realização do hemograma pode ajudar a estratificar melhor os grupos, contudo apenas um doador apresentou PCR elevada e nenhum doador teve alterações significativas no hemograma, o que não interferiu nos resultados. A alta frequência de doadores de sangue com deficiência ou excesso de ferro observada neste estudo, sugere a necessidade de uma triagem laboratorial mais precisa, uma vez que a determinação isolada da hemoglobina ou do hematocrito não é suficiente para detectar doadores com deficiência de ferro sem anemia ou com sobrecarga de ferro.

PALAVRAS-CHAVE: doadores de sangue, ferritina, deficiência de ferro, sobrecarga de ferro, proteína C reativa (PCR) ultrassensível, hemograma.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate serum ferritin levels of blood donors in Maringá, Paraná, Brazil. For this, were randomly studied, between October-November 2010, one hundred blood donors from the Dom Bosco Blood Bank, being conducted in these donors the following blood tests: serum ferritin, ultrasensitive C-reactive protein (C-RP) and complete blood count. Sideropenia was found in 18% of donors (39.5% of women, 4.8% of men), and the greater the number of donations made in the last twelve months, the higher the frequency of donors with sideropenia (14.1% in donors with one donation versus 31.8% in donors with 2 or more donations in a year). In contrast, 12% of donors (16.1% of men, 5.3% of women) had ferritin levels above normal, revealing that excess of iron is one more reason to dose ferritin in blood donors. As the serum ferritin level may rise in the presence of inflammation, C-RP quantification and/or the complete blood count may help to better stratify groups, however only one donor showed elevated C-RP and no donor had significant changes in the blood count, not interfering with the results. The high frequency of blood donors with iron deficiency or iron excess observed in this study suggests the need for a more accurate laboratory screening, since the isolated determination of hemoglobin or hematocrit levels are not sufficient to detect blood donors with iron deficiency without anemia or with iron overload.

KEYWORDS: blood donors, ferritins, iron deficiency, iron overload, C-Reactive Protein, blood cell count, complete blood count.

1. INTRODUÇÃO

O sangue sempre foi ligado ao conceito de vida, tendo um papel de destaque na história humana. O crescente uso do sangue como recurso terapêutico têm exigido um aumento progressivo no número de doadores, já que ainda não se encontrou um produto sintético capaz de

substituí-lo¹. No Brasil, como em outros países do mundo, a prática transfusional segue evoluindo, adaptando-se às características de cada local². A triagem clínica feita para a doação de sangue visa, entre outras coisas, a proteção do doador de possíveis agravos à sua saúde³. A depleção das reservas de ferro por doações repetidas é um destes perigos^{1,3,4}. Doadores de sangue têm estoques de ferro menores do que os não-doadores e geralmente esta carência se desenvolve de modo lento, com redução gradual das reservas até o surgimento de anemia⁵. A determinação da concentração da hemoglobina ou do hematocrito faz parte da seleção dos candidatos à doação de sangue, porém não exclui indivíduos não-anêmicos com baixos estoques de ferro¹. Gualandro *et al.* (1999)⁶ analisando 1.252 mulheres candidatas à doação de sangue, observaram que 19,8% das aceitas para doação tinham deficiência de ferro. Cançado *et al.* (2001)⁷, estudando 300 doadores de sangue, observaram carência de ferro em 31,7% das mulheres e em 5,5% dos homens, sendo que a frequência desta deficiência foi maior nos doadores do sexo feminino com duas ou mais doações e nos doadores do sexo masculino com três ou mais doações nos doze meses precedentes.

Em contrapartida, há doadores de sangue que apresentam sobrecarga de ferro em seu organismo. Esta sobrecarga pode ser primária ou secundária. Na primária estão incluídas as alterações em genes de proteínas relacionadas à homeostase orgânica do ferro. É o que se observa nos pacientes com hemocromatose hereditária (HH), os quais apresentam aumento inapropriado da absorção de ferro, na maioria das vezes associado à mutação no gene HFE. As frequências dos alelos HFE 282Y, 63D e 65C em um estudo brasileiro envolvendo 542 doadores de sangue foram de 2,1%, 13,6% e 0,6%, respectivamente⁸. O excesso de ferro secundário é visto em doenças que cursam com anemia hemolítica e/ou eritropoiese ineficaz e que requerem muitas transfusões de hemácias, como ocorre em pacientes com talassemia maior ou mielodisplasia⁹, que obviamente não devem doar sangue. A sobrecarga de ferro pode acometer vários órgãos e sistemas, mormente fígado, coração, glândulas e articulações, com grande impacto na qualidade e na quantidade de vida dos portadores^{8,9}.

