

# FERRITINA NOS DOENTES EM DIÁLISE

F. J. SILVA, S. ANDRADE, L. AGUILAR, O. RIBEIRO, M. A. SALGADINHO, J. SIMÕES

Serviço de Nefrologia. Hospital de Santa Cruz. Lisboa

## RESUMO

Avaliam-se as necessidades de ferro de um grupo de doentes insuficientes renais crónicos em hemodiálise e diálise peritoneal contínua ambulatória através da medição da ferritina sérica que tem sido referida como um bom índice dos depósitos de ferro nestes doentes. Comparamos os níveis de ferritina com os referidos noutros estudos, o tempo de diálise, as necessidades transfusionais, a terapêutica marcial em curso, o grau de anemia, a idade e o sexo dos doentes. Comparamos, também, a ferritina sérica com os índices globulares, o ferro sérico e transferrina, que têm sido tradicionalmente usados para guiar a terapêutica marcial. O valor médio da ferritina sérica foi superior ao que geralmente vem descrito para estes doentes. Não encontramos correlação com a idade ou o sexo. A correlação mais significativa foi com as transfusões de sangue efectuadas. Não se encontrou diferença significativa entre os doentes que tomavam ferro oral há mais de 6 meses e os que não tomavam, assim como não houve correlação com o tempo decorrido em diálise. No que respeita a outros índices de ferro houve apenas correlação com a percentagem de saturação da transferrina e com o ferro sérico. Interessantemente encontramos uma correlação negativa com o hematócrito e a hemoglobina.

## SUMMARY

### Serum ferritin in dialysis patients

Iron deficiency is an important aggravating factor in the anemia of renal disease. Serum ferritin is increasingly used to determine the needs of iron supplementation in dialysis patients. Our study included 38 patients under regular hospital dialysis and 5 patients on CAPD. We compared their serum ferritin levels with the time on dialysis, number of transfusions, hemoglobin, hematocrit, age and sex of the patients. The mean serum ferritin of our hemodialysis patients was higher than the values referred by others. We did not find any significant correlation between serum ferritin and age, sex or time on dialysis. The most significant correlation was with the number of transfusions received per patient, specially in the last 6 months. There was no significant difference when comparing the values of serum ferritin in the group of patients receiving oral iron for more than 6 months and those who had no iron supplementation. Like others we found a correlation of serum ferritin with serum iron and with the percentage of transferrin saturation. Interestingly we found a negative correlation of serum ferritin with the levels of hematocrit and hemoglobin.

## INTRODUÇÃO

A anemia na insuficiência renal crónica é de causa multifactorial.<sup>1</sup> Sendo a deficiência em ferro um factor de agravamento de anemia muito comum nestes doentes, é, geralmente, de importância menor como factor etiopatogénico, não sendo, no entanto de descurar por ser de fácil correcção.<sup>2, 3</sup> Por outro lado, a terapêutica marcial não é isenta de riscos, sobretudo a parentérica.<sup>4</sup> A ferritina sérica tem sido usada para avaliar as necessidades de ferro, apontando muitos trabalhos para uma excelente correlação ferritina sérica/depósitos de ferro, avaliados por punção de medula óssea e coloração de Perls para a identificação da hemossiderina.<sup>2, 5, 6, 7</sup> Estudámos os níveis de ferro numa população de insuficientes renais crónicos em diálise tentando determinar a percentagem de doentes em carência de ferro ou com excesso, a influência das transfusões e do ferro oral administrados, assim como do tempo de diálise, da idade e do sexo. Tentamos, também determinar a influência que a for-

ma de tratamento da insuficiência renal, hemodiálise ou diálise peritoneal contínua ambulatória, pode ter sobre os níveis de ferro.

A absorção intestinal de ferro depende do conteúdo total de ferro do organismo, sendo tanto maior quanto menor for esse conteúdo. Numa primeira fase o ferro absorvido pelas células epiteliais do intestino liga-se à apoferritina e a este agregado intracelular chama-se ferritina. Numa segunda fase a apoferritina cede o seu ferro à transferrina que o transporta até às células do sistema retículo endotelial, onde se vai ligar de novo à apoferritina podendo constituir uma forma de depósito intracelular de ferro ou ser usado na síntese da hemoglobina. A ferritina é formada por uma proteína, a apoferritina, à qual se vai agregar uma quantidade variável de ferro, constituindo um complexo hidrossolúvel. Sendo a principal forma de armazenamento de ferro é lógico que as suas concentrações séricas sejam um reflexo da quantidade de ferro total do organismo. A hemossiderina, a outra importante forma de depósito do ferro, parece ser uma forma degradada e insolúvel de ferritina.

