

**Universidade da Beira Interior**

Faculdade de Ciências da Saúde



**UBI**  
Covilhã  
Portugal

**Tratamento da anemia ferropénica: estado da arte e  
prática clínica na Beira Interior**

Mariana Filipa Matos Martins

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Junho de 2010

**Universidade da Beira Interior**

Faculdade de Ciências da Saúde



**UBI**  
Covilhã  
Portugal

**Tratamento da anemia ferropénica: estado da arte e  
prática clínica na Beira Interior**

Mariana Filipa Matos Martins

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Orientadora: Prof. Doutora Ana Macedo

Junho de 2010

*“Somos o que fazemos, mas principalmente somos o que  
fazemos para mudar o que somos”*

*Eduardo Galeano*

## Agradecimentos

Um especial obrigada:

- À Prof. Doutora Ana Macedo por todo o entusiasmo, horas dispendidas durante o dia ou a noite e por todos os pormenores que me ensinou a valorizar;
- Aos meus amigos Vânia, Diana e João que partilharam comigo esta caminhada e contribuíram com um pouco dos seus conhecimentos;
- Às minhas amigas Joana e Runa que me distraíram nos momentos certos;
- Ao meu irmão que me manteve sempre ligada à razão;
- Aos meus pais que mesmo não sabendo de que trata a dissertação criaram as condições necessárias à sua realização.

# Índice

|  |            |
|--|------------|
| <b>Agradecimentos</b> .....  | <b>IV</b>  |
| <b>Índice</b> .....  | <b>V</b>   |
| <b>Índice de Ilustrações</b> .....   | <b>VII</b> |
| <b>Lista de Abreviaturas</b> .....   | <b>IX</b>  |
| <b>Resumo</b> .....  | <b>1</b>   |
| <b>Abstract</b> .....  | <b>3</b>   |
| <b>I. Introdução</b> .....   | <b>5</b>   |
| <b>A. Metabolismo ferro</b> .....  | <b>6</b>   |
| 1. Introdução.....   | 6          |
| 2. Mecanismos moleculares no metabolismo do ferro.....                               | 8          |
| 2.1 Absorção intestinal do ferro.....  | 8          |
| 2.2 Reutilização do ferro eritrocitário pelo sistema reticulo-endotelial (SER).....  | 10         |
| 2.3 Transporte e captação do ferro pelas células.....                                | 11         |
| 2.4 Armazenamento do ferro.....  | 12         |
| 2.5 Regulação sistémica do metabolismo do ferro.....                                 | 13         |
| <b>B. Anemia ferropénica</b> .....   | <b>15</b>  |
| 1. Conceito de anemia ferropénica.....   | 15         |
| 2. Distribuição.....   | 15         |
| 3. Causas de ferropenia.....   | 16         |
| 4. Consequências da deficiência de ferro.....  | 17         |
| 5. Diagnóstico laboratorial de anemia ferropénica.....                               | 19         |
| 5.1 Hemograma.....   | 19         |
| 5.2 Testes séricos.....  | 20         |
| 5.2.1 Ferritina sérica.....  | 20         |
| 5.2.2 Ferro sérico.....  | 20         |
| 5.2.3 Saturação de transferrina.....   | 20         |
| 5.2.4 Capacidade total de ligação do ferro (TIBC – total iron-binding capacity)..... | 20         |
| 5.3 Estudos morfológicos.....  | 21         |
| 5.3.1 Esfregaço sanguíneo periférico.....  | 21         |
| 5.3.2 Aspirado de medula óssea.....  | 21         |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.4 Testes recentes.....   | 21        |
| 5.4.1 Receptores séricos de transferrina .....                               | 21        |
| 5.4.2 Protoporfirina de zinco eritrocitária .....                            | 22        |
| 5.4.3 Conteúdo de hemoglobina reticulocitária .....                          | 22        |
| 6. Diagnóstico diferencial com outras anemias microcíticas/hipocrómicas..... | 22        |
| 7. Tratamento da anemia ferropénica .....                                    | 23        |
| 7.1 Introdução .....   | 23        |
| 7.2 Terapia de reposição .....   | 24        |
| 7.2.1 Ferro Oral .....   | 24        |
| 7.2.2 Terapia intravenosa.....   | 27        |
| 7.3 Terapia de manutenção .....  | 29        |
| 7.4 Fármacos .....   | 29        |
| 7.5 Avanços recentes .....   | 30        |
| 7.6 Posologia .....  | 30        |
| <b>II. Objectivos .....</b>  | <b>32</b> |
| <b>III. Metodologia.....</b>   | <b>34</b> |
| <b>IV. Resultados .....</b>  | <b>39</b> |
| <b>V. Discussão.....</b>   | <b>49</b> |
| <b>VI. Conclusão.....</b>  | <b>54</b> |
| <b>VII. Bibliografia.....</b>  | <b>56</b> |

## Índice de Ilustrações

### Figuras

|  |    |
|--|----|
| Figura 1: O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro.....                   | 10 |
| Figuras 2 e 3: Coloração de Perls que evidencia os depósitos de ferro nos eritroblastos..... | 13 |
| Figura 4: Acção da hepcidina no metabolismo do ferro em condições patológicas.....           | 14 |
| Figura 5: Coloiníquia.....   | 18 |
| Figura 6: Estomatite angular com atrofia papilar.....  | 18 |
| Figura 7: Palidez cutânea.....   | 18 |

### Tabelas

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1: Moléculas envolvidas no metabolismo do ferro.....                      | 7  |
| Tabela 2: Diagnóstico diferencial das anemias microcíticas, hipocrómicas.....    | 23 |
| Tabela 3: Fármacos e respectivas dosagens do Prontuário Terapêutico de 2010..... | 31 |

### Gráficos

|  |    |
|--|----|
| Gráfico 1: Principais causas de anemia.....  | 15 |
| Gráfico 2: Distribuição da amostra por especialidades médicas.....   | 40 |
| Gráfico 3: Distribuição dos médicos participantes por década de finalização de especialidade.....              | 41 |
| Gráfico 4: Relação de médicos participantes por cada unidade de saúde.....                                     | 41 |
| Gráfico 5: Preparações de ferro e representação da sua identificação e utilização.....                         | 43 |
| Gráfico 6: Percentagens de respostas à questão: “Tem preferência por formulação?”.....                         | 43 |
| Gráfico 7: Representação das preferências individuais pelas várias formulações medicamentosas disponíveis..... | 44 |

|   |    |
|---|----|
| Gráfico 8: Prescrição terapêutica: dosagem terapêutica vs dosagem insuficiente.....                             | 46 |
| Gráfico 9: Respostas à questão: “Numa anemia ferropénica moderada qual em média a duração do tratamento?” ..... | 47 |
| Gráfico 10: Critérios de fim de tratamento.....   | 48 |

## **Lista de Abreviaturas**

**aa** – aminoácidos

**CHCB** – Centro Hospitalar Cova da Beira

**CHCM** – concentração de hemoglobina corpuscular média

**CS** – Centro de Saúde

**DMT-1** – transportador de metal divalente 1

**Fe** – ferro

**FPT** - ferroportina

**GI** – gastrointestinal

**HAL** – Hospital Amato Lusitano

**Hb** – hemoglobina

**HCP1** – proteína transportadora do heme-1

**HFE** – proteína da hemocromatose

**HO-1** – hemeoxigenase-1

**HSM** – Hospital Sousa Martins

**IL-6** – interleucina 6

**MGF** – Medicina Geral e Familiar

**QI** – quociente de inteligência

**RDW** - red blood cell distribution width

**SER** – sistema reticulo-endotelial

**Tf** – transferrina

**TfR** – receptor da transferrina

**TfR2** – receptor 2 da transferrina

**TIBC** – total iron-binding capacity

**VCM** – volume corpuscular médio

## Resumo

A deficiência de ferro e a anemia ferropénica constituem um problema nutricional comum, afectando, aproximadamente, 2 biliões de pessoas em todo o Mundo.

O objectivo deste estudo foi avaliar qual a situação real na Beira Interior quanto ao tratamento da anemia ferropénica. Ao longo desta dissertação procurou-se igualmente actualizar conhecimentos sobre as novas descobertas em relação à patogénese desta anemia, abordando o papel da hepcidina como proteína interveniente na regulação do metabolismo do ferro bem como os testes recentemente descritos para o diagnóstico de anemia por deficiência de ferro – receptores séricos da transferrina, protoporfirina de zinco eritrocitária e conteúdo de Hb reticulocitária.

Este estudo retrospectivo consistiu na aplicação de um questionário anónimo onde constam perguntas referentes à caracterização da amostra - especialidade de cada médico inquirido, respectivo ano de término da especialidade e local de exercício de profissão – e questões relativas ao conhecimento e administração dos suplementos de ferro, suas formulações e dosagens, assim como sobre os critérios aplicados quanto à duração e fim do tratamento.

Com uma amostra total de 51 médicos concluiu-se que não há concordância de critérios entre os especialistas da Beira interior quanto à opção terapêutica em relação às questões formuladas. Desta forma, a maioria dos inquiridos referiu conhecer e utilizar mais frequentemente o sulfato ferroso + ácido fólico, 96,1% e 82,4%, respectivamente; preferindo a formulação em comprimidos (35,3%); prescrevendo este composto na dose terapêutica mas o mesmo não acontecendo para vários dos

demais compostos; afirmando ainda tratar uma anemia moderada durante um período de tempo de 3 a 6 meses mas sem correcta avaliação de fim do tratamento.

Os nossos resultados evidenciam que, de uma forma geral, a anemia ferropénica está a ser relativamente bem tratada na Beira Interior apesar de se terem constatado algumas deficiências na posologia prescrita.

**Palavras-chave:** ferro, anemia ferropénica, hepcidina.

## **Abstract**

The deficiency of iron and iron deficiency anemia are a common nutritional problem, affecting approximately 2 billion people around the world.

The purpose of this study is to evaluate the real situation in *Beira Interior* regarding the treatment of iron deficiency anemia. This dissertation also sought to update knowledge on new discoveries regarding the pathogenesis of this anemia, addressing the role of hepcidin as intervening protein in the regulation of iron metabolism and the recently described tests for the diagnosis of iron deficiency anemia – serum transferrin receptors, erythrocyte zinc protoporphyrin and reticulocyte hemoglobin content.

This retrospective study consisted in an anonymous questionnaire which included questions concerning the characterization of the sample - the specialty of each physician, year of completion of their specialty and location of exercise of profession - and questions about knowledge and prescription of iron supplements, their formulations and dosages, and on the criteria applied for the duration and end of therapy.

With a total sample of 51 doctors we concluded that there is no agreement on criteria among specialists of *Beira Interior* regarding therapeutic options. Ferrous sulfate + folic acid was the most frequent therapy known and used, 96.1% and 82.4% respectively, preferring the tablet formulation (35,3%); prescribing this compound in the therapeutic dose but the same not happening for all other compounds; still claiming to treat a moderate anemia during a period of time 3-6 months but without proper evaluation of the end of treatment.

Our results show that, in general, the iron-deficiency anemia is being treated relatively well in *Beira Interior* despite having found some weaknesses in the prescribed dose.

**Keywords:** iron, iron deficiency anemia, hepcidin.

# I. Introdução

A deficiência de ferro (Fe) e a anemia ferropénica constituem o problema nutricional mais comum a nível global, afectando, aproximadamente, 2 biliões de pessoas em todo o Mundo. Afecta, particularmente, mulheres jovens e os extremos etários (crianças e idosos) e, além de ser um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, acarreta, igualmente, elevados custos económicos e consequências a nível social e laboral. [1,2]

## **A. Metabolismo ferro**

### **1.Introdução**

O ferro é um mineral vital para a homeostase celular. É um elemento com actividades paradoxais pois, além de ser essencial a diversas reacções orgânicas – síntese de hemoglobina (Hb), reacções oxidação-redução e proliferação celular -, pode ser potencialmente tóxico ao reagir com o oxigénio forma radicais livres que lesionam as células. [2,3]

O principal papel do ferro nos mamíferos é o transporte de oxigénio (O<sub>2</sub>) fazendo parte da Hb. A quantidade total de ferro no organismo é de aproximadamente 3-4g. Dois terços desta quantidade encontra-se nos eritrócitos ligada à Hb; o restante é armazenado como ferritina/hemossiderina. Na circulação o ferro está ligado à transferrina (Tf), uma glicoproteína de transporte, com dois locais de ligação a este. Como não existe nenhum mecanismo activo de excreção do ferro, uma acumulação progressiva deste pode ocorrer facilmente. [4,5]

Ao longo deste trabalho falaremos de diversas moléculas que intervêm no metabolismo do ferro e que se encontram esquematizadas na tabela 1.

