

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA

Henrique Umpierre Pedroso

**Anemia**

Porto Alegre

2022

[Digite texto]

Henrique Umpierre Pedroso

## **Anemia**

Trabalho Conclusão do Curso de Especialização em Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito para a obtenção do título de Pediatra.

Orientador: Prof. Dra. Liane Daudt

Porto Alegre

2022

[Digite texto]

## CIP - Catalogação na Publicação

Umpierre Pedroso, Henrique  
Anemia / Henrique Umpierre Pedroso. -- 2022.  
10 f.  
Orientadora: Liane Esteves Daudt.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Medicina, Pediatria, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. anemia ferropriva. 2. anemia megaloblástica. I.  
Esteves Daudt, Liane, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

[Digite texto]

## RESUMO

Anemia é a condição em que o número de células vermelhas e a capacidade de carrear oxigênio são insuficientes para suportar as necessidades fisiológicas do organismo. As ferramentas mais importantes para a abordagem inicial são anamnese e exame físico. Os sintomas de anemia ocorrem pela perda de volume de sangue ou pela redistribuição crônica de um baixo volume de sangue, sendo uma fração grande sequestrada no volume central, complicadas pela baixa capacidade de carreamento de oxigênio, além de sintomas relacionados a doença causadora de anemia. O resultado é fraqueza, dispneia e fadiga, intolerância ao frio e tontura. A classificação das anemias pode ser fisiológica, que leva em consideração distúrbios funcionais na produção ou na maturação das hemácias, ou pode ser morfológica, definida pelo tamanho das células. A abordagem inicial inclui detalhes da história clínica, exame físico cuidadoso e uma avaliação laboratorial. As principais etiologias são carenciais, podendo ser ferropriva (por carência de ferro) ou megaloblástica (por carência de vitamina B12 ou folato).

**Palavras-chave:** anemia ferropriva. Anemia megaloblástica.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
1.1	Classificação e Investigação .....	7
<b>2</b>	<b>ANEMIA FERROPRIVA .....</b>	<b>9</b>
2.1	Fatores de Risco.....	9
2.2	Diagnóstico .....	10
2.3	Profilaxia.....	10
2.4	Tratamento .....	10
<b>3</b>	<b>ANEMIA MEGALOBLÁSTICA .....</b>	<b>11</b>
3.1	Fonte e absorção .....	12
3.2	Diagnóstico .....	13
3.3	Tratamento .....	13
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>15</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Anemia é a condição em que o número de células vermelhas e a capacidade de carrear oxigênio são insuficientes para suportar as necessidades fisiológicas do organismo(1). O ponto de corte que distingue anemia de concentrações normais de hemoglobina pode ser definido como dois desvios-padrões abaixo da média para a população em questão. Cabe a discussão de que a concentração de hemoglobina isolada não define se o paciente é “funcionalmente anêmico”, considerando que essa concentração pode ser adequada para a manutenção das suas necessidades fisiológicas(2). Dada essa ressalva, a OMS define pontos de corte facilitadores para o diagnóstico de anemia(3) conforme a seguir:

População	Hemoglobina inferior a (g/dL)
Crianças de 6 a 59 meses	11,0
Crianças de 5 a 11 anos	11,5
Crianças de 12 a 14 anos	12,0
Mulheres com 15 anos ou mais, não grávidas	12,0
Mulheres grávidas	11,0
Homens com 15 anos ou mais	13,0

Fonte: Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG); 1998.

As ferramentas mais importantes para a abordagem inicial são anamnese e exame físico. Mesmo nas crianças mais jovens, as histórias gestacional, familiar e perinatal são fundamentais, além de medicações em uso, hábitos alimentares e a aparência geral da criança, que auxilia fortemente no diagnóstico(2).

A anemia nos recém-nascidos tem mecanismos fisiopatológicos próprios dessa faixa etária, por hemorragia, falha de eritropoiese, hemólise exagerada ou uma combinação dos três(4). Portanto, neste capítulo será tratada a manifestação desta entidade nosológica na faixa etária a partir dos pré-escolares.