**MATERIAL E MÉTODOS**

Foram estudados 38 doentes em hemodiálise, 19 do sexo masculino e 19 do sexo feminino, dos quais um foi excluído porque quando foi extraído sangue para doseamento da ferritina por RIA estava a fazer um estudo da cinética do ferro, com 59 Fe o que, provavelmente, justifica os valores muito elevados de ferritina verificados. As idades destes doentes variavam de 9 a 80 anos, com uma média de 51 anos. Tinham um tempo médio de hemodiálise de 15,7 meses, fazendo 12 horas semanais de hemodiálise, com filtros capilares. A sua dieta continha 1 g/kg/dia de proteínas e recebiam suplementos orais de multivitaminas e ácido fólico. Todos tomavam hidróxido de alumínio. O ferro oral, sob a forma de sulfato ferroso, foi prescrito a 23 doentes, numa dose de 500 mg por dia, por um período superior a 6 meses; os restantes 14 doentes não recebiam ferro há mais de 6 meses. Nenhum doente estava medicado com androgénios. Foram excluídos do estudo os doentes com testes de função hepática anormal. Foram estudados 5 doentes em diálise peritoneal contínua ambulatoria todos do sexo masculino, com idades compreendidas entre 34 e 50 anos, média 38,8 anos. Todos tinham estado anteriormente em hemodiálise e a média de meses em D.P.C.A. foi de 6 meses. A sua dieta continha 1,5 g/kg/dia de proteínas e recebiam regularmente multivitaminicos, ácido fólico e hidróxido de alumínio. Não estavam medicados com ferro ou androgénios. Nenhum doente tinha evidência de doença hepática activa.

Foram utilizados como grupo de controlo 11 adultos voluntários, 7 do sexo feminino e 4 do sexo masculino. As idades variavam de 22 a 44 anos, média 29 anos.

O valor da ferritina sérica foi determinado através de método imuno-radiométrico, two site IRMA (Phadebas Ferritin PRIST<sup>®</sup>), usando discos de papel como fase sólida. Os valores normais para este método são: sexo masculino - 13 a 230 ng/ml (média 55 ng/ml) sexo feminino - 6 a 140 ng/ml (média 29 ng/ml).

Utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson para comparar os valores da ferritina com a idade, hemoglobina, hematócrito, constantes globulares, siderémia, transferrina, transfusões, ferro oral administrado e tempo em diálise. Utilizou-se o teste t de Student para comparar as médias da ferritina sérica nos doentes em HD, DPCA e grupo controlo.

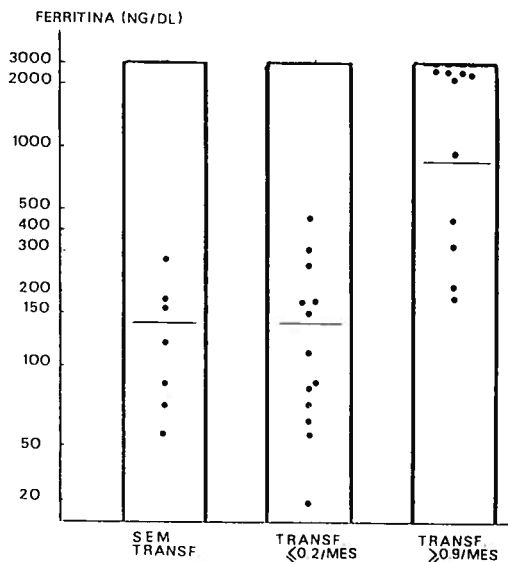


Figura 1: Valores médios de ferritina sérica de acordo com o número de transfusões.

**RESULTADOS**

Obtivemos um valor médio de 260 ng/ml para o total da população estudada. No Quadro 1 estão descritas as médias geométricas segundo o sexo e forma de tratamento. A média do grupo de controlo foi de 74 ng/ml.

QUADRO 1 Média geométrica dos valores da ferritina (ng/dl)

	Geral	Sexo masc.	Sexo fem.
HD	285,6	290	281
DPCA	129,9	129,9	—
Pop. Total	260	245,5	281
Controlo	74	155,5	48,4

Considerando os doentes em hemodiálise verificámos que 9 (24,3 %) apresentavam valores de ferritina sérica inferiores a 150 ng/ml, o que significa, provavelmente, depósitos de ferro pequenos ou nulos.<sup>5,7,8</sup> Os seus valores de siderémia e percentagem de saturação de transferrina eram baixos. Um segundo grupo de 13 doentes (35,1 %) tinha valores compreendidos entre 150 e 350 ng/ml. Os restantes 15 doentes (40,5 %) apresentavam valores de ferritina sérica superiores a 350 ng/ml e provavelmente tinham depósitos excessivos de ferro.<sup>2,5,7</sup> O Quadro 2 mostra estes grupos e os respectivos valores de hemoglobina, siderémia e percentagem de saturação da transferrina. No mesmo quadro podem observar-se as características da população em DPCA.