Tabela 1 – Moléculas envolvidas no metabolismo do ferro [5]

| <b>Moléculas envolvidas na absorção intestinal do ferro</b> |         |
|---|---------|
| Transportador de metal divalente 1                          | (DMT-1) |
| Citocromo b duodenal  | (Dcytb) |
| Proteína transportadora do heme-1                           | (HCP1)  |
| Hemeoxigenase-1   | (HO-1)  |
| Ferroportina  | (FPT)   |
| Hefaestina  |         |
| Transferrina  | (Tf)    |

| <b>Moléculas envolvidas na captação do ferro da medula óssea</b> |       |
|--|-------|
| Receptor da transferrina   | (TfR) |
| Transferrina   | (Tf)  |

| <b>Moléculas envolvidas na reutilização do ferro dos eritrócitos senescentes</b> |        |
|--|--------|
| Hemeoxigenase-1  | (HO-1) |
| Ferroportina   | (FPT)  |
| Transferrina   | (Tf)   |

| <b>Moléculas envolvidas no armazenamento hepático de ferro</b> |         |
|--|---------|
| Ferritina  |         |
| Hemossiderina  |         |
| Transferrina   | (Tf)    |
| Receptor da transferrina                                       | (TfR)   |
| Receptor 2 da transferrina                                     | (TfR2)  |
| Ferro não ligado à transferrina                                | (NTBI)  |
| Proteína da hemocromatose                                      | (HFE)   |
| Transportador de metal divalente 1                             | (DMT-1) |

| <b>Moléculas envolvidas na regulação sistémica do ferro</b> |  |
|---|--|
| Hepcidina   |  |

## **2.Mecanismos moleculares no metabolismo do ferro**

### **2.1 Absorção intestinal do ferro**

O ferro utilizado pelo organismo provém de duas fontes principais: da dieta e da reciclagem de hemácias senescentes. Uma dieta normal contém de 13 a 18mg de ferro, dos quais somente 1 a 2mg serão absorvidos por dia pelo epitélio duodenal. Esta absorção intestinal pode ser favorecida por alguns factores como a acidez e a presença de agentes solubilizantes como açúcares, sendo que a quantidade absorvida é regulada pela necessidade do organismo. Por outro lado os factores que inibem a absorção de ferro incluem a diminuição da acidez gástrica (antiácidos, bloqueadores H<sub>2</sub>, inibidores da bomba de protões), a infecção por *Helicobacter pylori* e a ingestão de taninos (chá), polifenóis (café, chás de ervas e bebidas de cacau ingeridos 1 hora antes da refeição), fitatos (leguminosas, grãos, arroz), cálcio e fosfato. Daqui se depreende a importância de uma história dietética completa para despiste de substâncias que poderão estar a interferir na absorção do ferro. [4,6]

O ferro ingerido é classificado como heme e não-heme. Este último é fornecido por vegetais, fruta e cereais, é essencialmente composto por ferro férrico (Fe<sup>3+</sup>) inorgânico e é absorvido pelos enterócitos através do transportador de metal divalente 1 (DMT-1, também conhecido como Nramp2), após redução do Fe<sup>3+</sup> para Fe<sup>2+</sup> pela redutase citocromo b duodenal ou Dcytb. Em contraste, o ferro heme corresponde a um terço do total do ferro dietético e é proveniente da quebra da Hb e mioglobina contidas na carne vermelha, peixe e carne de aves domésticas e é absorvido para os enterócitos pela proteína transportadora do heme-1 (HCP1), onde é degradado pela hemeoxigenase-1 (HO-1). Ovos e lacticínios fornecem menor

quantidade dessa forma de ferro, que é melhor absorvida do que a forma inorgânica pois a sua absorção é independente de outros factores presentes nos alimentos, ao contrário do ferro não-heme. [5,7]

No interior dos enterócitos o ferro é transportado do lado luminal da célula para o lado vascular e libertado na circulação na forma de  $Fe^{2+}$  através da ferroportina (FPT), uma proteína transportadora de metal também conhecida como IREG1. Tal como a DMT-1, a FPT também é selectiva para o ferro na forma  $Fe^{2+}$ . O  $Fe^{2+}$  excretado é seguidamente oxidado a  $Fe^{3+}$  pela hefaestina, uma oxidase semelhante à ceruloplasmina sérica. O ferro férrico resultante liga-se à Tf sérica. [5]

A proteína da hemocromatose (HFE) está fortemente relacionada com a regulação da absorção intestinal do ferro. Interage com o receptor da transferrina (TfR) e detecta o seu grau de saturação, sinalizando para o enterócito se há maior ou menor necessidade de absorção do ferro no lúmen intestinal. Indivíduos com mutação no gene da HFE apresentam hemocromatose, caracterizada pelo acúmulo de ferro no organismo, decorrente da contínua absorção do ferro pelo intestino. [4]

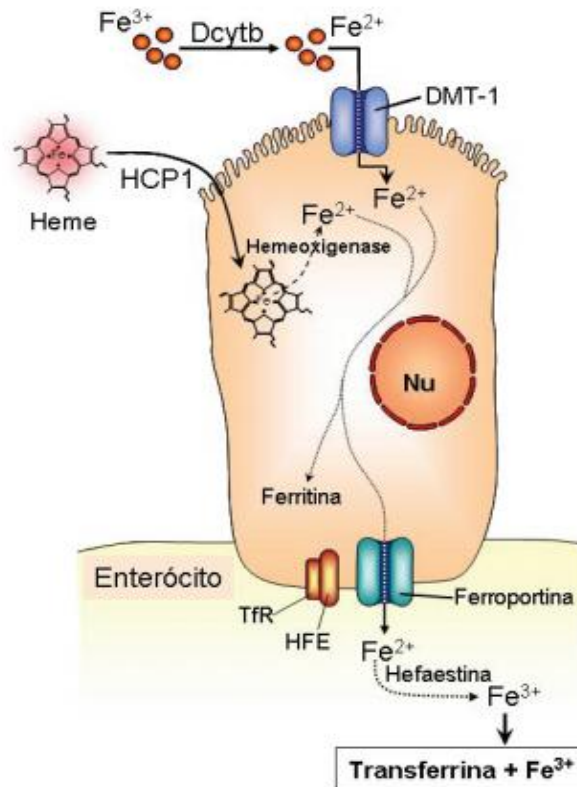


Fig.1: O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro: transferrina, DMT-1, Dcytb, HCP-1, HO-1, ferroportina, hefaestina, HFE, TfR [4]

## 2.2 Reutilização do ferro eritrocitário pelo sistema reticulo-endotelial (SER)

Macrófagos do baço e da medula óssea e, em menor extensão, células de Kupffer, no fígado, reconhecem modificações bioquímicas na membrana dos eritrócitos senescentes. Essas alterações sinalizam o processo de fagocitose e, assim, o heme derivado dos eritrócitos fagocitados é catabolizado pela HO-1. O ferro associado à molécula de Hb é, desta forma, reciclado e essa quantidade é suficiente para manter as necessidades diárias de ferro para a eritropoiese. O  $\text{Fe}^{2+}$  pode ser armazenado no próprio macrófago na forma de ferritina ou ser exportado pela FPT. Após a exportação, o  $\text{Fe}^{2+}$  será oxidado pela ceruloplasmina, sintetizada no fígado. O  $\text{Fe}^{3+}$  será

transportado pela transferrina até aos locais onde será reutilizado, predominantemente medula óssea. [5]

### **2.3 Transporte e captação do ferro pelas células**

Como foi mencionado, o ferro é transportado no plasma pela Tf. Além de solubilizar o ferro, a Tf facilita a sua libertação para as células. Em condições normais, a Tf plasmática é capaz de transportar até 12mg de ferro mas, essa capacidade raramente é utilizada e, em geral, apenas 30% da Tf está saturada com o ferro. Quando, em situações patológicas, a capacidade de ligação à Tf é ultrapassada, o ferro pode aparecer no plasma na sua forma livre, não ligada à Tf (NTBI). Este ferro livre penetra facilmente nas células sendo altamente lesivo para os tecidos. [3,4]

O complexo  $Fe^{2+}$ -Tf circula no plasma até interagir com receptores de Tf específicos. Estes receptores apesar de distribuídos por todos os tecidos corporais, encontram-se em maior número nos eritroblastos em desenvolvimento a nível da medula óssea. Quando o complexo  $Fe^{2+}$ -Tf se liga ao receptor 1 da Tf (TfR1), o complexo é internalizado por endocitose e o ferro libertado quando o pH endossomal é acidificado. O complexo apotransferrina-TfR1 resultante é então reciclado de novo para a superfície celular para reutilização. A proteína DMT-1 é essencial para o efluxo do ferro do endossoma para o citoplasma. O ferro libertado pela Tf no endossoma está na forma férrica ( $Fe^{3+}$ ) e a DMT-1 tem grande afinidade pelo  $Fe^{2+}$ . Uma ferriredutase recentemente identificada e denominada Steap 3 é responsável pela redução do ferro que será então transferido para o citosol pela DMT-1. [2,4]

Um outro membro da família do TfR é o receptor 2 da Tf (TfR2), um novo homólogo do TfR1, que se expressa na superfície dos hepatócitos e tem um mecanismo de

reciclagem semelhante mas a sua afinidade pela Tf diférrica é muito mais baixa (cerca de 25 vezes menor). O papel funcional deste receptor ainda permanece obscuro. [4]

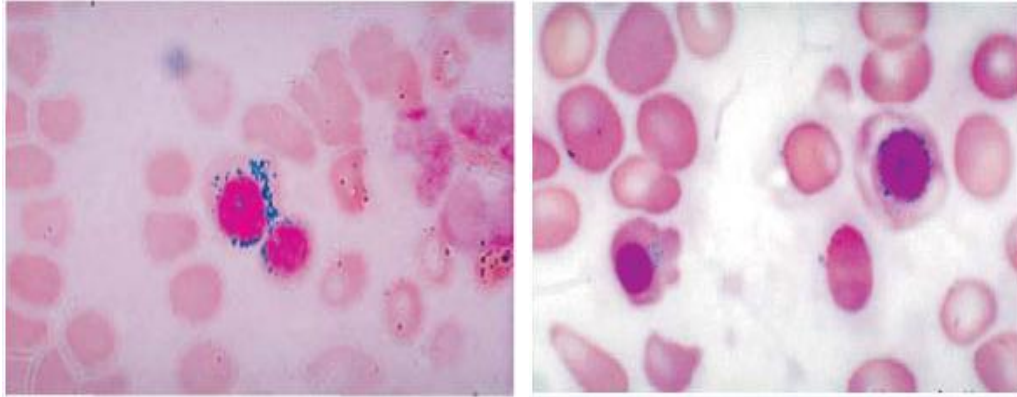
Ainda no hepatócito existe mais uma via de captação do ferro circulante que surge nas condições de excesso, quando este circula na forma não ligada à Tf (NTBI). Nesta situação a captação é feita por duas moléculas – DMT-1 e ZIP14. [5]

#### **2.4 Armazenamento do ferro**

O ferro fica armazenado nas células reticuloendoteliais do fígado, baço e medula óssea, nas formas de ferritina e hemossiderina. [4]

A ferritina é uma proteína citoplasmática que tem capacidade de armazenar até 4.500 átomos de ferro na forma de hidroxifosfato férrico na sua concha esférica. Desta forma, contém os átomos de ferro que poderiam formar agregados de precipitados tóxicos. Quando a concentração de ferro excede a capacidade protectora da ferritina nas situações de sobrecarga de ferro, a fracção não ligada à Tf (NTBI) deposita-se no interior das células sob a forma de reserva de ferro lábil (LIP – labile iron pool) sendo esta extremamente tóxica. Como a captação da NTBI não é dependente do TfR, este ferro livre distribui-se difusamente pelos órgãos, independentemente da presença do TfR. [4]