[Digite texto]

Os sintomas de anemia ocorrem pela perda de volume de sangue ou pela redistribuição crônica de um baixo volume de sangue, sendo uma fração grande sequestrada no volume central, complicadas pela baixa capacidade de carreamento de oxigênio, além de sintomas relacionados a doença causadora de anemia. O resultado é fraqueza, dispneia e fadiga, intolerância ao frio e tontura.(2)

A velocidade da incidência dos sintomas sugere a etiologia da anemia, porque a vida útil de uma hemácia gira em torno de cem dias, e a compensação cardíaca gradual da capacidade reduzida de carreamento de oxigênio pode mascarar os sintomas. Quando os sintomas surgem rapidamente, provavelmente a perda de hemácias foi rápida, o que leva a pensar em hemólise ou sangramento. Contudo, se os sintomas são insidiosos, deve-se pensar em falha da hematopoiese que pode ter ocorrido por má nutrição, deficiências endocrinológicas ou doenças inflamatórias com inibição concomitante da absorção de ferro(2).

Ao exame físico, algumas características também podem ser sugestivas da etiologia. A palidez é inespecífica, mas quando há icterícia associada, deve-se considerar hemólise. Na ausência de doença hepática conhecida, a bilirrubinemia marca o turnover das hemácias. O exame da língua e da mucosa oral revelam deficiências de vitaminas, ferro e corticosteroide, enquanto a estatura e os ossos, particularmente a testa, a face e o crânio sugerem a cronicidade da hemólise e a expansão da medula óssea. O exame dos dedos revela anormalidades ósseas vistas em anemias congênitas. Linfonodomegalias, principalmente se associadas a hepatoesplenomegalia, podem sugerir doença infecciosa ou invasiva, bem como petéquias ou outras lesões de pele. A frequência cardíaca e a pressão arterial sugerem a gravidade da anemia, enquanto o pulmão pode já apresentar algum grau de edema(2).

## 1.1 CLASSIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

A classificação das anemias pode ser fisiológica, que leva em consideração distúrbios funcionais na produção ou na maturação das hemácias, ou pode ser morfológica, definida pelo tamanho das células(2).

Na classificação fisiológica, pode-se distinguir três mecanismos: desordens da produção de hemácias, em que a taxa de proliferação é inferior ao esperado para

[Digite texto]

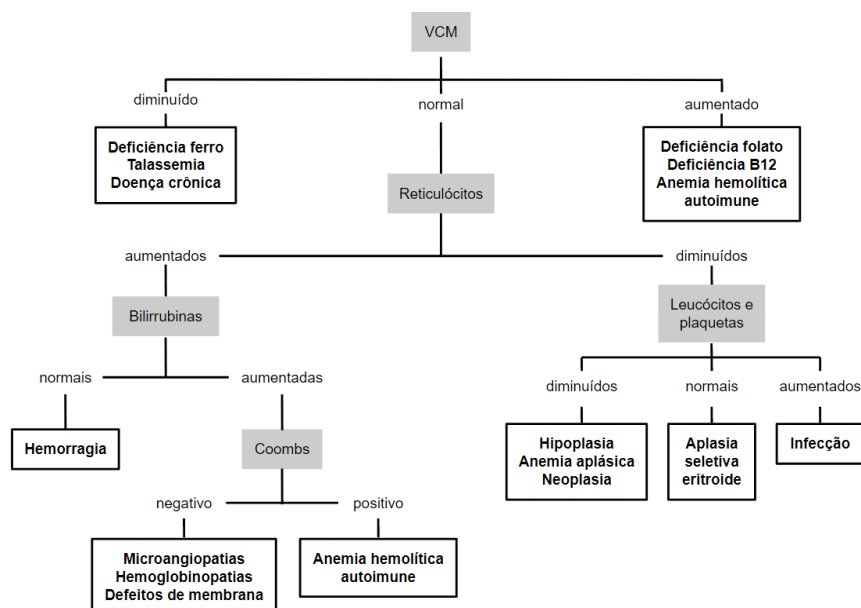
determinado grau de anemia; déficit na maturação da linhagem eritroide e, portanto, eritropoiese inefetiva, e; destruição eritrocitária ou perda de hemácias (hemólise ou hemorragia)(2).