A ferritina sérica é um bom marcador para estimar os estoques de ferro, com relativa estabilidade em repetidas avaliações em uma pessoa¹⁰. Uma revisão da literatura sobre o assunto sugeriu como normal uma concentração sérica de ferritina de 15µg/L a 200µg/L para mulheres em idade fértil e de 15µg/L a 300µg/L para homens e mulheres na pós-menopausa¹¹. Assim, níveis séricos de ferritina inferiores a 15µg/L indicam baixos estoques de ferro, mas níveis menores que 30µg/L fornecem um melhor valor preditivo positivo (92-98%) para sideropenia¹². Alguns autores sugerem que somente valores de ferritina superiores a 60µg/L deveriam ser considerados indicati-

vos de estoque normal em indivíduos com inflamação associada¹³. A realização de exame que avalia processo inflamatório, como a proteína C reativa (PCR), pode ser útil neste sentido^{12,13}. História clínica detalhada, exame físico adequado e a dosagem de PCR auxiliam na detecção de um processo inflamatório subjacente. Portanto, a associação entre PCR normal, anemia microcítica e hipocrômica e ferritina < 30µg/L, praticamente confirma o diagnóstico de anemia ferropênica¹⁴. Em oposição, a sobrecarga de ferro é laboratorialmente definida como concentrações séricas de ferritina > 200µg/L em mulheres e > 300µg/L em homens⁸. Porém, a dosagem da ferritina é relativamente cara e demorada. Quando o ferro torna-se escasso, o zinco, e não o ferro, é incorporado à protoporfirina IX no último passo da síntese do *heme*, causando acúmulo de zinco-protoporfirina (ZPP) nos eritrócitos¹⁵. A dosagem da ZPP é simples, barata, usa pequena quantidade de sangue e pode ser feita usando-se um hematofluorômetro (talvez o único inconveniente). O valor normal no adulto é < 80µmol/mol Hb, sendo um pouco mais alto nas mulheres^{11,15}. Em doadores de sangue, o aumento da ZPP geralmente reflete baixos estoques corporais de ferro, podendo ser um exame de triagem pré-doença bastante interessante¹⁵.

Os fatos aqui expostos nos motivaram a realizar o presente estudo prospectivo com os seguintes objetivos: 1) Avaliar o nível da ferritina sérica em doadores de sangue em Maringá e a frequência de sideropenia ou excesso de ferro nos mesmos; 2) Tentar correlacionar o nível de ferritina com o número de doações de sangue nos últimos doze meses; 3) Avaliar o perfil inflamatório nestes mesmos doadores através da dosagem sérica da proteína C reativa (PCR) ultrassensível; 4) Avaliar o hemograma destes doadores; 5) Propor condutas preventivas e/ou terapêuticas conforme os resultados.

2. MATERIAL E MÉTODOS

No período de 28 de outubro de 2010 a 16 de novembro de 2010, estudamos aleatoriamente 100 (cem) doadores de sangue que compareceram ao Serviço de Hemoterapia Dom Bosco (SHDB) de Maringá, Paraná, Brasil. O protocolo do estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética das Faculdades Ingá (Uningá). Os critérios de seleção aplicados aos candidatos à doação de sangue basearam-se nas "Normas técnicas para a coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados" do Ministério de Saúde do Brasil (MSB)¹⁶. Os candidatos aceitos para doação de sangue e que concordaram participar deste estudo, preencheram, antes da doação e da coleta das amostras de sangue, um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e um questionário adicional, que incluía questões relacionadas ao número de doações de sangue nos últimos 12 meses, problemas de saúde, medicações em uso, inclusive anticoncepção-

nais, características da menstruação e história gestacional. Baseada em avaliação subjetiva do entrevistador, que considerou cor da pele, tipo do cabelo, formato dos olhos, formato do nariz e espessura dos lábios, a classificação étnica foi feita como “caucasóide” ou “não-caucasóide”. Mulatos, negros e amarelos foram classificados como “não-caucasóides”. Adaptando a Lei de Diretrizes e Bases adotada pelo Ministério da Educação do Brasil (Lei nº 9394, de 20/12/1996), os doadores de sangue foram estratificados da seguinte forma quanto ao grau de ensino: analfabeto, fundamental, médio ou superior. O tipo de doação de sangue foi classificado segundo os critérios adotados pelo MSB e pela Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (atual ABHH)¹⁷, a partir de 1999, descritos a seguir: 1) Espontânea: doação de uma unidade de sangue ou de um de seus componentes, sem qualquer forma de benefício para o doador; 2) De reposição: doação realizada através de recrutamento do doador com a finalidade de repor uma unidade de sangue ou de componente usado por um determinado paciente. Não foram incluídas no estudo doações autólogas, personalizadas ou dirigidas e a doação por aférese. O tipo de doador de sangue foi classificado de acordo com a seguinte conceituação: A) De primeira vez: indivíduo que estava doando pela primeira vez; B) De repetição: é o que doou sangue pelo menos uma vez nos últimos doze meses; C) Esporádico: indivíduo que já doou sangue, porém com intervalos maiores que doze meses e aleatórios. O número total de doações e a sua frequência nos últimos doze meses foram baseados nas informações fornecidas pelo doador e na análise do sistema informatizado de dados do SHDB. Além das amostras de sangue necessárias para realizar os testes laboratoriais obrigatórios no doador de sangue, foi colhida mais uma amostra de sangue distribuída da seguinte forma: 5mL em tubo com anticoagulante EDTA e 10mL em tubo sem anticoagulante, para a realização dos seguintes exames: ferritina (soro; quimioluminescência), proteína C reativa (PCR) ultrassensível (soro; quimioluminescência) e hemograma completo (sangue total/EDTA; método automatizado, Pentra 60, Horiba/ABX, e confirmado por leitura microscópica). A coleta das amostras foi realizada ao final da doação, através da punção, com agulha bipolar e tubo a vácuo, do tubo de plástico que leva à bolsa. As amostras foram submetidas à centrifugação de 3.500 rotações por minuto, durante 15 minutos, para separação do soro logo após a coleta. Os parâmetros estabelecidos para avaliação da ferritina sérica tiveram como base os valores sugeridos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), modificados por Cook (1982)¹⁸ e adaptados para este estudo: ausência de ferro: < 12µg/L; depleção de ferro: 12-30µg/L e PCR normal ou 12-60µg/L e PCR elevada; normal: > 30µg/L e PCR normal ou > 60µg/L e PCR elevada; e sobrecarga de ferro: > 200µg/L em mulheres e >