A hemossiderina corresponde à forma degradada da ferritina, em que a concha proteica foi parcialmente desintegrada, permitindo que o ferro forme agregados. O azul da Prússia de Perls é um método histoquímico utilizado para identificar a hemossiderina nos tecidos. As suas granulações adquirem cor azul à observação microscópica – figuras 2 e 3. [4,6,8]



*Fig.2 e 3: Coloração de Perls que evidencia os depósitos de ferro nos eritroblastos. [8]*

## **2.5 Regulação sistémica do metabolismo do ferro**

Em condições normais, o ferro é eliminado do organismo pelas secreções corporais, descamação das células intestinais e epidérmicas e hemorragia menstrual. O organismo não possui um mecanismo específico para eliminar o excesso de ferro, antes fá-lo através duma sincronização entre absorção, utilização e armazenamento. Esse processo de interligação é feito pela hepcidina, um peptídeo circulante rico em cisteína, recentemente descoberto que actua como regulador negativo do metabolismo do ferro. A sua produção hepática é estimulada em situações de excesso de ferro e na inflamação. Nestas circunstâncias a hepcidina vai inibir a absorção intestinal de ferro e a libertação de ferro pelas células reticulo-endoteliais. Na inflamação, a interleucina 6 (IL-6) vai actuar directamente nos hepatócitos estimulando a produção de hepcidina. Pelo contrário, a anemia, a hipoxémia e a eritropoiese acelerada diminuem a expressão desse peptídeo. [9-11]

A ferroportina (FPT) é o receptor da hepcidina. O complexo hepcidina-FPT é internalizado nos macrófagos e enterócitos e a FPT é degradada. Assim, a nível do enterócito, o ferro não é transportado para o exterior da célula, estando bloqueada a

sua absorção. No macrófago, o ferro fica acumulado no seu interior, diminuindo a quantidade disponível para a eritropoiese. Igualmente no processo de absorção intestinal, vai ocorrer uma inibição da transcrição da DMT-1 induzida pela hepcidina. Conclui-se portanto que o efeito da hepcidina é célula-dependente, com acções diferenciadas nos diversos tipos celulares – figura 4. [11,12]

Nas situações em que é necessária uma maior quantidade disponível de ferro (anemia e hipóxia) e portanto uma redução na expressão de hepcidina, a proteína da hemocromatose (HFE) está fortemente envolvida. Na superfície celular do hepatócito, a Tf diférrica vai competir com a HFE pela ligação à TfR1. Em condições de baixas concentrações de Tf diférrica, a competição para a ligação ao TfR seria vantajosa para a HFE. Uma diminuição nos níveis de HFE livres levaria à redução da expressão da hepcidina mediada pela HFE. [4,9,11]

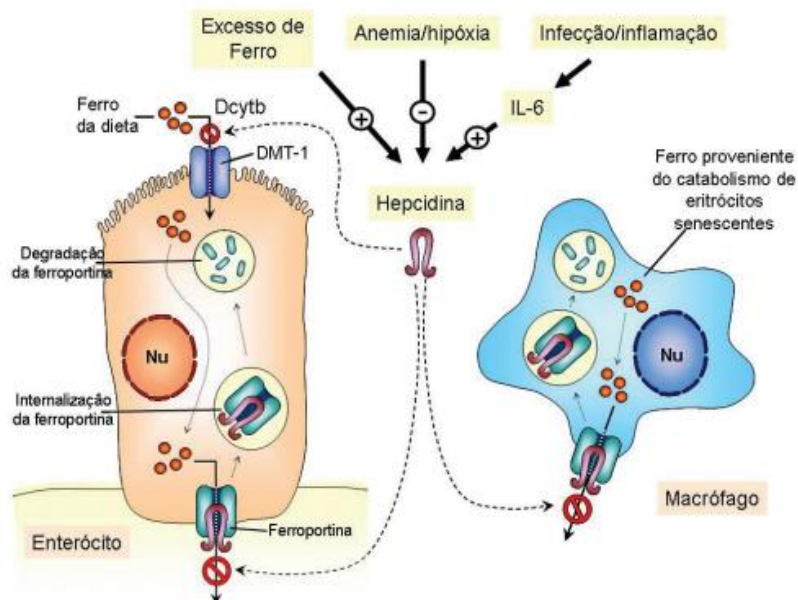
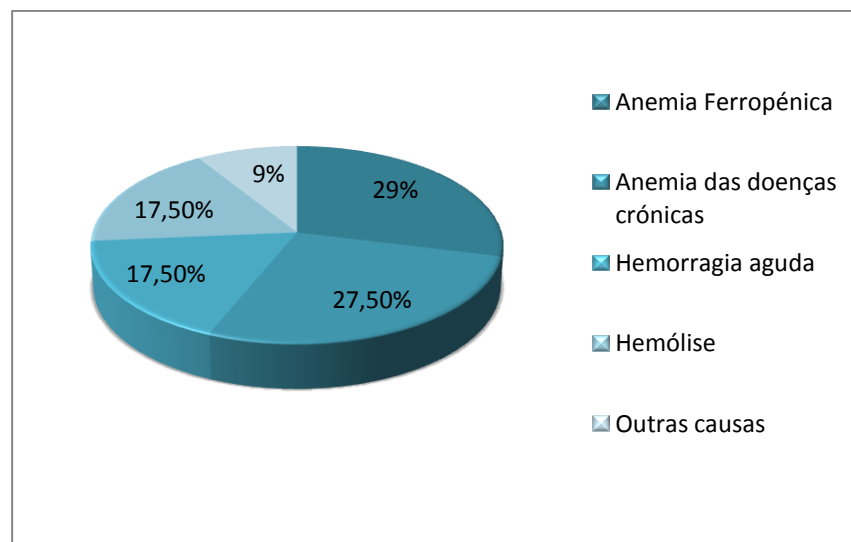


Fig.4: Acção da hepcidina no metabolismo do ferro em condições patológicas. [4]

## **B. Anemia ferropénica**

### **1. Conceito de anemia ferropénica**

A anemia é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um nível de hemoglobina (Hb) < 12 g/dl nas mulheres e Hb <13 g/dl nos homens. A anemia ferropénica é aquela cuja causa é a deficiência de ferro, sendo a mais frequente de todas as anemias, seguida pela anemia por doença crónica - figura 1. [3]



**Gráfico 1: Principais causas de anemia [3]**

### **2. Distribuição**

Na América do Norte e na Europa, a deficiência de ferro é mais comum em mulheres em idade reprodutiva e como uma manifestação de hemorragia. A deficiência férrica provocada apenas por baixa ingestão dietética é incomum nestes países em que a carne é parte importante da dieta. Em homens e mulheres pós-menopáusicas, a deficiência de ferro é rara na ausência de hemorragia. Em países onde a ingestão de carne é precária, a prevalência de deficiência de ferro é 6-8 vezes mais elevada. Em certas áreas geográficas, os parasitas intestinais, particularmente *Ancylostoma*

*duodenale*, constituem uma importante causa de deficiência de ferro pois induzem perda sanguínea pelo trato gastro-intestinal. [6]

Na actualidade, com a introdução de novos hábitos na dieta alimentar facilitadores de distúrbios metabólicos ou até com a utilização de medicamentos que diminuem o pH gástrico, a anemia ferropénica não é tão infrequente quanto seria de desejar nos países desenvolvidos, principalmente entre adolescentes e adultos jovens. No nosso meio, também nos idosos se pode verificar esta situação de deficiente ingestão de alimentos ricos em Fe.

### **3. Causas de ferropenia**

A deficiência de ferro pode surgir devido a: ingestão dietética inadequada, aumento das necessidades, absorção diminuída ou perda aumentada. Estas situações nem sempre são patológicas podendo ocorrer em indivíduos saudáveis.

#### **Factores fisiológicos/demográficos que predisõem à deficiência de ferro [13,14]**

- Recém-nascidos e lactentes – prematuridade, baixo peso ao nascimento, leite materno sem suplementação de ferro a partir dos seis meses de idade, introdução retardada de alimentos sólidos, consumo excessivo de leite de vaca (>750mL/dia), baixo nível socioeconómico
- Adolescentes – dieta inadequada, menstruação, crescimento rápido
- Mulheres em idade fértil – principalmente se há menorragia
- Grávidas ou mulheres a amamentar
- Vegetarianos – especialmente veganos ou vegetarianos estritos
- Corredores de resistência

- Dadores de sangue regulares – especialmente mulheres em idade fértil
- Doentes de pós-operatório com perda sanguínea significativa
- Doentes com insuficiência renal crónica
- Grupos étnicos de elevado risco – países em desenvolvimento

#### **Causas patológicas de deficiência de ferro [13,14]**

- Baixa ingestão ou absorção – acloridria, cirurgia gástrica, doença celíaca, doença de Crohn
- Hemorragia – meno e/ou metrorragias, neoplasias do trato gastro-intestinal, outras neoplasias (pulmonares, genito-urinárias), doença inflamatória intestinal (colite ulcerosa, doença de Crohn), úlcera péptica, hemorróidas, uso de AINE/salicilatos, hérnia hiatal, diverticulose, doença de Rendu-Osler, anemias hemolíticas

#### **4. Consequências da deficiência de ferro**

A anemia por deficiência de ferro é raramente uma causa directa de morte, contudo, uma anemia ferropénica moderada ou severa pode produzir uma hipóxia suficiente para agravar patologias pulmonares ou cardíacas subjacentes (por exemplo, insuficiência coronária e isquémia miocárdica ou doença pulmonar crónica). [6]

Ocorrem defeitos na estrutura e função dos tecidos epiteliais na deficiência de ferro – coloiníquia (figura 5) , atrofia das papilas linguais e estomatite angular (figura 6), disfagia para alimentos sólidos com formação de membranas na junção da hipofaringe e esófago (síndrome de Plummer-Vinson), gastrite atrófica e destruição das vilosidades intestinais. [15]

Outras consequências descritas são: palidez de pele e mucosas (figura 7); fadiga muscular e pior desempenho físico devido a maior dependência do metabolismo anaeróbio; redução da capacidade de manter a homeostasia térmica em ambiente frio devido a uma alteração metabólica na secreção e utilização das hormonas tiróideas; diminuição da resposta imune e maior susceptibilidade a infecções devido à participação do ferro em numerosos mecanismos biológicos envolvidos na resposta celular e humoral às infecções. [13,16]

As crianças com deficiência de ferro podem exibir distúrbios comportamentais como défice de atenção, desempenho escolar reduzido, menor quociente de inteligência (QI) e baixa taxa de crescimento. Nos lactentes, pode estar comprometido o desenvolvimento neurológico. [3,13]



*Fig.5: Coloiníquia.[8]*



*Fig.6 : Estomatite angular com atrofia papilar.[8]*



*Fig.7: Palidez cutânea.[8]*

## 5. Diagnóstico laboratorial de anemia ferropénica

### 5.1 Hemograma

O hemograma vai documentar a gravidade da anemia. Na anemia ferropénica crónica os índices celulares mostram uma eritropoiese microcítica e hipocrómica, ou seja, tanto o volume corpuscular médio (VCM) como a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) estão abaixo dos valores normais de referência (83-87 fL para o VCM e 32-36 g/dl para a CHCM). [2,6,16]

Se a contagem eritrocitária é obtida após uma perda sanguínea aguda, os índices celulares não entram numa faixa anormal até que a maioria dos eritrócitos produzidos antes da hemorragia sejam destruídos após completarem o seu tempo de vida (120 dias). Assim sendo, após 120 dias os eritrócitos normais são substituídos por reticulócitos e antes desse período de tempo encontra-se uma população dimórfica de eritrócitos com células normocíticas produzidas antes da hemorragia e células microcíticas formadas depois da hemorragia. Isto reflecte-se no aumento do RDW (red blood cell distribution width) que é um índice que indica a anisocitose (variação de tamanho) dos eritrócitos representando a percentagem de variação dos volumes obtidos. Na anemia ferropénica este índice é normalmente superior a 14,5%. [6,15]

A contagem leucocitária encontra-se dentro dos parâmetros normais (4500-11,000/ $\mu$ l).