Para fins práticos de diagnóstico deste manual, será discutida a classificação morfológica. Nessa classificação, as anemias são divididas em microcíticas, normocíticas e macrocíticas, e os processos fisiopatológicos não são excludentes(5). Nas anemias hemolíticas, por exemplo, ainda que os eritrócitos maduros sejam normocíticos, o VCM de todas as células pode ser aumentado, por causa dos reticulócitos. Além disso, durante o curso normal de uma doença, a classificação da anemia pode mudar de uma categoria para outra, resultante de outras variáveis clínicas(2).

A abordagem inicial inclui detalhes da história clínica, exame físico cuidadoso e uma avaliação laboratorial. Nessa etapa, a investigação deve conter hemograma, com leucograma e contagem de plaquetas, e reticulócitos. Dada a prevalência de anemia ferropriva nessa faixa etária, pode ser incluído perfil do ferro (ferro sérico, ferritina e capacidade ferropéxica)(6).

Baseada na avaliação inicial, em um segundo momento outros exames podem ser incluídos. Se houver macrocitose, é necessário avaliar vitamina B12 e folato, pois as deficiências desses dois fatores é prevalente e principal causa de anemia macrocítica. Também, se há reticulocitose (que por si só já pode aumentar o VCM), a avaliação deve conter bilirrubinas e teste de coombs. O papel do LDH é discutível, considerando que marca somente a hemólise intravascular(7).

Para a investigação diagnóstica, sugere-se o seguinte fluxograma:



[Digite texto]



Fonte: Marostica PJC, Villetti MC, Ferrelli RS, Barros E. Pediatría: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2018.

Considerando o propósito deste manual, neste capítulo serão abordadas as causas mais prevalentes de anemia na infância: anemia ferropriva e anemia megaloblástica.

## 2 ANEMIA FERROPRIVA

A absorção de ferro ocorre predominantemente no duodeno proximal. Em pH neutro, o ferro na forma  $Fe^{2+}$  rapidamente se converte em  $Fe^{3+}$ , que é insolúvel. O ambiente ácido do estômago auxilia a diminuir o pH e melhorar a solubilidade e, conseqüentemente, a absorção do ferro. Fígado e rins têm papel inexpressivo na excreção de ferro, portanto, a principal regulação dos estoques de ferro é pela ingesta. Normalmente, cerca de 10% do ferro ingerido é absorvido. Entretanto, na presença de deficiência de ferro, esse valor pode aumentar consideravelmente(2).

### 2.1 FATORES DE RISCO

Os mecanismos envolvidos na gênese da anemia ferropriva são:

1. Aporte inadequado de ferro: introdução precoce de leite de vaca (antes de um ano de idade); consumo excessivo de leite de vaca (mais de 700mL em maiores de um ano), ausência ou má adesão à suplementação profilática, quando indicado; alimentação complementar com alimentos pobres em ferro ou com baixa biodisponibilidade; dieta materna deficiente em ferro, gestação sem suplementação de ferro ou gestações múltiplas com pouco intervalo entre elas(1,8).
2. Aumento da demanda metabólica: prematuros, lactentes em crescimento rápido (velocidade de crescimento > p90) e puberdade(8).
3. Má absorção intestinal: síndromes de má absorção, gastrite atrófica, redução da acidez gástrica (uso de antiácidos, bloqueadores H2 ou inibidores de bomba de prótons)(2).
4. Perda sanguínea: traumática, cirúrgica, menstrual ou gastrointestinal (doenças inflamatórias, anti-inflamatórios não esteroides, verminoses)(2,8).

[Digite texto]

## 2.2 DIAGNÓSTICO

Considerando recomendações atuais de avaliação do perfil do ferro com um ano de idade, com ou sem anemia(9), frequentemente o diagnóstico será de depleção de ferro (reservas diminuídas com a quantidade funcional preservada), e não propriamente de anemia. Os achados laboratoriais são de microcitose, hipocromia e anisocitose aumentada(6). Quanto ao perfil do ferro, há diminuição da ferritina, do ferro sérico e da saturação de transferrina, com aumento da capacidade ferropéxica(1).