300µg/L em homens. Foi considerada significativa para a presença de inflamação subjacente uma PCR > 11mg/L. O critério usado para caracterizar anemia foi o de Simon et al.¹⁹: concentração sérica de hemoglobina (Hb) < 12g/dL para o sexo feminino e < 13g/dL para sexo masculino. Consideramos policitemia rubra valores de hematócrito > 52% (ou Hb > 17,5g/dL) para mulheres e > 54% (ou Hb > 18g/dL) para homens.

3. RESULTADOS

Dos 100 (cem) doadores de sangue que participaram deste estudo, 62 eram homens e 38 eram mulheres. A concentração de hemoglobina destes doadores variou de 12,2g/dL a 17,7g/dL (média de 14,8g/dL) e o hematócrito de 35,4% a 51,5% (média de 42,9%). Nenhum doador apresentou valores de hemoglobina ou de hematócrito compatíveis com anemia ou com policitemia rubra. A proteína C reativa (PCR) ultrassensível média foi de 2,1mg/L, sendo que apenas um doador (sexo masculino) apresentou PCR elevada (28,8mg/L; normal até 11mg/L), mantendo ferritina (271,9µg/L) e hemograma normais, o que não influenciou nos resultados. A ferritina sérica dos doadores variou de 7,9µg/L a 2.241,4µg/L (média de 161,8µg/L). As características quanto à idade, grupo étnico, grau de instrução e a distribuição em relação ao gênero dos doadores de sangue podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1. Idade, etnia e grau de instrução em relação ao gênero

Gênero	Idade (anos)			Etnia		Instrução		
	18-25	26-40	41-65	C	N-C	A	F	M
Masculino	12	31	19	40	22	0	15	28
Feminino	13	15	10	27	11	0	10	19

C: Caucasóide; N-C: Não-Caucasóide; A: Analfabeto; F: Fundamental; M: Médio; S: Superior

A distribuição segundo o tipo de doação e o tipo de doador pode ser observada na Tabela 2.

Tabela 2. Tipo de doação e o tipo de doador em relação ao gênero

Gênero	Tipo de Doador		Tipo de Doação			
	Espontâneo	Reposição	I ^{**}	I ^{**}	2 ^{**}	3 ^{**}
Masculino	41	21	28	18	5	11
Feminino	32	6	20	12	6	0

*Primeira ou Esporádica; **Nº de doações nos últimos doze meses

A frequência de doadores com deficiência de ferro foi de 18%, incluindo neste conceito a ausência de ferro (dois doadores com ferritina sérica < 12µg/L) e a depleção de ferro (16 doadores com ferritina de 12-30µg/L e PCR normal). Nenhum doador se encaixou no conceito de ferritina sérica de 12-60µg/L e PCR elevada, também considerado depleção de ferro. Entre os doadores de primeira vez ou esporádicos, 7% apresentaram deficiên-

cia de ferro, enquanto que nos doadores de repetição esta carência atingiu 11% (Tabela 3).

Tabela 3. Sideropenia quanto ao tipo de doação em relação ao gênero

Gênero	Tipo de Doação						S* Geral - %	
	Primeira vez/ Esporádica			De repetição (≥ 1 doação/ano)				
	S*	Total	%	S*	Total	%		
Masculino	0	28	0	3	34	8,8	4,8 (3/62)	
Feminino	7	20	35	8	18	44,4	39,5 (15/38)	
Total	7	48	14,6	11	52	21,2	18 (18/100)	

S: Sideropenia; *Ferritina sérica ($\mu\text{g}/\text{L}$) < 12; ou 12-30 e PCR normal; ou 12-60 e PCR alta

Verificamos que quanto maior o número de doações realizadas nos últimos doze meses, maior é a frequência de doadores com deficiência de ferro (14,1% nos doadores com uma doação *versus* 31,8% nos doadores com 2 ou mais doações de sangue em um ano). Nos doadores do sexo masculino (62 no total), a ferritina sérica média foi de 221,5 $\mu\text{g}/\text{L}$ no geral, 253,8 $\mu\text{g}/\text{L}$ nos primodoadores (14 no total), 177,3 $\mu\text{g}/\text{L}$ nos que haviam doado apenas uma vez nos últimos doze meses (18 no total, excluindo um doador com ferritina de 2.241,4 $\mu\text{g}/\text{L}$), 46,7 $\mu\text{g}/\text{L}$ nos que haviam doado duas vezes no mesmo período (total de 5) e 101,5 $\mu\text{g}/\text{L}$ nos (11) que doaram sangue três vezes no último ano. A ferritinemia dos doadores esporádicos (média de 280,5 $\mu\text{g}/\text{L}$) foi muito semelhante a dos doadores de primeira vez, não havendo nestes dois grupos, assim como no grupo de doadores de repetição com apenas uma doação nos últimos 12 meses, nenhum doador com deficiência de ferro, observada apenas nos demais grupos (em dois doadores de repetição com duas doações e em um com três doações nos últimos 12 meses).