[6]

Frequentemente, a contagem plaquetária está elevada (>450,000/ $\mu$ l), como resposta fisiológica a hemorragia crónica, normalizando com a terapia de reposição de ferro. [4]

[6]

## **5.2 Testes séricos**

### **5.2.1 Ferritina sérica**

A determinação da ferritina sérica é o melhor teste diagnóstico de deficiência de ferro. Uma concentração inferior a 15 µg/L em adultos e inferior a 12 µg/L em crianças indica deficiência de ferro. Estes valores incluem a maioria dos casos de ferropenia mas pode existir deficiência com valores dentro da normalidade. No entanto, os níveis de ferritina podem estar aumentados nos idosos, em pacientes com inflamação aguda ou crónica, na insuficiência renal ou hepática e em doenças malignas. [2,15,16]

### **5.2.2 Ferro sérico**

Quando existe carência de ferro, ocorre uma diminuição do ferro sérico (<50µg/dl). [16]

### **5.2.3 Saturação de transferrina**

A saturação de transferrina encontra-se diminuída (<10%) devido ao aumento da produção de transferrina como mecanismo de compensação do próprio organismo que tenta capturar o máximo de ferro possível. Contudo, este parâmetro, de forma isolada, tem pouco valor visto que se encontra diminuído também na anemia das doenças crónicas. [15,17]

### **5.2.4 Capacidade total de ligação do ferro (TIBC - total iron-binding capacity)**

A capacidade total de ligação do ferro está aumentada (> 450µg/dl) na tentativa de aproveitamento de todo o ferro disponível no organismo. [16,17]

### **5.3 Estudos morfológicos**

#### **5.3.1 Esfregaço sanguíneo periférico**

Morfologicamente, no sangue periférico, visualizam-se eritrócitos hipocrómicos e microcíticos sendo que a microcitose aparece mais precocemente do que a diminuição do VCM. Desta forma, os sinais mais precoces do desenvolvimento duma eritropoiese deficiente em ferro são evidentes no esfregaço de sangue periférico e, tal como foi dito, no aumento do RDW. [6,18]

#### **5.3.2 Aspirado de medula óssea**

A ausência de ferro corável na medula óssea estabelece o diagnóstico de deficiência de ferro sem necessidade de outros exames laboratoriais mas, este método não é indicado na suspeita de anemia ferropénica não complicada pois é francamente invasivo. A medula óssea deficiente em ferro vai surgir hiperplásica precocemente na doença, com uma razão mielóide/eritróide (M:E) diminuída devido à eritropoiese aumentada. À medida que avança a anemia, surgirá um atraso na produção de hemácias, invertendo-se a razão. [17]

### **5.4 Testes recentes**

#### **5.4.1 Receptores séricos de transferrina**

Em semelhança à ferritina, também os receptores séricos de Tf podem ser utilizados para estimar os depósitos de ferro do organismo. No contexto da anemia ferropénica, estes receptores encontram-se na membrana eritrocitária, permitindo a detecção do domínio extracelular solúvel na circulação. Assim, à medida que a anemia agrava os níveis destes receptores aumentam, encontrando-se valores de cerca de 14mg/L.

Apesar de ser sensível e não ser afectado pela inflamação como a ferritina sérica, este teste não está amplamente disponível e a falta de standardização impede a sua aplicabilidade clínica. [2,15-17]

#### **5.4.2 Protoporfirina de zinco eritrocitária**

A protoporfirina do zinco eritrocitário é outro método laboratorial para avaliar o estado do ferro no organismo. Na anemia ferropénica, a protoporfirina livre eritrocitária acumula-se e, na ausência de ferro, pode ser preferencialmente quelada com zinco para formar protoporfirina de zinco, atingindo então valores de 200µg/dl. Este teste tem boa sensibilidade, mas a sua especificidade pode estar limitada pois a protoporfirina de zinco também aumenta no contexto de inflamação, envenenamento por chumbo, anemia das doenças crónicas e hemoglobinopatias. [2,15-17]

#### **5.4.3 Conteúdo de hemoglobina reticulocitária**

Este teste reflecte a quantidade de ferro disponível para a medula óssea incorporar nos eritrócitos recém-formados. Baseado no mesmo conceito, outro marcador da quantidade de ferro é a percentagem de eritrócitos hipocrómicos. Ambos os testes são úteis no diagnóstico de anemia ferropénica na presença de inflamação e anemia das doenças crónicas. [15]

### **6. Diagnóstico diferencial com outras anemias microcíticas/hipocrómicas**

Para a correcta caracterização duma anemia ferropénica é necessário o diagnóstico diferencial com outras anemias microcíticas hipocrómicas que possuem tratamento e prognóstico diferentes. Estas patologias são: a anemia das doenças crónicas, a

talassemia menor e a anemia sideroblástica. Em baixo, encontra-se um quadro resumo descritivo das características laboratoriais de todas estas entidades. [17,18]

*Tabela 2: Diagnóstico diferencial das anemias microcíticas, hipocrómicas [17,18]*

|  | <b>Anemia ferropénica</b> | <b>Talassemia menor</b>                 | <b>Anemia das doenças crónicas</b> | <b>Anemia sideroblástica</b> |
|--|---------------------------|---|------------------------------------|------------------------------|
| <b>Ferritina sérica</b>                      | ↓                         | ↑/N                                     | ↑/N                                | ↑                            |
| <b>Ferro sérico</b>                          | ↓/N                       | ↑/N                                     | ↓                                  | ↑                            |
| <b>Capacidade de ligação ao ferro</b>        | ↑                         | N                                       | ↓                                  | ↓/N                          |
| <b>Saturação transferrina</b>                | ↓                         | ↑/N                                     | ↓                                  | ↑                            |
| <b>Protoporfirina de zinco eritrocitário</b> | ↑                         | N                                       | ↑                                  | ↑                            |
| <b>Ferro da medula óssea (Perls)</b>         | Sem ferro corável         | ↑/N                                     | ↑/N                                | ↑                            |
| <b>Sideroblastos na medula óssea (Perls)</b> | Nenhum                    | N                                       | Nenhum/poucos                      | ↑                            |
| <b>Exames específicos</b>                    |                           | ↑Hb A <sub>2</sub> (β-talassemia menor) | Testes específicos                 |                              |

## 7. Tratamento da anemia ferropénica

### 7.1 Introdução

O tratamento da anemia ferropénica deve iniciar-se com reposição dietética, mas quando a dieta é inadequada para repor os depósitos de ferro e elevar os valores de Hb para níveis normais, ou quando a anemia é severa, o tratamento com suplementos de ferro exógeno deve ser implementado. O tratamento é dependente da urgência da situação bem como da sintomatologia. Se a Hb sérica é inferior a 8g/dl e o paciente está sintomático com aumento da frequência respiratória, fadiga extrema ou se existirem sinais de isquémia miocárdica, então uma transfusão sanguínea imediata é

necessária. Quando o doente está assintomático e o nível de Hb está numa faixa aceitável, o tratamento deve iniciar-se com suplementos de ferro oral. Mesmo após a decisão de iniciar a suplementação, é essencial não esquecer de procurar e corrigir as causas subjacentes que podem ser a etiologia principal ou contribuir para a anemia. [15,17]

## **7.2 Terapia de reposição**

### **7.2.1 Ferro Oral**

Como tratamento de primeira linha, o ferro oral é seguro, custo-efectivo e conveniente. O sulfato ferroso e o gluconato ferroso são as preparações preferidas devido ao seu baixo custo e boa biodisponibilidade. Estes compostos ferrosos são melhor absorvidos que os sais férricos e são, em regra, menos onerosos. [1,13,15]

Para otimizar a absorção do ferro, os sais ferrosos devem ser administrados juntamente com sumo de citrinos, uma vez que o ferro é melhor absorvido em ambiente ácido. Pelo contrário, os ambientes alcalinos inibem a absorção. Idealmente, os doentes não devem tomar os suplementos de ferro 1 a 2 horas depois da ingestão de anti-ácidos e durante um período mais prolongado após a toma de bloqueadores H<sub>2</sub>. A absorção é também retardada com tetraciclinas, leite, chá, café, refrigerantes carbonatados contendo sulfato e suplementos multivitamínicos que além de conterem ferro, contém também sais de cálcio, fósforo e magnésio que dificultam a absorção do ferro elementar. Por esta razão, as preparações multivitamínicas não devem ser prescritas como terapia única no tratamento da anemia ferropénica. A exceção é a associação com o ácido fólico, uma vitamina do complexo B (B<sub>9</sub>), sendo esta formulação combinada administrada durante a gravidez. [14,15]

A alergia ao ferro oral é extremamente rara, no entanto a intolerância ao ferro é comum, podendo ocorrer em cerca de 20% dos doentes, diminuindo a sua adesão ao tratamento. Os efeitos adversos incluem náuseas, desconforto epigástrico, obstipação e, ocasionalmente, diarreia, todos dose-dependentes. Para minimizar estes sintomas, podem utilizar-se diversas estratégias: iniciar o tratamento com dose baixa, aumentando gradualmente; fazer várias tomas diárias (2-3) em vez de apenas uma; dar a dose efectiva diária mais baixa; tomar a medicação às refeições e à noite; usar vias alternadas de administração (por exemplo, intravenosa). Além disso, os doentes devem ser avisados que estes suplementos dão origem a fezes pretas e portanto não se devem preocupar com o seu aparecimento. [1,13,15]

Uma abordagem comum no tratamento da anemia ferropénica em adultos consiste numa dose diária de 150-200mg de ferro elementar, dividida em 3-4 tomas. No entanto, é importante considerar que a quantidade deste ião absorvida no duodeno não é constante e pode variar significativamente dependendo de vários factores, incluindo o nível de Hb e os depósitos de ferro do organismo. Assim, essa quantidade diminui à medida que a deficiência de ferro é corrigida. Consequentemente, não é possível prever com exactidão qual a percentagem de ferro aproveitada por cada indivíduo, mas supõe-se que, aproximadamente, 10% de uma dose oral será assimilada durante a terapia. Baseada nesta estimativa de 10%, pelo menos 5.000mg de ferro elementar oral devem ser prescritos para a absorção de 500mg. Alleyne et al recomendam para os pacientes com níveis moderados de Hb (>11g/dl), um único ciclo de um mês de 5.000mg de ferro elementar como adequado para a correcção da anemia e reposição parcial dos depósitos de ferro. Para os doentes com níveis de Hb

mais baixos – entre 9-11g/dl e <9g/dl consideram doses totais de ferro de 10.000mg e 15.000mg respectivamente (assumindo absorção de 10% e peso paciente 60kg) distribuídas em ciclos de 5.000mg por mês. [3,14]

O objectivo da terapia oral de ferro é promover uma elevação nos níveis de Hb de 1-2g/dl a cada 2 semanas, induzindo reticulocitose em poucos dias (aproximadamente uma semana). Se o número de reticulócitos ou o RDW aumentar num período de 4 semanas, então a dose é provavelmente a adequada. A anemia será corrigida em 2-4 meses se as doses forem apropriadas e qualquer causa subjacente tratada. Após o nível desejado de Hb ser atingido, a reposição de ferro deverá ser continuada durante 4-6 meses para repor os depósitos e atingir um valor de 50 µg/L de ferritina sérica. Para os casos mais severos de anemia ferropénica, a terapia oral pode ser necessária por pelo menos 6 meses até um ano. [13,15]

A escolha da formulação a administrar pode ser uma fonte de indecisão. O ferro oral tem duas formas de apresentação: comprimidos (com ou sem revestimento entérico e as formulações de libertação prolongada) e ampolas bebíveis. Os comprimidos não-revestidos são frequentemente a escolha inicial devido ao seu baixo custo, no entanto, os comprimidos com revestimento entérico e os de libertação prolongada têm sido cada vez mais preconizados pois são melhor tolerados. Estes últimos, apesar da crescente aceitação, são menos efectivos devido ao facto de poderem conter menos ferro e de haver a possibilidade deste não ser libertado no duodeno, local de absorção preferencial. De facto, doentes que tenham sido tratados sem sucesso com os comprimidos com revestimento entérico e de libertação prolongada podem responder favoravelmente à administração de sais ferrosos não revestidos. [14,15]

### **7.2.2 Terapia intravenosa**

O ferro intravenoso representa uma medida terapêutica eficaz e segura para corrigir a anemia ferropénica e pode ser considerado como uma alternativa à transfusão sanguínea. Apesar da facilidade de administração das preparações entéricas, múltiplos ensaios clínicos demonstraram uma resposta eritropoiética mais rápida e prolongada com ferro intravenoso que com os suplementos orais. Globalmente, o ferro intravenoso é superior em termos de eficácia, tolerância, previsibilidade de efeito e melhoria mais rápida da qualidade de vida dos pacientes em comparação com os suplementos ferrosos orais. Além disso, os preparados intravenosos podem solucionar o problema do abandono associado à terapêutica oral. [19]