## 2.3 PROFILAXIA

Se não há fator de risco em recém-nascido a termo, com peso adequado para idade gestacional, a recomendação é de 1mg/kg/dia, a partir de 180 dias de vida, até 24 meses. Se há fatores de risco, a prescrição deve ser conforme a seguir:

- Recém-nascido a termo, com peso adequado para idade gestacional: 1mg/kg/dia, a partir de 90 dias de vida, até 24 meses.
- Recém-nascido a termo, com peso inferior a 2500g: 2mg/kg/dia, a partir de 30 dias de vida, até 12 meses. Dos 13 aos 24 meses, 1mg/kg/dia.
- Recém-nascido prematuro, com mais de 1500g: 2mg/kg/dia, a partir de 30 dias de vida, até 12 meses. Dos 13 aos 24 meses, 1mg/kg/dia.
- Recém-nascido prematuro, com menos de 1500g e mais de 1000g: 3mg/kg/dia, a partir de 30 dias de vida, até 12 meses. Dos 13 aos 24 meses, 1mg/kg/dia.
- Recém-nascido prematuro, com menos de 1000g: 4mg/kg/dia, a partir de 30 dias de vida, até 12 meses. Dos 13 aos 24 meses, 1mg/kg/dia(9).

## 2.4 TRATAMENTO

O tratamento é via oral, com 3 a 6mg/kg/dia de ferro elementar, em dose única ou fracionado, antes das principais refeições, por seis meses ou até reposição dos estoques, pela normalização da hemoglobina, VCM, HCM, ferro sérico, saturação da transferrina e ferritina sérica(9).

A escolha do composto de ferro deve levar em consideração custo, acessibilidade, facilidade posológica e perfil de efeitos adversos(1). As principais apresentações

[Digite texto]

disponíveis no mercado para administração em crianças são sulfato ferroso e glicinato férrico. O sulfato ferroso é mais biodisponível e é o único disponível no SUS. Já o glicinato é de maior facilidade posológica, pois a concentração de ferro elementar por mL é maior.

Os efeitos adversos mais comuns são dor abdominal, constipação e diarreia. Também pode haver escurecimento dos dentes e das unhas, se a criança leva a mão à boca logo após a administração da medicação. Contudo, estudos sugerem que, na dose mínima de 3mg/kg/dia, os parafeitos são incomuns(10). Outros estudos sugerem que a administração à noite pode diminuir os parafeitos, além de aumentar a absorção, por conta da diminuição da motilidade gastrointestinal(2).

Após cinco a dez dias do início do tratamento, já se espera um aumento na contagem dos reticulócitos. A hemoglobina deve aumentar em, pelo menos, 1g/dL, em hemograma de controle após trinta dias do início do tratamento(1).

As principais causas de falha de tratamento são a má adesão pelo perfil de efeitos adversos, dose inadequada, perda sanguínea persistente, deficiências concomitantes e diagnóstico incorreto. Na vigência de falha, devem ser investigadas medidas de adesão, como método de administração, dificuldade posológica (volume grande de medicação ou duas tomadas ao dia, conforme a rotina da criança), administração concomitante de polivitamínicos, ingestão de leite simultaneamente ou logo após receber o ferro(2). Se a adesão for adequada e não houver a resposta esperada, o especialista deverá ser consultado.

### **3 ANEMIA MEGALOBLÁSTICA**

O metabolismo do folato e da vitamina B12 são intimamente relacionados, e a deficiência de qualquer um deles pode se manifestar como anemia megaloblástica(2). A definição de “megaloblástica” se refere à aparência de células desproporcionais entre núcleo e citoplasma, o que sugere assincronia na maturação dessas estruturas(2,11).