Tabela 4. Ferritina Sérica nos Doadores do Sexo Masculino*

Ferritina Sérica ($\mu\text{g}/\text{L}$)	Número Absoluto	Relativo/ Homens	Relativo/ Total
< 12	0	0	0
12-30 (PCR nor- mal**)	3	4,8%	3%
12-60 (PCR alta**)	0	0	0
> 30 (PCR normal)	48	77,4%	48%
> 60 (PCR alta)	1	1,6%	1%
> 300	10	16,1%	10%

*Total de 62 Homens; **PCR normal até 11mg/L e alta > 11mg/L

Outros detalhes acerca da ferritina sérica dos doadores homens podem ser vistos nas Tabelas 4 e 5.

Nas doadoras (mulheres), provavelmente por suas características biológicas, a deficiência de ferro foi mais aparente (39,5% das doadoras) do que nos homens (4,8%). Das 11 doadoras de primeira vez, com ferritina média de 59,7 $\mu\text{g}/\text{L}$, seis já apresentavam ferropenia, duas das quais referiram perdas menstruais excessivas. Das nove doadoras esporádicas (ferritina média de 101,1 $\mu\text{g}/\text{L}$), apenas uma tinha ferrocarência, e que também referia menstruação excessiva, com coágulos. Já nas doadoras de repetição, quanto maior o número de doações, maior a probabilidade de ter ferropenia, presente em 15,4% (2/13), 50% (5/10) e 50% (2/4) das doadoras com uma, duas e três doações de sangue nos últimos doze meses, respectivamente. Menstruação com coágulos foi relatada por 13 doadoras de sangue, sendo que seis delas apresentaram deficiência de ferro, o que provavelmente foi um agravante nestes casos. Outras informações acerca da ferritina sérica das doadoras de sangue podem ser vistas nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 5. Sideropenia* em Doadores Homens/Doações de Sangue (Últimos 12 meses)

Doações/Ano	Número Absoluto	Relativo/ Homens**	Relativo/ Total
Primeira/ Esporádica	0	0	0
Uma	0	0	0
Duas	2	3,2%	2%
Três	1	1,6%	1%
Quatro	0	0	0

*Ferritina sérica ($\mu\text{g}/\text{L}$) < 12; ou 12-30 e PCR normal; ou 12-60 e PCR alta; **62 doadores

Em relação à sobrecarga de ferro, dez doadores do sexo masculino apresentaram ferritina sérica > 300 $\mu\text{g}/\text{L}$ (328,7 $\mu\text{g}/\text{L}$ a 2.241,4 $\mu\text{g}/\text{L}$; ferritina média de 695,7 $\mu\text{g}/\text{L}$), representando 16,1% (10/62) dos doadores deste gênero e 10% do total. Apenas duas doadoras do sexo feminino apresentaram ferritina sérica > 200 $\mu\text{g}/\text{L}$ (218,5 $\mu\text{g}/\text{L}$ e 224,4 $\mu\text{g}/\text{L}$), o que corresponde a 5,3% (2/38) das doadoras e 2% do total.

Tabela 6. Ferritina Sérica nos Doadores do Sexo Feminino*

Ferritina Sérica ($\mu\text{g}/\text{L}$)	Número Absoluto	Relativo/ Mulheres	Relativo/ Total
< 12	2	5,3 %	2 %
12-30 (PCR normal)**	13	34,2 %	13 %
12-60 (PCR alta**)	0	0	0
> 30 (PCR normal)	21	55,3 %	21 %
> 60 (PCR alta)	0	0	0
> 200	2	5,3 %	2 %

*Total de 38 Mulheres; **PCR normal até 11mg/L e alta > 11mg/L

Tabela 7. Sideropenia* em Doadores Mulheres/Doações de Sangue (Últimos 12 meses)

Doações /Ano	Número Absoluto	Relativo/Mulheres**	Relativo/Total
Primeira/Esporádica	7	18,4%	7%
Uma	4	10,5%	4%
Duas	4	10,5%	4%
Três	0	0	0

*Ferritina sérica ($\mu\text{g/L}$) < 12; ou 12-30 e PCR normal; ou 12-60 e PCR alta; **38 doadoras

Quanto maior o número de doações de sangue por ano, menor a chance de encontrarmos um doador com excesso de ferro. Nos homens, uma ferritina $> 300\mu\text{g/L}$ foi encontrada em 28,6% dos doadores de primeira vez (4/14), 21,4% dos doadores esporádicos (3/14), 16,6% dos doadores de repetição com apenas uma doação nos últimos 12 meses (3/18), nenhuma vez nos que doaram duas vezes no último ano e apenas uma vez nos que doaram três vezes no mesmo período. Nos doadores mulheres, ferritina $> 200\mu\text{g/L}$ foi encontrada apenas naqueles que doaram no máximo uma vez nos últimos doze meses. A Tabela 8 mostra a frequência de sobrecarga de ferro de acordo com a idade e o gênero dos doadores.