Actualmente, as indicações para a terapia intravenosa são: fracasso do tratamento oral ou administração oral não tolerada, necessidade de um efeito rápido, má-absorção intestinal, privação pós-operatória da dieta entérica, úlcera péptica, hemorragia activa, anemia pós-operatória, contra-indicação à transfusão sanguínea e pacientes em que a taxa de perda crónica de ferro excede a velocidade de reposição com tratamento oral. [3,15,19]

Todas as formulações de ferro intravenoso são constituídas por um núcleo central de ferro elementar coberto por uma capa glucídica que estabiliza o complexo e retarda a libertação do ião. As diferentes formulações diferem no tamanho do núcleo férrico e na densidade da capa de hidratos de carbono. O peso molecular do complexo, reflexo do tamanho do núcleo e sua cobertura, determina a velocidade de degradação, e esta, por sua vez, condiciona a dose a administrar e o ritmo de infusão. Uma dose excessiva de ferro intravenoso poderia implicar uma libertação acelerada do ferro elementar do

complexo, o que iria ultrapassar a capacidade de união à transferrina plasmática, com possibilidade de reacções anafilactóides por excesso de “ferro livre”. [19]

O ferro intravenoso possui uma rápida biodisponibilidade para a eritropoiese e acelera a recuperação da anemia. O aumento esperado da Hb é de aproximadamente 1g/dl por cada 150 a 200mg de ferro intravenoso administrado. O seu efeito eritropoiético manifesta-se a partir do 7º ao 10º dia de tratamento, e atinge-se uma resposta positiva (aumento da Hb  $\geq 2$ g/dl) em 2 a 4 semanas. A dose de ferro necessária para corrigir o défice, com o objectivo de restabelecer as concentrações de Hb e repor os depósitos biológicos, deve calcular-se de forma individualizada em função do peso do doente e da concentração plasmática de Hb mediante a fórmula clássica de Ganzoni: défice de ferro (mg) = peso (kg) x [Hb alvo (g/dl) – Hb actual (g/dl)] x 2,4+500. Contudo, há poucos dados sobre a dose óptima e segura, com múltiplos regimes de administração publicados. Dependendo da preparação usada, a dose de ferro calculada pode ser dividida em doses administradas com 2-3 dias de intervalo ou como uma dose única total. Um dos regimes mais frequentemente empregue consiste em 100 a 200mg por dose, com um máximo de 600mg/semana, diluído em 100 a 250ml de soro fisiológico e perfundido em 20 a 30 minutos. [3,19]

Os efeitos secundários classicamente descritos são: cefaleia, urticária ou prurido, dor torácica, lombalgia, sabor metálico, artromialgias, tremor, náuseas e vómitos, diarreia, epigastralgia, edemas periféricos, hipotensão, bradicardia, proteinúria e outras reacções anafilactóides ou anafiláticas. Também se pode verificar um aumento leve e transitório dos valores da alanina-aminotransferase e aspartato-aminotranferase,

gammaglutamil transpeptidase e lactatodesidrogenase. Apesar disto, globalmente, a prevalência de efeitos adversos graves é muito baixa. [3,19]

### 7.3 Terapia de manutenção

Uma vez corrigida a anemia e as reservas normalizadas, uma dose baixa de manutenção pode estar indicada se existir uma situação de aumento das necessidades, por exemplo, em adolescentes com uma taxa de crescimento rápida. [13]

### 7.4 Fármacos

De seguida, expõem-se as formulações disponíveis em Portugal segundo o Mapa Terapêutico de 2009. [20]

#### 1. Fármacos orais com ferro bivalente

- **Gluconato ferroso:** Bioferro<sup>®</sup>, Hemototal<sup>®</sup>
- **Sulfato ferroso:** Tardyferon<sup>®</sup>, Ferro-Gradumet<sup>®</sup>

#### 2. Fármacos orais com ferro trivalente

- **Complexo hidróxido férrico-polimaltose:** Ferrum Hausmann<sup>®</sup>, Maltofer<sup>®</sup>
- **Proteínossuccinilato de ferro:** Fervit<sup>®</sup>, Fetrival<sup>®</sup>, Legofer<sup>®</sup>

#### 3. Fármacos parentéricos com ferro trivalente

- **Gluconato férrico e sódico:** Ferritin Oti<sup>®</sup>
- **Óxido de ferro-sacarose:** Venofer<sup>®</sup>

#### 4. Ferro associado ao ácido fólico

- **Ácido fólico + complexo hidróxido férrico-polimaltose:** Ferrum Fol Hausmann<sup>®</sup>
- **Sulfato ferroso + ácido fólico:** Ferrograd Fólico<sup>®</sup>, Folifer<sup>®</sup>, Tardyferon-Fol<sup>®</sup>

### **7.5 Avanços recentes**

A carboximaltose férrica é uma nova preparação isoosmolar de ferro trivalente em solução injectável ou para perfusão criada para poder administrar-se rapidamente em doses elevadas, tendo um óptimo perfil de segurança e tolerância. Em Portugal esta molécula é comercializada com o nome de Ferinject®. Diversos estudos corroboraram a sua eficácia e segurança, confirmando a rápida elevação dos valores de Hb e a reposição dos depósitos de ferro com poucos efeitos secundários de forma muito mais rápida que com a administração de ferro oral. [15,19,21]

O ferro dextrano de baixo peso molecular foi recentemente introduzido como um avanço na terapêutica intravenosa da anemia ferropénica pois permite a administração em uma infusão única total. Além da sua óbvia comodidade, também diversos estudos comprovaram um risco desprezível de reacções alérgicas. Em Portugal esta molécula responde pelo nome comercial de Cosmofer®. [3,22,23]

### **7.6 Posologia**

Em baixo, encontra-se uma tabela baseada no Prontuário Terapêutico de 2010 disponibilizada pelo Infarmed onde se discriminam as doses totais recomendadas por dia e respectivas quantidades de ferro elementar para cada fármaco disponível. Os campos em branco representam fármacos que não aparecem no Prontuário mas que serão incluídos no questionário objecto desta tese. [24]

Tabela 3: Fármacos e respectivas dosagens do Prontuário Terapêutico de 2010 [24]

| Fármacos  | Recomendações |                 |                 |
|---|---------------|-----------------|-----------------|
|   | Dose total    | Ferro elementar | Tomas           |
| Gluconato ferroso                                     | 1200-1800 mg  | 140-210mg       | 3 id            |
| Sulfato ferroso                                       | 400-600mg     | 130-195mg       | 2-3 id          |
| Hidróxido férrico                                     | 7             | 100-200mg       | 1-2 id          |
| Proteínossuccinilato de ferro                         | 15-30ml       | 40-80mg         | 1-2 id          |
| Gluconato férrico e sódico                            |               |                 |                 |
| Óxido ferro-sacarose                                  | 100-500mg     |                 | 2-3x/<br>semana |
| Carboximaltose férrica                                | Máx. 4ml/dia  | 200mg           | ≤ 3x/<br>semana |
| Ácido fólico + Complexo hidróxido férrico-polimaltose | 360mg         | 100mg           | 1id             |
| Sulfato ferroso + Ácido fólico                        | 250-325mg     | 80-105mg        | 1 id            |

## II. Objectivos

Os objectivos deste trabalho são:

- actualizar conhecimentos sobre a patogénese da anemia ferropénica abordando as novas descobertas em relação às proteínas envolvidas no metabolismo do ferro;
- abordar, do ponto de vista teórico, os testes recentemente descritos para o diagnóstico duma anemia ferropénica;
- descrever o que a bibliografia actual preconiza em relação ao tratamento da anemia ferropénica, referindo também quais os avanços nas diversas formulações terapêuticas disponíveis em Portugal;
- avaliar qual a situação real na Beira Interior no que concerne ao conhecimento das diversas formulações disponíveis e à selecção do tratamento utilizado na anemia ferropénica, tanto no que se refere à preferência de formulação como à dosagem inicial da terapêutica;
- conhecer os critérios mais frequentemente utilizados para definir a duração do tratamento da anemia ferropénica.

## III. Metodologia

### **Tipo de estudo**

O tipo de estudo utilizado para este trabalho foi o retrospectivo.

### **População alvo**

Para a realização desta investigação a população alvo foi constituída por médicos especialistas de Medicina Geral e Familiar, Medicina Interna, Ginecologia/Obstetrícia e Gastroenterologia das instituições de saúde da Beira Interior integradas no projecto do curso de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior: Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), Hospital Amato Lusitano (HAL) e Hospital Sousa Martins (HSM) e Centros de Saúde (CS) da Covilhã, Castelo Branco e Guarda.

### **Recolha de dados**

A recolha de dados foi efectuada através do questionário apresentado nas páginas seguintes. No referido documento constam perguntas referentes à caracterização dos elementos da amostra - especialidade de cada médico inquirido, respectivo ano de término da especialidade e local de exercício de profissão – e as questões relativas ao conhecimento e administração dos suplementos de ferro, suas formulações e dosagens, assim como sobre os critérios aplicados quanto à duração e fim do tratamento.

Este questionário era totalmente voluntário, respeitando o anonimato de cada participante.

### **Tratamento de dados**

O tratamento dos dados foi efectuado utilizando uma folha de cálculo do software Microsoft Office Excel 2007, tendo sido analisados através de testes de funções básicas de estatística descritiva.

**Faculdade de Ciências da Saúde  
Mestrado Integrado em Medicina  
Tese de Mestrado**

**“ Tratamento anemia ferropénica: estado da arte e prática clínica na Beira Interior”**

**Assinale com uma cruz (x):**

**Especialidade:**

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| Medicina Geral e Familiar | <input type="checkbox"/> |
| Medicina Interna          | <input type="checkbox"/> |
| Ginecologia/Obstetrícia   | <input type="checkbox"/> |
| Gastroenterologia         | <input type="checkbox"/> |

**Ano em que terminou especialidade:** \_\_\_\_\_

**Local de trabalho:**

Hospital: \_\_\_\_\_

Centro de Saúde: \_\_\_\_\_

**Em relação ao tratamento da anemia ferropénica:**

|  | Que suplementos de ferro conhece? | Quais utiliza? | Para os que utiliza, com que dosagem inicia tratamento no adulto? (id) |
|--|-----------------------------------|----------------|--|
| <b>Gluconato ferroso</b>                                     |                                   |                |  |
| <b>Sulfato ferroso</b>                                       |                                   |                |  |
| <b>Complexo hidróxido férrico-polimaltose</b>                |                                   |                |  |
| <b>Proteínossuccinilato de ferro</b>                         |                                   |                |  |
| <b>Gluconato férrico e sódico</b>                            |                                   |                |  |
| <b>Óxido ferro-sacarose</b>                                  |                                   |                |  |
| <b>Carboximaltose férrica</b>                                |                                   |                |  |
| <b>Ácido fólico + complexo hidróxido férrico-polimaltose</b> |                                   |                |  |

|                                       |  |  |  |
|---------------------------------------|--|--|--|
| <b>Sulfato ferroso + ácido fólico</b> |  |  |  |
|---------------------------------------|--|--|--|

**Tem preferência por formulação?**

|     |  |
|-----|--|
| Sim |  |
| Não |  |

**Qual?**

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| Comprimidos                       |  |
| Comprimidos efervescentes         |  |
| Comprimidos mastigar              |  |
| Comprimidos libertação prolongada |  |
| Ampolas bebíveis                  |  |
| Injectável                        |  |