São três as características principais da anemia megaloblástica. A primeira delas é a alteração morfológica provocada nas células. Além da macrocitose, o núcleo é proporcionalmente grande. Nos neutrófilos, pode haver hipersegmentação do núcleo, apresentando cinco ou seis lobos. Segunda, a anemia megaloblástica é marcada pela

[Digite texto]

hematopoiese inefetiva. Ou seja, os precursores surgem na medula óssea, mas são defeituosos, por isso não se diferenciam nem vão para o sangue periférico. Isso causa um aumento na eritropoietina, que provoca hiperplasticidade na medula, mas não aumenta a contagem de reticulócitos. O aumento do turnover celular causa aumento do LDH no sangue periférico, bem como as alterações causadas pela degradação da hemoglobina, como hiperbilirrubinemia indireta; os megaloblastos tem uma vida útil menos duradoura, o que agrega um componente de hemólise no sangue periférico. Por último, a alteração na maturação celular que causa a anemia megaloblástica acomete também as plaquetas e os precursores mielóides. Portanto, conforme a doença progride, todas as contagens podem diminuir, eventualmente apresentando pancitopenia(2,11).

### 3.1 FONTE E ABSORÇÃO

A vitamina B12 é proveniente da ingestão de alimentos de origem animal. A biodisponibilidade é muito variada, podendo ser cerca de dez vezes maior em alguns alimentos do que em outros(12). Os principais alimentos com vitamina B12 são fígado e alguns frutos do mar, contudo, não são consumidos frequentemente(1,2). Carne é rica em vitamina B12, mas ovos e leite nem tanto(2). A captação ocorre no duodeno pelo fator intrínseco, seguindo até o íleo distal ,onde é feita absorção(1).

A causa mais comum de deficiência de vitamina B12 é ingestão inadequada(1). Em lactentes, será por aleitamento materno exclusivo de mães com deficiência de vitamina B12, e, em crianças maiores, por dieta restrita vegetariana ou vegana(1) ou consumo de leite somente de cabra(2,13,14). Outras causas são as de defeito de absorção, de transporte ou de metabolismo, menos comuns(1,14).

O folato provém principalmente dos vegetais verdes frescos, aveia, algumas frutas e fígado, entretanto, o cozimento excessivo ou o processamento dos alimentos pode degradar o folato(14). A absorção ocorre no duodeno e no jejuno proximal(1).

Da mesma forma, a causa mais comum de deficiência de folato é nutricional, seja por dieta inadequada, seja pelo método de preparação dos alimentos(1). Pode ocorrer por aumento de demanda ou de perdas, como gestação, lactação, anemia hemolítica crônica, hipertireoidismo(2,14). Também há causas de defeito de absorção (cerca de somente 2% dos casos), de transporte ou de metabolismo, igualmente menos comuns(2).

### 3.2 DIAGNÓSTICO

Além das manifestações sistêmicas inespecíficas já conhecidas da anemia, é importante ressaltar que, na anemia megaloblástica, principalmente na que ocorre por deficiência de vitamina B12, é comum que haja disfunção neurológica(1,2). Essa sintomatologia se caracteriza por mielopatia simétrica, que acomete as colunas lateral e posterior da medula(2). As manifestações, nas crianças maiores, tipicamente começam por alterações sensoriais e proprioceptivas nos pés, que vão gradualmente ascendendo, até acometer mãos e braços(2). Se não forem tratadas, essas alterações podem se tornar parcialmente ou completamente irreversíveis, podendo evoluir para espasticidade ou ataxia(2,14). Nos lactentes, as manifestações neurológicas se manifestam por atraso no desenvolvimento, convulsões e déficit no crescimento. Na deficiência de folato, as manifestações neurológicas são menos exuberantes, como irritabilidade e outras alterações de humor(2).

Objetivamente, os achados laboratoriais são, além da diminuição da hemoglobina, aumento do VCM e do RDW. Pode ocorrer redução na contagem de leucócitos e de plaquetas, além de neutrófilos hipersegmentados, e a dosagem de vitamina B12 e de ácido fólico costumam estar diminuídas.(1) A hematopoiese inefetiva interrompe o metabolismo do ferro, portanto, na investigação laboratorial, pode ser constatado aumento do ferro sérico, da transferrina e da ferritina(1,2). Essas alterações podem ocorrer mesmo na vigência de uma deficiência de ferro, que fica oculta até que a eritropoiese seja corrigida(2).