Tabela 8. Sobreexposição de ferro quanto à idade em relação ao gênero

Idade (anos)	18-25	26-40	41-65	Total	%
Masculino	2	3	5	10/62	16,1
Feminino	0	2	0	2/38	5,3
Total	2	5	5	12/100	12

*Ferritina sérica $> 200\mu\text{g/L}$ em mulheres e $> 300\mu\text{g/L}$ em homens

4. DISCUSSÃO

A deficiência de ferro continua sendo um importante problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento. No Brasil, segundo dados da OMS e de publicações nacionais, estima-se que esta deficiência afete 20% da população feminina e 5% da população masculina, porcentagens que tendem a ser mais altas no Norte e no Nordeste do País²⁰. Uma revisão de estudos regionais brasileiros estimou uma taxa de 20% de anemia entre os nossos adolescentes²¹. Após os 50 anos de vida, a prevalência de anemia aumenta à medida que a idade avança e excede 20% naqueles com 85 anos ou mais, estando presente em 48-63% dos idosos institucionalizados. Cerca de um terço dos idosos com anemia têm deficiência de ferro, folatos e/ou vitamina B12²². Estes dados ganharam importância ainda maior após a publicação pelo MSB, no Diário Oficial da União de 14 de junho de 2011, da Portaria 1.353, que ampliou as faixas etárias para doação de sangue, atingindo jovens de 16 e 17 anos (mediante autorização dos responsáveis) e idosos com até 68 anos²³.

O efeito da doação de sangue sobre o ferro corporal

tem sido estudado há décadas. Cada unidade de sangue retirada ($450\text{mL} \pm 25\text{mL}$) contém 200-250mg de ferro, que corresponde a cerca de 6% do total de ferro de depósito para o sexo masculino e 9% para o sexo feminino, representando um aumento adicional da necessidade diária de ferro de 0,5-1mg para uma doação anual, 2,3mg para duas doações por ano, 3mg para três e 3,7mg para quatro doações ao ano. Assim, naqueles que doam sangue sistematicamente a cada três ou quatro meses, os estoques de ferro estarão sempre sob pressão²⁴. A chance de desenvolver deficiência de ferro depende de vários fatores, que são responsáveis pelas diferenças observadas nos doadores de sangue, como sexo, idade, prevalência da ferrocarrência na população estudada, quantidade e biodisponibilidade do ferro da dieta, capacidade gastrointestinal de absorver ferro, perdas sanguíneas, número, frequência e intervalo entre doações sanguíneas e suplementação de ferro²⁵.

Investigadores brasileiros, dosando a ferritina sérica de doadores de sangue, têm encontrado diferentes índices de depleção de ferro no País. Em um estudo realizado no Hemocentro do Amazonas³ foi encontrada depleção do depósito de ferro, definida por níveis de ferritina $< 20\text{mg/dL}$ ($\mu\text{g/L}$), em 7,4% dos primodoadores e em 48,6% dos doadores de repetição. Em oposição, apenas 11% dos doadores do Hemocentro da Santa Casa de São Paulo apresentaram deficiência de ferro, também mais frequente em doadores de repetição, mormente mulheres²⁶. A frequência de doadores de sangue com deficiência de ferro encontrada em nosso estudo foi de 18%. Verificamos que entre 48 doadores de primeira vez ou esporádicos, 14,6% (sete) apresentavam deficiência de ferro, enquanto que essa frequência nos doadores de repetição foi de 21,2% (11/52 doadores). Verificamos também que quanto maior o número de doações realizadas nos últimos doze meses, maior é a frequência de doadores com deficiência de ferro (14,1% nos doadores com uma doação por ano versus 31,8% nos doadores com 2 ou mais doações por ano). Esses achados estão de acordo com os observados na literatura: quanto maior o número de doações por ano, maior a redução das reservas de ferro e maior a proporção de doadores com deficiência de ferro^{1,3-7,24-27}. Esses resultados evidenciam que a doação repetida de sangue reduz os estoques de ferro do organismo e têm relação direta com a deficiência de ferro, especialmente nas mulheres²⁷.

Em contrapartida, há doadores de sangue que apresentam sobreexposição de ferro em seu organismo, definida como concentrações de ferritina sérica $> 200\mu\text{g/L}$ em mulheres e $> 300\mu\text{g/L}$ em homens, na maioria das vezes associada à mutação no gene HFE⁸. O excesso de ferro secundário pode ser visto em pacientes com anemia hemolítica e/ou eritropoiese ineficaz e politransfundidos¹¹. Diversas desordens associadas à sobreexposição de ferro estão relacionadas na Tabela 9.