**Numa anemia ferropénica moderada qual a duração em média do tratamento?**

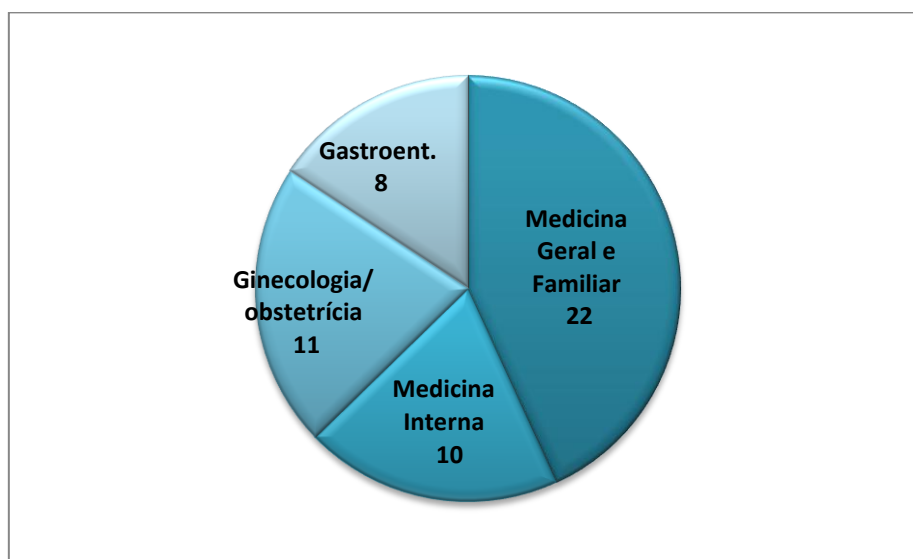
|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>1 mês</b>         |  |
| <b>2 meses</b>       |  |
| <b>3 meses</b>       |  |
| <b>4 meses</b>       |  |
| <b>5 meses</b>       |  |
| <b>6 meses</b>       |  |
| <b>7-12 meses</b>    |  |
| <b>13-18 meses</b>   |  |
| <b>&gt; 18 meses</b> |  |

**Qual/quais os critérios de fim de tratamento?**

**Obrigada pela sua colaboração!**

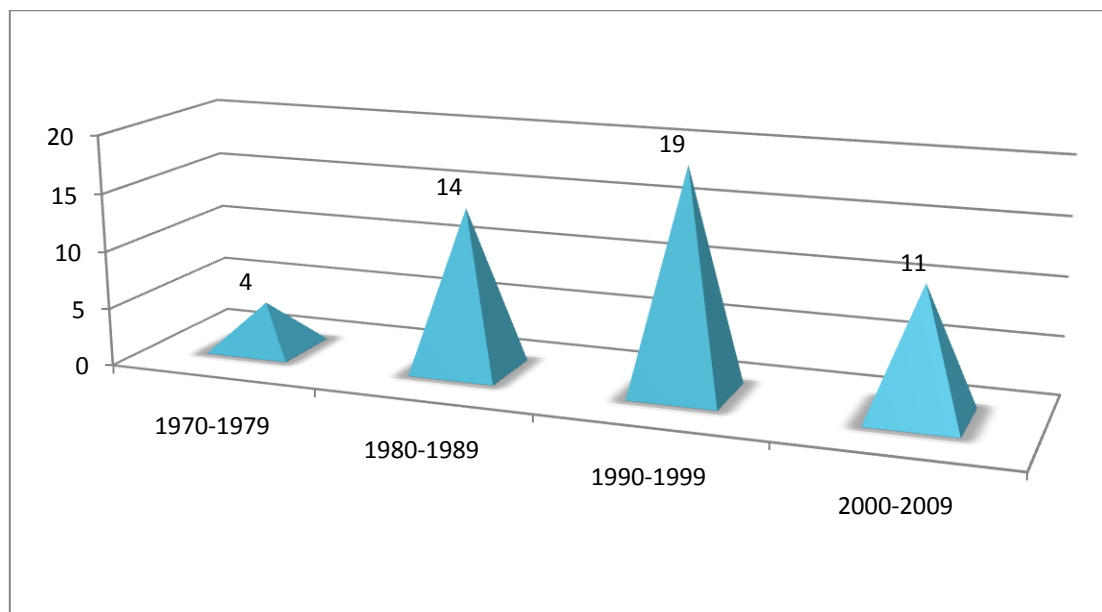
## **IV. Resultados**

Para a realização deste trabalho, recolheu-se uma amostra total de 51 médicos, sendo que 43% eram de Medicina Geral e Familiar (MGF), 22% da especialidade de Ginecologia/Obstetrícia, 20% de Medicina Interna e 16% de Gastroenterologia – gráfico 2.



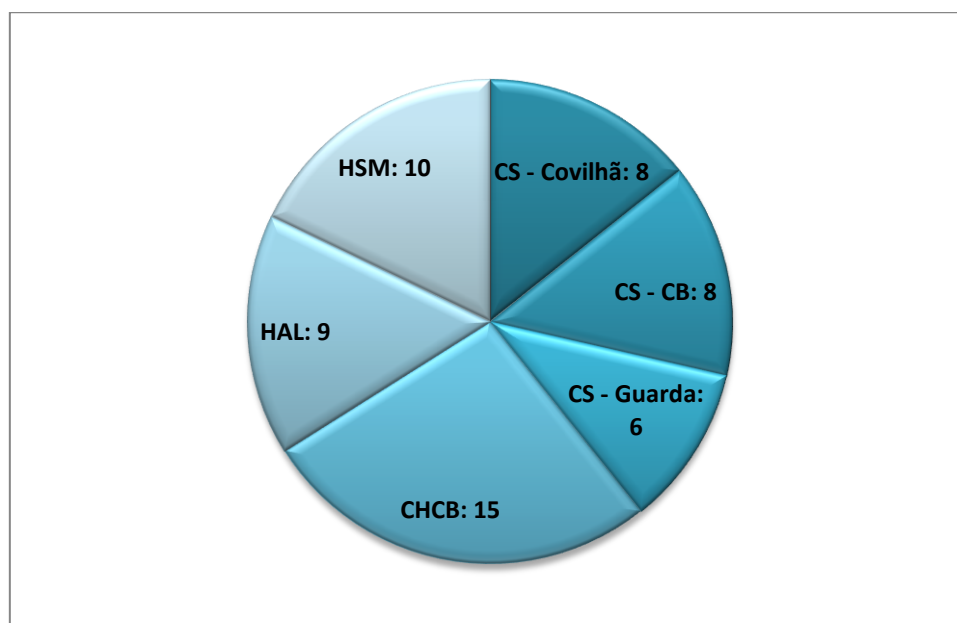
**Gráfico 2: Distribuição da amostra por especialidades médicas**

Deste total de 51 participantes apenas 48 responderam à questão do ano de término da respectiva especialidade sendo que a maioria (39,6%) concluiu a sua especialidade na década de 90, 29,2% terminaram na década de 80, 22,9% entre 2000 e 2009 e apenas 8,3% entre 1970 e 1979 – gráfico 3.



**Gráfico 3: Distribuição dos médicos participantes por década de finalização da especialidade**

No gráfico 4 pode observar-se a proporção de médicos participantes por cada unidade de saúde. Em relação à totalidade da amostra, o CHCB apresenta-se como o local com número mais elevado de participantes (27%) e o CS da Guarda com o menor (11%) enquanto os outros locais apresentam valores similares de participação.



**Gráfico 4: Relação de médicos participantes por cada unidade de saúde**

No referente às diversas preparações de ferro, quase todos os inquiridos conheciam o sulfato ferroso + ácido fólico (96,1%), sendo, conseqüentemente, este composto o mais utilizado (82,4%).

Em segundo lugar na frequência de fármacos conhecidos está o sulfato ferroso com 86,3% de respostas positivas e na terceira posição o proteínossuccinilato de ferro com 76,5% médicos reconhecendo a sua existência. No que respeita à utilização estes dois fármacos são igualmente quem ocupa a segunda e terceira posições com 62,7% e 49,0%, respectivamente.

Nas últimas posições, quanto ao conhecimento por parte dos médicos, encontram-se a carboximaltose férrica como o fármaco menos identificado, com 17,6%, e o gluconato férrico e sódico com 25,5%. São também estes os menos utilizados, com percentagens de 3,9% para a carboximaltose férrica e de 5,9% para o gluconato férrico e sódico – gráfico 5.

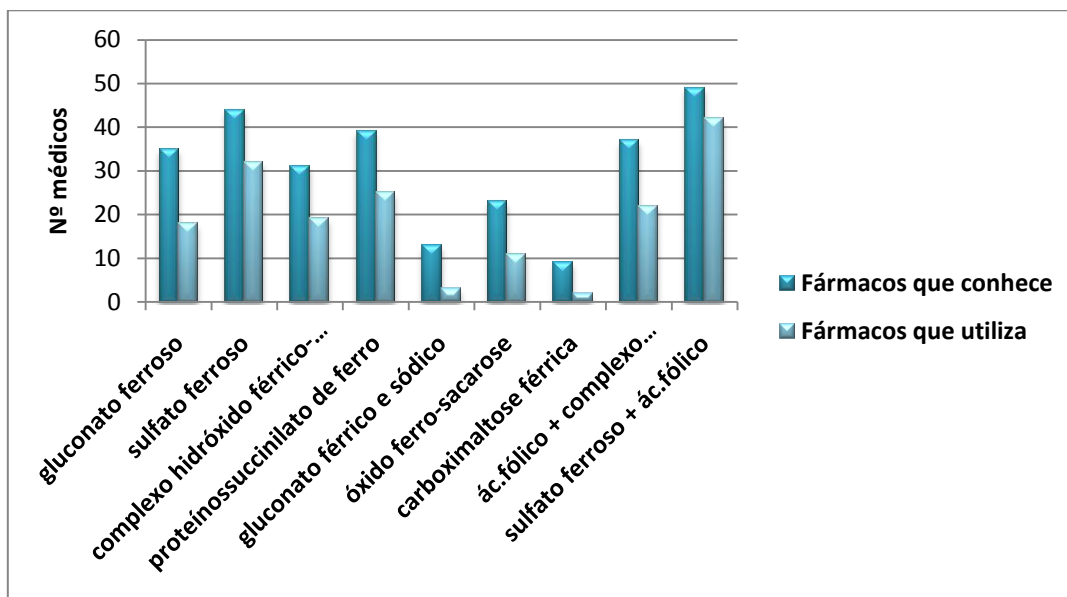


Gráfico 5: Preparações de ferro e representação da sua identificação e utilização

Quando inquiridos acerca de preferência por formulação dos diversos fármacos, 39 participantes (76%) manifestaram ter preferência por determinada formulação, enquanto que 12 médicos (24%) mostraram-se indiferentes – gráfico 6.