O Quadro 3 mostra o tempo médio de hemodiálise de cada grupo, assim como a média transfusional e a terapêutica de ferro a que estavam submetidos os doentes.

Verificámos que os doentes politransfundidos tinham valores médios de ferritina muito superiores aos verificados nos doentes com poucas ou nenhuma transfusões (Fig. 1). Obtivemos uma boa correlação entre os logaritmos dos

QUADRO 2 Valores médios globais e por grupos

I — DOENTES EM HEMODIÁLISE				
	Médias Aritméticas			
	F.S. (ng/dl)	HB	Siderémia	% Sat. Transf.
Grupo 1 F.S. ≤ 150 n = 9	68,88 ± 32,28	9,2 ± 1,34	48,8 ± 21,92	22,5 ± 13,02
Grupo 2 150 < F.S. ≤ 350 n = 13	231,30 ± 71,12	7,95 ± 1,29	73,9 ± 32,83	34,8 ± 17,24
Grupo 3 F.S. > 350 n = 15	1293,0 ± 897,0	8,22 ± 1,75	88,7 ± 41,80	43,0 ± 25,88
Total	596,7 ± 800,49	8,38 ± 1,55	73,3 ± 37,15	35,2 ± 21,06
II — DOENTES EM DPCA				
	Médias Aritméticas			
	F.S. (ng/dl)	HB	Siderémia	% Sat. Transf.
n = 5	295,6 ± 374,4	12,74 ± 3,25	82,8 ± 21,64	28,96 ± 3,01

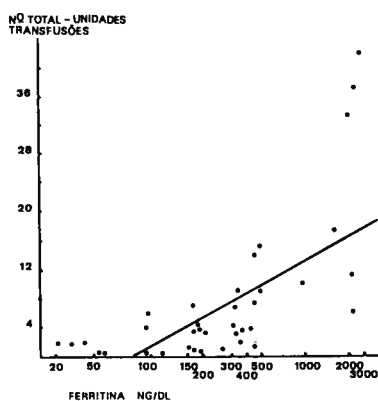


Figura 2: Correlação ferritina sérica vs número total de transfusões (P < 0,001; R = 0,665)

valores de ferritina sérica e o número total de transfusões (Fig. 2). A correlação entre o logaritmo da ferritina e o número de transfusões efectuadas nos 6 meses que precederam o início do estudo, foi muito significativa (Fig. 3).

Também foi boa a correlação com a média de transfusões/doente/mês (Fig. 4).

No que respeita a índices de ferro não se verificaram correlações com as constantes globulares nem com a transferrina. A correlação com a percentagem de saturação da transferrina e com a siderémia foi significativa (Figs. 5 e 6) (P < 0,01 e P < 0,01).

Finalmente, verificámos uma correlação negativa entre a ferritina sérica e a hemoglobina (Fig. 7) (P < 0,01).

### DISCUSSÃO

O valor médio de ferritina, 260 ng/ml, é significativamente superior ao do nosso grupo de controlo, 74 ng/ml, e superior aos descritos noutros trabalhos.<sup>2, 5, 7, 8, 9</sup> Isto pode dever-se às características da população estudada que é constituída por uma unidade hospitalar com indivíduos de alto risco, com uma média de transfusões várias vezes superior à descrita por esses autores e com um tempo de diálise baixo em contraste com populações estáveis, de baixas necessidades transfusionais e há muitos anos em diálise.

### QUADRO 3 Valores médios globais e por grupos (continuação)

DOENTES EM HEMODIÁLISE			
	Tempo médio em HD (meses)	Transfusões Unid./mês	Ferro * Oral
Grupo 1 F.S. ≤ 150 n = 9	14,3 ± 13,1	0,1	44,4 %
Grupo 2 150 < F.S. ≤ 350 n = 13	11,6 ± 12,48	0,5	53,8 %
Grupo 3 F.S. > 350 n = 15	20,1 ± 13,29	1,0	73,3 %
Total	15,7 ± 13,2	0,7	59,4 %

\* % de doentes a tomar Ferro oral há mais de 6 meses.

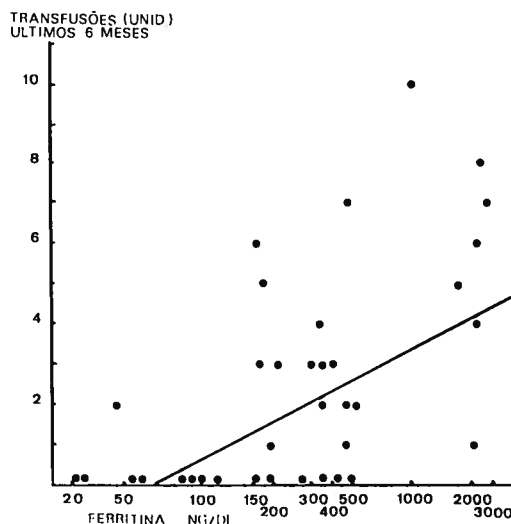


Figura 3: Correlação ferritina sérica vs número de transfusões nos últimos 6 meses (P < 0,001; R = 0,714)