Tabela 9. Desordens relacionadas à sobrecarga de ferro

Desordens Hereditárias	Mutação	Causa da Sobrecarga de Ferro	Herança
Hemocromatose Tipo 1 (Adulto)	6p21.3	Mutações do gene HFE	Autossômica Recessiva
Hemocromatose Tipo 2A (Juvenil)	1q21	Desconhecida	Autossômica Recessiva
Hemocromatose Tipo 2B(Juvenil)	19q13	Mutações do gene Hepcidina (Peptídeo Antimicrobiano)	Autossômica Recessiva
Hemocromatose Tipo 3	7q22	Inativação do Receptor 2 da Transferrina	Autossômica Recessiva
Hemocromatose Tipo 4	2q32	Mutações do gene da Ferroportina	Autossômica Dominante
Hemocromatose Tipo 5 (Sobrecarga Japonesa)	11q12-q13	Mutação do gene <i>H-Ferritina</i>	Autossômica Dominante
Porfiria Cutânea Tarda	1p34	Heterogênea	Autossômica Dominante; Esporádica
Sobrecarga de Ferro Africana	Desconhecida	Desconhecida	Autossômica Dominante
Sobrecarga de Ferro Neonatal	Desconhecida	Transferência de ferro intra-útero; Mutação da DMT1	Heterogênea
Atransferrinemia	3q21	Mutações do gene da Transferrina + Transfusões	Autossômica Recessiva
Aceruloplasminemia	3q23-q24	Mutações do gene da Ceruloplasmina	Autossômica Recessiva
Síndrome Hiperferritinemia/Catarata Hereditária	19q13.1-q13.3.3	Mutações do gene <i>L-Ferritina</i>	Autossômica Dominante
Ataxia de Friedreich	9p23-p11, 9q13	Mutações do gene <i>Frataxina</i>	Autossômica Recessiva
Beta-talassemia (major)	11p15.5	Mutações do gene <i>B-globina</i> + Hemólise + Transfusões	Autossômica Recessiva
Anemia Falciforme e outras Anemias Hemolíticas Hereditárias	Diversas	Mutações diversas + Hemólise + Transfusões	Heterogênea
Anemia Sideroblástica Hereditária Ligada ao X	Xp11.21	Mutações do gene <i>d-ALASintase</i>	Ligada ao X
Deficiência de	1q21	Mutações do gene da	Autossômica

Piruvatoquinase		Piruvatoquinase	Recessiva
Deficiência de G6PD	Xq28	Mutações do gene da G6PD	Ligada ao X
Anemia Diseritropoética Congênita Tipo I	15q15.1-q15.3	Eritropoese Ineficaz	Autossômica Recessiva
Anemia Diseritropoética Congênita Tipo II	20q11.2	Eritropoese Ineficaz	Autossômica Recessiva
Anemia Diseritropoética Congênita Tipo III	15q21	Eritropoese Ineficaz	Autossômica Dominante
Neurodegeneração Associada à Pantotenoquinase 2	20p13-p12.3	Mutações do gene <i>Pantotenoquinase 2</i>	Autossômica Recessiva
Desordens Adquiridas		Causa da Sobre-carga de Ferro	Herança
Transfusional		Transfusão de Hemácias	Não se aplica
Medicamentosa		Excesso Iatrogênico de Ferro	Não se aplica
Mielodisplasia (ARSA)		Hiperabsorção de Ferro	Não se aplica
Shunt Portocaval		Hiperabsorção de Ferro	Não se aplica
Hepatopatia Crônica		Multifatorial	Não se aplica
Hiperferritinemia Dismetabólica		Multifatorial	Não se aplica?

Fonte: Adaptado de Wintrobe's Clinical Hematology, 11th Edition²⁸

A Tabela 10 mostra a frequência das mutações do gene HFE em alguns estudos no Brasil.

O corpo humano não é capaz de aumentar fisiologicamente a excreção de ferro, mesmo em condições de sobrecarga deste metal. Assim, o aumento progressivo do aporte de ferro leva à sobrecarga patológica do mesmo. Isto fez com que o nosso organismo desenvolvesse maneiras de manter o ferro ligado a proteínas de transporte ou sob a forma de ferritina ou hemossiderina, com o intuito de limitar a participação do ferro em reações oxidativas lesivas ao organismo, além de estocá-lo²⁹. O fígado é o principal local de armazenamento do excesso de absorção de ferro, enquanto que o acúmulo de ferro no sistema mononuclear fagocitário decorre do aumento da atividade macrofágica com retenção de hemácias autólogas, na hemólise crônica, ou heterólogas, nos casos de transfusão de hemácias. Na falta de tratamento adequado, o ferro em excesso se deposita lentamente em várias células, tecidos e órgãos, principalmente no fígado, baço, miocárdio, glândulas diversas e medula óssea, podendo ocasionar lesão celular e tecidual, fibrose e insuficiência funcional³⁰.

Tabela 10. Frequência alélica (%) - mutações do gene HFE no Brasil

Estudo,	Pacientes	Cor da	Mutação	Mutação	Mutação
---------	-----------	--------	---------	---------	---------

Ano, Local	(N)	Pele	C282Y	H63D	S65C
Agostinho <i>et al.</i> , 1999, Campinas (*)	227	B P M	(1,4) (1,1) (1,1)	(16,3) (7,5) (1,1)	NR
Calado <i>et al.</i> , 2000, Ribeirão Preto	320	B+P+M	(2,2)	(14,3)	NR
Pereira <i>et al.</i> , 2001, São Paulo	395	B P M	(3,7) (0,5) (0,7)	(20,3) (6,4) (13,0)	
Oliveira <i>et al.</i> , 2003, São Paulo	148	B P	(1,4) (0,0)	(8,6) (2,4)	(0,6) (0,3)
Terada <i>et al.</i> , 2009, São Paulo	542	NR	(2,1)	(13,6)	(0,6)