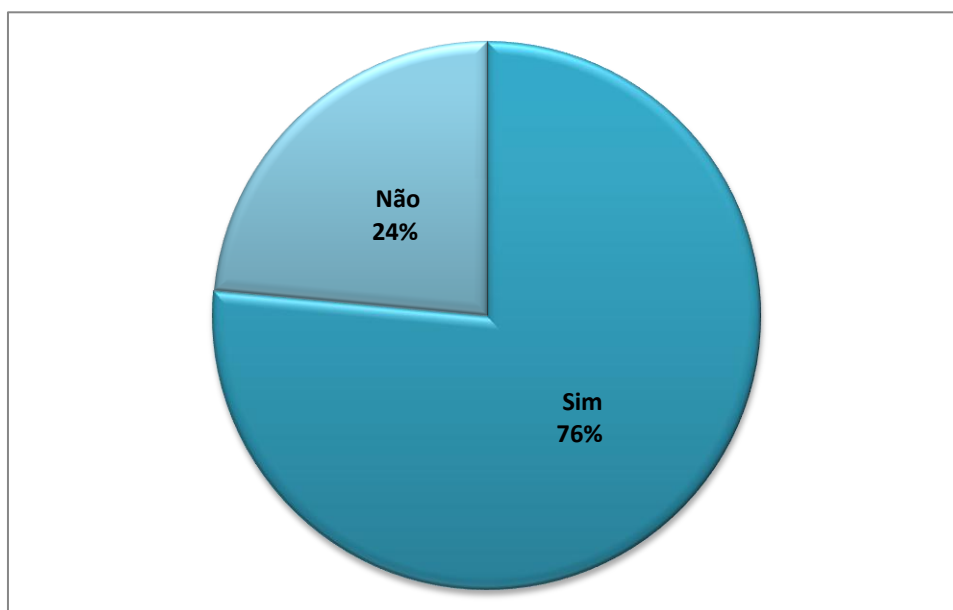


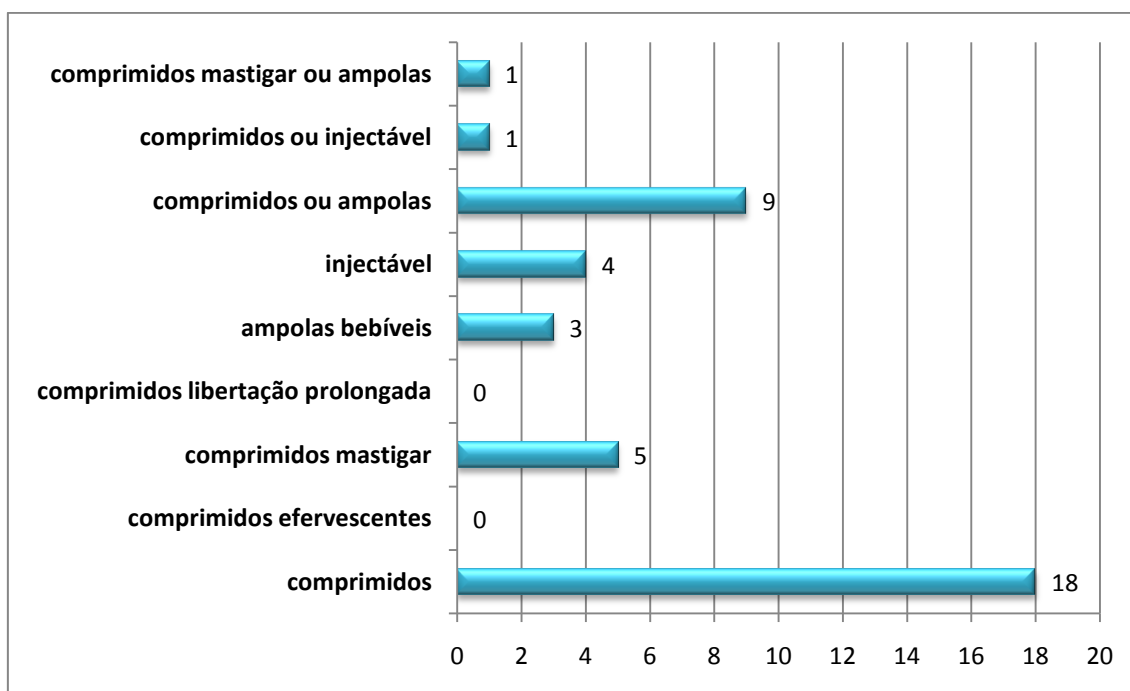
Gráfico 6: Percentagens das respostas à questão: "Tem preferência por formulação?"

Em relação às preferências na administração dos fármacos de acordo com as formulações disponíveis, a maioria dos médicos da amostra referiu preferir apenas a forma de comprimidos (35,3%), enquanto 17,6% admitiu serem os comprimidos ou as ampolas as suas duas opções predilectas.

As ampolas bebíveis, os comprimidos mastigáveis e as formas para injeção como opções isoladas de prescrição tiveram, sensivelmente, a mesma percentagem de preferência.

O resto dos inquiridos (2%) não manifestou opção preferencial apenas por um tipo de formulação, considerando indiferente tratar com comprimidos de mastigar ou ampolas ou então com comprimidos ou injectável.

Com zero respostas afirmativas quanto à sua utilização preferencial, surgem os comprimidos de libertação prolongada e os comprimidos efervescentes – gráfico 7.



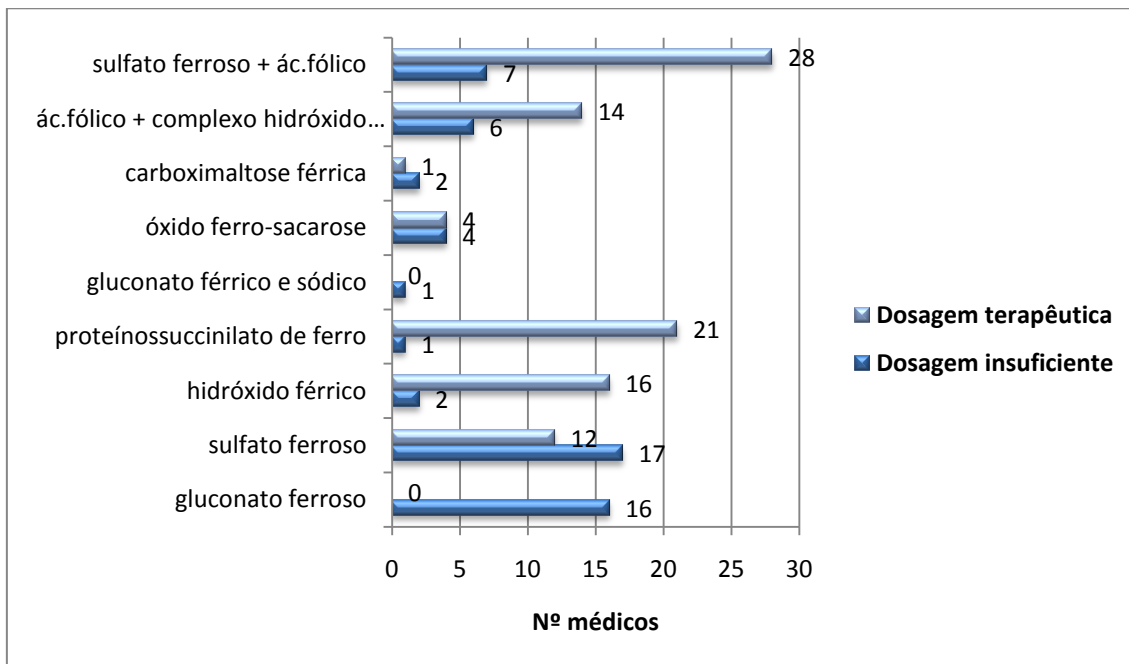
**Gráfico 7: Representação das preferências individuais pelas várias formulações medicamentosas disponíveis**

Quanto à avaliação da prescrição, de entre todos os fármacos referidos no inquérito, aquele que é mais frequentemente utilizado na dosagem terapêutica é o sulfato ferroso + ácido fólico com uma percentagem de 54,9%. Em segundo lugar surge o proteínossuccinilato de ferro com (41,2%) seguido pelo hidróxido de ferro (31,4%) e pelo ácido fólico + complexo hidróxido de férrico-polimaltose (27,5%). Os compostos utilizados com menor frequência na dose terapêutica são o gluconato ferroso e o gluconato férrico e sódico – gráfico 8.

Em relação à posologia insuficiente, o sulfato ferroso e o gluconato ferroso foram os suplementos de ferro com maior proporção de respostas com doses subóptimas, atingindo percentagens de 33,3% e 31,4%, respectivamente. Ao contrário do sulfato ferroso que teve algumas respostas correctas quanto à dosagem, o gluconato ferroso foi, na amostra considerada, mal administrado por todos os médicos que responderam a esta questão.

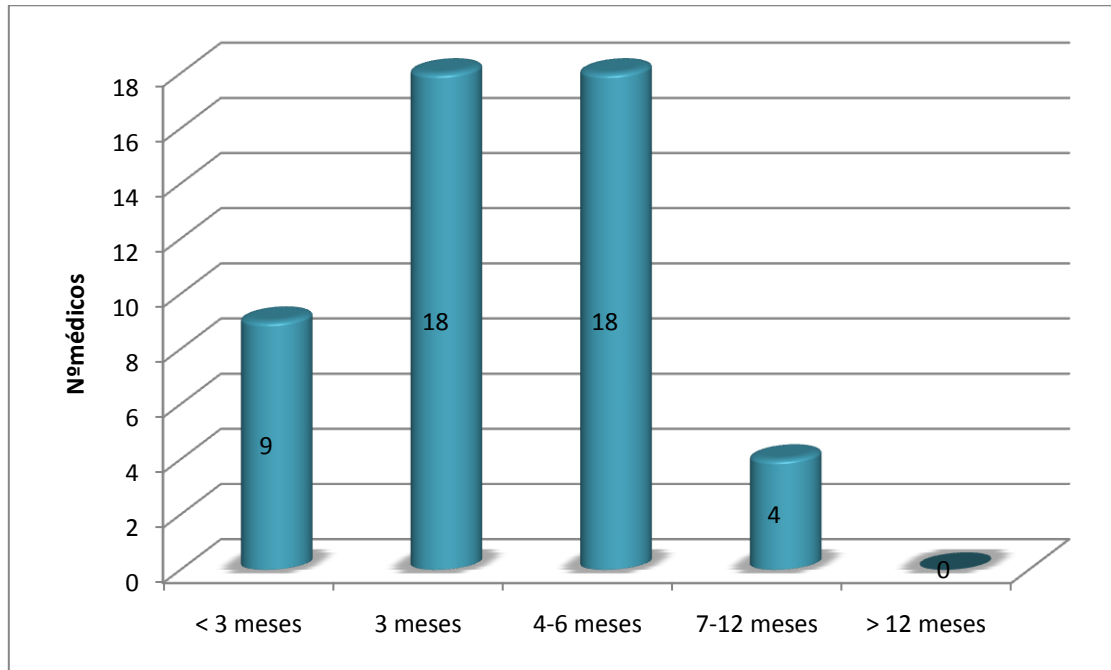
Também o proteínossuccinilato de ferro mostra uma grande discrepância entre as proporções de respostas acertadas com doses terapêuticas e erros de infratratamento. No entanto, ao contrário do gluconato ferroso, o primeiro é quase sempre prescrito na dose correcta. Situação semelhante surge com o hidróxido de ferro, como se pode verificar no gráfico 8.

Na prescrição dos ferros intravenosos, além de se terem obtido poucos dados no inquérito, os resultados mostram, igualmente, desconhecimento quanto às quantidades a administrar.



**Gráfico 8: Prescrição terapêutica: dosagem terapêutica vs dosagem insuficiente**

Quando questionados sobre a duração média em que efectuariam tratamento para uma anemia ferropénica moderada, as opções 3 meses e 4 a 6 meses tiveram exactamente a mesma proporção de respostas com uma percentagem de 35,3%. Seguidamente, 17,6% dos inquiridos afirmaram tratar durante um tempo inferior a 3 meses enquanto quatro participantes disseram preferir que o tratamento fosse entre 7 e 12 meses (7,8%). Nenhum médico assumiu que mais de 12 meses fosse a sua opção – gráfico 9.



**Gráfico 9: Respostas à questão: "Numa anemia ferropénica moderada qual em média a duração do tratamento?"**

Relativamente à última questão, sobre os critérios de fim de tratamento, esta era de resposta aberta, uma vez que não queríamos influenciar os médicos numa determinada direcção e assim constatar o que realmente consideram na sua prática clínica. Assim sendo, a maioria respondeu que a normalização dos valores laboratoriais (39,2%) seria o seu critério, não especificando quais os parâmetros que usariam. Esta opção foi seguida de forma próxima pela reposição dos valores normais de Hb.

Percentagens similares de médicos utilizariam em vez da Hb, o ferro sérico e a ferritina como decisores no processo de finalização do tratamento, com 25,5% e 27,5%, respectivamente. As respostas que consideravam a correcção da etiologia foram de 19,6% e a opção "resposta ao tratamento não especificada", 17,6%. Em última posição

surge a transferrina com apenas 7,8% de respostas positivas. Tudo isto pode ser confirmado no gráfico 10.