### 3.3 TRATAMENTO

O tratamento da deficiência de vitamina B12 se dá pela aplicação intramuscular de 100 a 1000mcg, uma vez ao dia, durante uma semana. Após esse período, mantêm-se as aplicações de duas a três vezes por semana por mais duas semanas. A dose de manutenção deverá ser aplicada a cada três meses, e a duração deve ser avaliada conforme a causa; se ocorre por déficit na dieta e ele é corrigido, então o tratamento pode ser interrompido quando houver resolução da deficiência. Contudo, se a causa não for modificável, como um defeito de absorção, então a reposição deve se manter por toda a vida. No início do tratamento, por volta da segunda ou terceira semana, é recomendado

[Digite texto]

coletar hemograma de controle, com leucograma e contagem de plaquetas, e reticulócitos. No primeiro ano, deve ser repetido a cada seis meses, e, depois, anualmente(1,2,14).

O tratamento da deficiência de folato é por via oral, de 1 a 5 mg/dia. Se a causa da deficiência é reversível, o tratamento se dá por quatro meses. Se a causa for permanente, então a duração será indefinida(1,2,14).

A primeira resposta ao tratamento é reticulocitose, que começa em três dias e atinge seu pico por volta dos sete dias. Se há pancitopenia, a contagem de leucócitos e de plaquetas também começa a aumentar. Contudo, a hipersegmentação de neutrófilos persiste, e a normalização das alterações hematológicas pode ser percebida após seis a oito semanas de tratamento. As manifestações neurológicas começam a melhorar ainda na primeira semana, mas a reversibilidade é variável de criança para criança, sendo menos provável nas que apresentaram déficits no desenvolvimento. A recuperação total também é variável, e pode levar até cerca de seis meses(1,2,14).

#### **4 CONCLUSÃO**

A anemia é um achado frequente na infância, fundamentalmente pautada por carências nutricionais. Os achados da anamnese e exames laboratoriais acessíveis permitem o diagnóstico e o tratamento precoce, podendo evitar repercussões importantes e deletérias de longo prazo no desenvolvimento de habilidades cognitivas, comportamentais, linguagem e capacidades motoras das crianças.

## 5 REFERÊNCIAS

1. Marostica PJC, Villetti MC, Ferrelli RS, Barros E. *Pediatria: Consulta Rápida*. Artmed Editora; 2018.
2. Orkin SH, Nathan DG. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Elsevier Health Sciences; 2009.
3. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG); 1998.
4. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006 Mar 1;107(5):1747–50.
5. Brugnara C, Mohandas N. Red cell indices in classification and treatment of anemias. *Current Opinion in Hematology*. 2013 May;20(3):222–30.
6. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatric Clinics of North America*. 1996 Jun;43(3):599–622.
7. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British Journal of Haematology*. 2014 Jun 18;166(4):496–513.
8. Organization WH. *Guideline Daily Iron Supplementation in Infants and Children*. World Health Organization; 2016.
9. Sociedade Brasileira de Pediatria. *Consenso sobre anemia ferropriva: atualização: destaques 2021*. DIRETRIZES Departamentos Científicos de Nutrologia e Hematologia. 2021 Aug;
10. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron supplementation of breastfed infants from an early age. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Dec 10;89(2):525–32.
11. Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology: Macrocytic anaemias. *BMJ*. 1997 Feb 8;314(7078):430–430.
12. Watanabe F. Vitamin B12 Sources and Bioavailability. *Experimental Biology and Medicine*. 2007 Nov;232(10):1266–74.
13. Turck D. Cow's Milk and Goat's Milk. In: *World Review of Nutrition and Dietetics* [Internet]. Basel: S. KARGER AG; 2013 [cited 2021 Oct 2]. p. 56–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000351485>
14. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British Journal of Haematology*. 2014 Jun 18;166(4):496–513.