(*) único trabalho que estudou um grupo indígena e não encontrou nenhum indivíduo com mutação C282Y ou H63D do gene HFE; B= branco, P= preto, M= mulato, NR= não realizado. Fonte: Cançado & Chiattone, 2010¹⁴

Em nosso trabalho, 12% dos doadores (16,1% dos homens; 5,3% das mulheres) apresentaram níveis de ferritina acima do normal, revelando que o excesso de ferro é mais uma razão para dosar a ferritina sérica em doadores de sangue, auxiliando na identificação, às vezes precoce, de pessoas com sobrecarga de ferro. Indivíduos com hemocromatose hereditária (HH) confirmada apresentam menor sobrevida se comparados com indivíduos sem a doença e da mesma faixa etária e gênero. Porém, o diagnóstico precoce da HH e a pronta instituição do tratamento, antes do desenvolvimento de dano orgânico irreversível, tornam normal a sobrevida deste grupo³¹. Logo, é importante que haja mais divulgação desta doença bastante comum, mas pouco conhecida pela população em geral e até mesmo pela classe médica. Os órgãos de saúde de cada nação deveriam planejar estratégias de divulgação e de orientação da população, já que a triagem genética populacional da HH ainda não é uma realidade factível em quase todo o mundo. O uso transfusional do sangue retirado de pacientes com HH deveria ser revisto pelo Ministério da Saúde deste e de outros países, já que, na ausência de outros impedimentos, não há contraindicação médica para o uso deste sangue. Uma unidade de hemácias de pacientes com HH contém os mesmos 200mg a 250mg de ferro que as demais unidades de doadores comuns. A sobrevida de ferro é orgânica, sendo o excesso de ferro no sangue retirado apenas um mito (CDC). Em 1999, o FDA (*Food and Drug Administration*) dos EUA anunciou que o sangue de pacientes com HH e sobrevida de ferro é seguro para uso transfusional, desde que preenchidos os seguintes critérios: o banco de sangue não pode cobrar a sangria, seguindo todas as demais recomendações determinadas para o doador habitual, informando o FDA do procedimento. O uso do sangue de sangrias terapêuticas para transfusão, na ausência de outras contraindicações, reduziria a burocracia associada às sangrias terapêuticas e aumentaria a disponibilidade de sangue para

uso transfusional.

A dosagem da PCR pode ajudar a estratificar melhor os grupos, visto que a ferritina pode se elevar na vigência de inflamação, falseando a interpretação dos resultados, mas apenas um doador apresentou PCR elevada neste estudo, o que não interferiu na avaliação. O hemograma dos nossos doadores também não mostrou qualquer alteração significativa.

5. CONCLUSÃO

Foi encontrada sideropenia em 18% dos doadores (39,5% das mulheres; 4,8% dos homens). Constatamos que quanto maior o número de doações realizadas nos últimos doze meses, maior é a frequência de deficiência de ferro (14,1% nos doadores com uma doação *versus* 31,8% nos doadores com 2 ou mais doações em um ano).

Em contrapartida, 12% dos doadores (16,1% dos homens; 5,3% das mulheres) apresentaram níveis de ferritina acima do normal, revelando que o excesso de ferro é mais uma razão para dosar ferritina em doadores de sangue.

A dosagem da PCR pode ajudar a estratificar melhor os grupos, visto que a ferritina pode se elevar na vigência de inflamação, mas apenas um doador apresentou PCR elevada neste estudo, o que não interferiu nos resultados.

O hemograma dos doadores de sangue deste estudo não mostrou anormalidades significativas, nem mesmo anemia ou policitemia rubra.

Baseados nestes resultados, concluímos que há necessidade de se instituir uma triagem laboratorial mais acurada, uma vez que a determinação isolada da hemoglobina ou do hematócrito (rotina atual) não é suficiente para detectar doadores de sangue com deficiência de ferro sem anemia ou doadores com sobrecarga de ferro.

Uma vez identificado o doador de sangue com maior risco de desenvolver deficiência de ferro (mulher com menorrágia ou doador muito frequente, por exemplo), cabe ao serviço de hemoterapia estabelecer um programa de proteção ao mesmo, estabelecendo intervalos de doação individualizados e/ou instituindo suplementação de ferro de maneira criteriosa e adequada à situação específica de cada doador de sangue.

Doadores com suspeita de sobrevida de ferro (história familiar ou quadro clínico sugestivo) devem ser encaminhados para avaliação médica, de preferência especializada (hematologista ou hepatologista), para serem mensurados em jejum os níveis séricos de ferritina e da saturação da transferrina. A pesquisa de mutações do gene HFE e a solicitação de outros exames relacionados, assim como os anteriores, ficarão a critério do médico assistente em questão. O uso do sangue de sangrias terapêuticas (terapia usual para este grupo) para transfusão,

na ausência de outras contraindicações, reduziria a burocracia associada às sangrias terapêuticas e aumentaria a disponibilidade de sangue para uso transfusional.