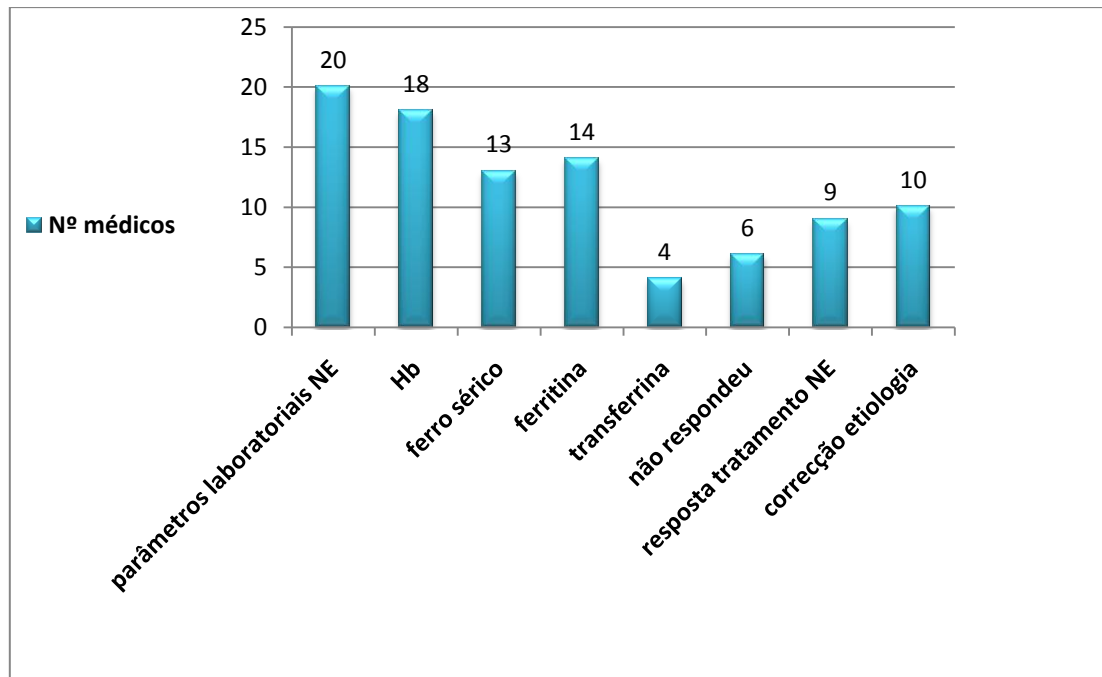


Gráfico 10: Critérios de fim de tratamento. NE: não especificado.

## V. Discussão

Quando nos propusemos realizar este trabalho, o nosso objectivo principal era verificar como se tratava a anemia ferropénica na Beira Interior pelos médicos que praticam Medicina nesta região do país. Optámos por seleccionar para a nossa amostra médicos das especialidades de MGF, Medicina Interna, Ginecologia/Obstetrícia e Gastroenterologia devido ao facto da anemia ferropénica ser mais frequentemente diagnosticada nestas valências. Apesar de a amostra recolhida não ser extensa, há certas conclusões que podemos tirar e que alertam para a necessidade de contínua actualização dos médicos acerca deste problema de saúde.

Entretanto, ao longo da realização da introdução, deparámo-nos com uma boa oportunidade de rever diversos conceitos acerca do metabolismo do ferro [2-9], de abordar as novas descobertas em relação às proteínas envolvidas neste metabolismo [9-12] e mesmo esclarecer acerca dos métodos de diagnóstico [2,15-17] e fármacos recentes [3,15,19,21-23] que poderão vir a ser utilizados frequentemente no futuro.

No entanto, se acerca dos novos avanços existem vários artigos internacionais que os descrevem, o mesmo já não acontece com a literatura nacional. Em Portugal, pelo que pesquisámos, há uma lacuna acentuada sobre o que está a surgir e principalmente há diversas contradições nos vários manuais disponíveis e que consultámos para elaborar a parte da terapêutica. O Mapa Terapêutico [20], o Índice Nacional Terapêutico [25], o Prontuário Terapêutico [24], são exemplo das fontes consultadas e, nem sempre concordantes.

Em relação aos resultados deste trabalho, o composto sulfato ferroso + ácido fólico surge como o fármaco mais reconhecido pelos médicos e também como o mais utilizado. Esta situação reflecte a grande sensibilização que existe por parte dos

médicos para a ocorrência frequente de anemia ferropénica na grávida e pela grande adesão à prevenção desta patologia quer a nível dos cuidados primários, quer mais especificamente no serviço de Ginecologia/Obstetrícia.

O sulfato ferroso isoladamente surge na segunda posição na lista de fármacos mais conhecidos e mais utilizados pois, além de já existir há bastante tempo, o seu uso é corrente e tal como exposto na introdução, os compostos ferrosos têm custo reduzido e também boa biodisponibilidade. [1,13,15]

A carboximaltose férrica, provavelmente por ser um avanço recente na terapêutica, foi assinalada como pouco conhecida e utilizada, além de que a sua utilização ser restringida ao meio hospitalar. [15,19,21]

O gluconato férrico e sódico teve também poucas respostas positivas quanto ao seu conhecimento e utilização, pois este composto está a cair em desuso na prática clínica. [24]

A adesão à preferência de formulação foi marcada (76%), contra apenas 24% de respostas negativas, reflectindo a experiência de cada clínico com os resultados da sua opção de prescrição.

Os comprimidos assumem-se como a preferência de formulação, seguidos da opção de resposta “comprimidos ou ampolas”. Associa-se esta constatação, ao facto de serem estas as formas mais cómodas de administração. [1,13,15]

Os comprimidos de libertação prolongada surgem com zero respostas afirmativas quanto à preferência de utilização, o que não significa necessariamente que não sejam utilizados mas sim que não o são como primeira escolha. Se bem que cada vez mais

preconizados e com crescente aceitação, estes são menos efectivos e, portanto, pode ser essa a razão explicativa. É, contudo, importante ter em mente que em casos de efeitos colaterais marcados das outras formas de comprimidos, os de libertação prolongada serão uma boa alternativa pois são melhor tolerados. [14,15]

Apesar de já existirem indicações claras internacionais sobre as situações em que se deve optar pelo ferro intravenoso e de este ser comprovadamente eficaz e seguro, através do nosso questionário observámos que esta modalidade de administração não mostrou grande adesão. Provavelmente, este facto se deva a que grande parte dos médicos inquiridos não trabalhe em contexto hospitalar. [19]

Quanto à prescrição das doses dos diversos preparados, o sulfato ferroso + ácido fólico é o mais frequentemente utilizado na dosagem terapêutica (54,9%), o que está de acordo com o facto de ter sido referido como o mais conhecido e o mais utilizado no questionário.

Em relação à posologia insuficiente, o sulfato ferroso (33,3%) e o gluconato ferroso (31,4%) foram os fármacos com maior proporção de erros de infratratamento, o que constitui uma preocupação, uma vez que estes suplementos de ferro estão preconizados internacionalmente como primeira linha na abordagem terapêutica. [1,13,15]

No que diz respeito à terapia intravenosa, os resultados mostram, igualmente, desconhecimento das doses óptimas de administração o que se pode justificar pelo uso exclusivo destas fórmulas em ambiente hospitalar. [19]

Acerca do tempo de tratamento médio numa anemia ferropénica moderada, aproximadamente um terço dos médicos da amostra tratariam durante 3 meses e uma proporção semelhante de inquiridos entre 4 a 6 meses. Ora, de acordo com o referido na introdução, 2 a 4 meses é o tempo normalmente necessário para normalização dos valores de Hb, enquanto 4 a 6 meses é aconselhado para repor os depósitos de ferro do organismo; assim, a primeira fatia de médicos que optou pela resposta “3 meses”, estaria a esquecer-se de repor os depósitos e a outra fatia estaria recordada deste facto. Apesar de 7,8% dos médicos terem referido tratar durante 7 a 12 meses, como a pergunta era sobre anemia ferropénica moderada e esse intervalo de tempo recomenda-se em anemias severas, a duração deste tratamento seria excessiva e desnecessária, havendo correcção da causa de ferropenia. [13,15]

É interessante observar que nos critérios de fim de tratamento, apenas 14 participantes (27,5%) referiram a ferritina como parâmetro de avaliação. Constata-se que a maioria dos médicos inquiridos não segue as recomendações da literatura que apontam para a reposição dos valores de ferritina como o indicador a considerar. [2,13,15,16]

## **VI. Conclusão**

As conclusões deste trabalho são:

- A existência de investigações recentes sobre o metabolismo do ferro levou a um maior conhecimento da patogenia da anemia ferropénica, o que permitiu a identificação da proteína hepcidina e contribuiu, igualmente, para o aparecimento de novos testes na avaliação do diagnóstico da anemia ferropénica – receptores séricos da transferrina, protoporfirina de zinco eritrocitária e conteúdo de Hb reticulocitária.
- Em Portugal não existe uniformidade na literatura em relação aos fármacos disponíveis para tratamento da anemia ferropénica e faltam recomendações aprovadas e estandardizadas sobre o diagnóstico e terapêutica.
- Não há concordância de critérios dos médicos da Beira Interior quanto à opção terapêutica em relação ao composto a utilizar e respectivas posologia e formulação e à duração do tratamento e sua suspensão. Assim, a maioria dos inquiridos:
  - ✓ utiliza sulfato ferroso + ácido fólico,
  - ✓ prefere os comprimidos como formulação,
  - ✓ prescreve o primeiro em dosagem terapêutica apesar de em relação ao demais compostos serem frequentes erros de infratratamento,
  - ✓ trata durante 3 a 6 meses,
  - ✓ nem sempre efectua uma correcta avaliação de fim do tratamento.

Os nossos resultados evidenciam que, de uma forma geral, a anemia ferropénica está a ser relativamente bem tratada na Beira Interior apesar de se terem constatado algumas deficiências na posologia prescrita.

## **VII. Bibliografia**

## Referências bibliográficas

1. Boccio JR, Iyengar V. Iron deficiency – causes, consequences and strategies to overcome this nutritional problem. *Biological Trace Element Research* 2003; 94:1-31.
2. Badham J, Zimmermann MB, Kraemer K. *Guía sobre Anemia Nutricional*. 1ª ed. Suíza: Sight and Life; 2007. p. 11-12, 16-21.
3. European School of Haematology. *Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism*. Italy: Forum Service Editore; 2009.
4. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008; 30(5):390-397.
5. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol*. 2008;88:7-15.
6. Marcel E, Conrad MD. Iron Deficiency Anemia. *eMedicine Hematology, Medscape* [serial online]. 2009 Aug 4. Available from:URL: <http://emedicine.medscape.com/article/202333-overview>
7. Anderson GJ, Frazer DM, McKie AT, Vulpe CD, Smith A. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism. *Bio-Metals*. 2005;18:339-48.
8. Bain BJ. *Interactive Haematology Imagebank* [CD-ROM]. Blackwell Science Ltd; 1999.
9. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu. Rev. Nutr*. 2006;26:323-42.
10. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin – central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol*. 2007 Jan;78(1):1-10.
11. Grau PW. La hepcidina, la grande dama del hierro. 2006.
12. Ganz T. Hepcidin – a regulator of intestinal absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005; 18:171-82.
13. British Columbia Medical Association. *Investigation and Management of Iron Deficiency* [Online]. 2004; Available from: URL:<http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/irondef.pdf>
14. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron deficiency anemia in adults. *Am J Med*. 2008 Nov;121(11):943-948.
15. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci*. 2010;55:548-559.
16. World Health Organization. *Iron Deficiency Anaemia – Assessment, Prevention, and Control - A guide for programme managers*. World Health Organization; 2001.
17. Rodak. *Hematology – Clinical Principles and Applications*. 2<sup>nd</sup> ed. Saunders; 2002.

18. Desai SP, Isa-Pratt S. Clinician's Guide to Laboratory Medicine. 2<sup>nd</sup> ed. Levis-Comp; 2002.
19. González ZM, Barrasa AG, Lorenzo LR, Renau AR. Hierro intravenoso. Cir Esp. 2009;86(4):196-203.
20. Mapa Terapêutico 2009.
21. Infarmed. Ferinject: folheto informativo. Infarmed;2007.
22. Júnior AF. Ferro endovenoso no tratamento da anemia ferropriva – seguro e eficaz. Ver Bras Hematol Hemot. 2007;29(2):103-108.
23. Infarmed. Cosmofer: folheto informativo. Infarmed;2007.
24. Prontuário Terapêutico 2010.
25. Índice Nacional Terapêutico 2009.
26. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. BSG Guidelines in Gastroenterology [serial online]. 2005 May; Available from:  
URL: [http://www.bsg.org.uk/pdf\\_word\\_docs/iron\\_def.pdf](http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/iron_def.pdf)
27. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2000;46(Suppl IV):iv1-iv5.
28. Stoltzfus RJ. Defining Iron-Deficiency Anemia in Public Health Terms: A Time for Reflection. J. Nutr. 2001;131:565S-567S.
29. Andrews NC. A genetic view of iron homeostasis. Semin Hematology. 2002; 39(4):227-34.
30. Oates PS. The role of hepcidin and ferroportin in iron absorption. Histol Histopathol. 2007;22(7):791-804.
31. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med. 1999;341:1986-95.
32. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002 Mar;282:G403-G414.
33. Trinder D, Fox C, Vautier G, Olynyk JK. Molecular pathogenesis of iron overload. Gut. 2002;51:290-5.