O uso de exames que analisem as reservas de ferro dos doadores de sangue, como a dosagem da ferritina sérica ou da ZPP, pelo menos em doadores com mais de duas ou três doações anuais ou outros fatores de risco para ferropenia, é muito importante. Tal medida tornaria a doação de sangue mais segura para os doadores e, possivelmente, de melhor qualidade para os receptores de sangue.

Financiamento:

Trabalho financiado pela Uningá e realizado no Serviço de Hemoterapia Dom Bosco e no Laboratório de Análises Clínicas da Uningá, todos em Maringá, Paraná, Brasil.

REFERÊNCIAS

- [1] Cançado RD, et al. Avaliação laboratorial da deficiência de ferro em doadoras de sangue. Rev Bras Hematol Hemoter 2007; 29(2):153-9.
- [2] Junqueira PC, Rosenblit J, Nelson Hamerschlak N. História da Hemoterapia no Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter 2005; 27(3):201-7.
- [3] Passos LNM, et al. Sideropenia sem anemia em doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas - Hemoam. Rev Bras Hematol Hemoter 2005; 27(1):48-52.
- [4] Birgegård G, Hogman C, Killander A. Serum Ferritin levels in male blood donors: relation to number of phlebotomies and iron supplementation. Vox Sang 1978; 34:65-70.
- [5] Simon TL. Iron, iron everywhere but not enough to donate. Transf 2002; 42:664-5.
- [6] Gualandro SFM, Cliquet MG, Silveira PAA, Guimarães MM, Yokomizo IK, Barrios C, et al. Deficiência de ferro em doadoras de sangue da Fundação Pró-sangue/Hemocentro de São Paulo. Ser Monogr Esc Bras Hematol 1999; 6(supl):8. [Resumo].
- [7] Cançado RD, Chiattone CS, Alonso FF. Iron deficiency in blood donors. Rev Paul Med 2001; 119(4):132-4.
- [8] Santos PCJL, et al. HFE gene mutations and iron status of Brazilian blood donors. Braz J Med Biol Res 2010; 43(1):107-14.
- [9] Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2001: 47-61.
- [10] Forman DT, Parker SL. The measure and interpretation of serum ferritin. Ann Clin Lab Sci 1980; 10:345-50.
- [11] Grotto HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. Rev Bras Hematol Hemoter 2010; 32(Supl.2):22-28.
- [12] Figueiredo MS. Impacto da inflamação na regulação do ferro e deficiência funcional de ferro. Rev Bras Hematol Hemoter 2010; 32(Supl.2):18-21.
- [13] Erslev AJ. Anemia of chronic disease. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology. 6th ed. New York. McGraw Hill; 2001: 481-7.
- [14] Cançado RD, Chiattone CS. Anemia ferropênica no adulto - causas, diagnóstico e tratamento. Rev Bras Hematol Hemoter 2010; 32(3):240-6.
- [15] Harthoorn-Lasthuizen et al. Zinc protoporphyrin as screening test in female blood donors. Clinical Chemistry 1998; 44(4):800-4.
- [16] Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro - RDC nº 153, de 14 de junho de 2004. Regulamenta o artigo 4º da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 24 de junho. 2004.
- [17] Motta KM, Cardoso MAR, Neumann LJJG. Programa nacional de doação voluntária de sangue. Ser Monogr Esc Bras Hematol 1999; 6(supl):150. [Resumo]
- [18] Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. Semin Hematol 1982; 19:6-11.
- [19] Simon TL, Garry PJ, Hooper EM. Iron stores in blood donors. JAMA 1981; 245:2038-43.
- [20] Guerra CCC. Quinze anos de estudos da carência de ferro. Bol Soc Hematol Hemoter 1998; 20:3-9.
- [21] Garanito MP et al. Deficiência de ferro na adolescência. Rev Bras Hematol Hemoter 2010; 32(Supl.2):45-8.
- [22] Gualandro SFM et al. Deficiência de ferro no idoso. Rev Bras Hematol Hemoter 2010; 32(Supl.2):57-61.
- [23] Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro - Portaria MS nº 1353, de 13/06/2011, DOU 1 de 14/06/2011, Aprova Regulamento Técnico de procedimentos Hemoterápicos.
- [24] Agha F, Khan R. Ferritin levels in professional blood donors. JAMA 1989; 39:124-6.
- [25] Osler M, Milman N, Heitmann BL. Dietary and non-dietary factors associated with iron status in a cohort of Danish adults followed for six years. Eur J Clin Nutr 1998; 52:459-63.
- [26] Cançado RD, Chiattone CS, Alonso FF. Iron deficiency in blood donors. Rev Paul Med 2001; 119(4):132-4.
- [27] Lamas MC, Pérez-Lanzac JCL, Arroyo IP. Determinación de ferritina sérica: Consideraciones para evitar ferropenia inducida em doantes de sangre. Sangre 1994; 39:9-14.
- [28] Edwards CQ (2004). Hemochromatosis. In JP Greer et al., eds., Wintrobe's Clinical Hematology, 11th ed., vol. 1, pp.1035-55. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- [29] Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999; 341:1986-95.
- [30] Brittenham GM, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. N Engl J Med 1994; 331:567-73.
- [31] Cançado RD, Chiattone CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. Rev Bras Hematol Hemoter 2010; 32(6):469-75.