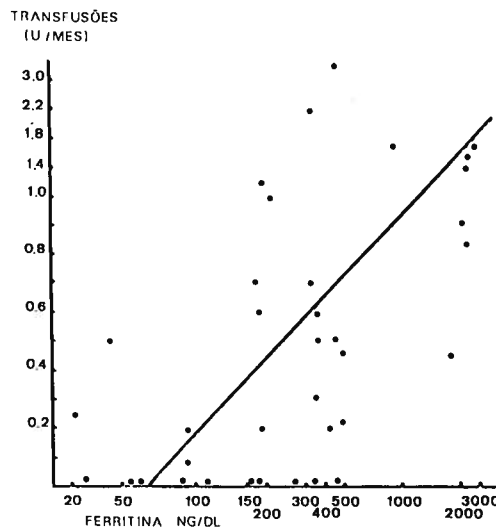


Figura 4: Correlação ferritina sérica vs número de transfusões/mês (P < 0,01; R = 0,46)

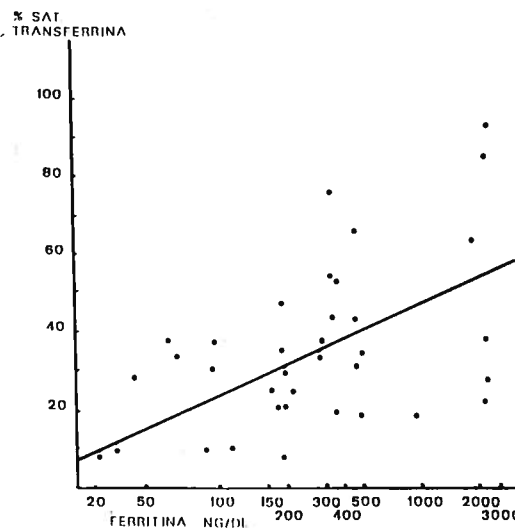


Figura 5: Correlação ferritina sérica vs percentagem de saturação da transferrina (P < 0,01; R = 0,518)

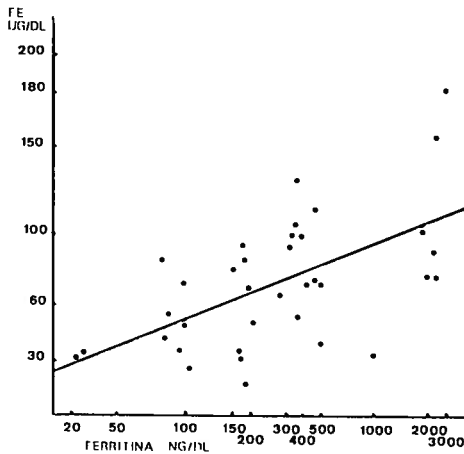


Figura 6: Correlação ferritina sérica vs sideremia ( $P < 0,01$ ;  $R = 0,571$ )

A correlação normal ferritina/idade não foi encontrada nos nossos doentes, ao contrário do que se verifica nos indivíduos saudáveis, em que a ferritina aumenta com a idade.<sup>10</sup>

Nos indivíduos saudáveis a ferritina média é superior no sexo masculino<sup>11</sup>; nos hemodialisados esta diferença não se verifica, sendo semelhantes as médias em ambos os sexos.

Os doentes com provável carência de ferro, 24,3% dos hemodialisados, apresentam-se em percentagem idêntica à já descrita em estudos anteriores.<sup>3</sup> Devemos salientar ainda, que uma percentagem apreciável de hemodialisados, 40,5%, estavam em risco de hemossiderose.<sup>3</sup>

Embora as ferritinas médias de doentes em DPCA e HD fossem, respectivamente, 129,9 ng/ml e 285,6 ng/ml, não encontramos diferença estatisticamente significativa, o que pensamos ser devido ao pequeno número de doentes em DPCA no estudo. De qualquer forma, pudemos observar que o grau de anemia nestes doentes era menor que nos hemodialisados ( $P < 0,01$ ) e que as necessidades transfusionais eram nulas.<sup>12, 13</sup>

Não encontramos diferença significativa entre as ferritinas dos doentes que tomavam ferro oral há mais de 6 meses e dos que não tomavam. Pensamos que, uma vez que os mecanismos de absorção intestinal de ferro estão integros,<sup>14</sup> a quantidade de ferro oral que é absorvido dependerá da riqueza dos depósitos e portanto do valor da ferritina sérica.

Não encontramos correlação significativa com o tempo de diálise. Tem havido controvérsia quanto a se a ferritina aumenta ou diminui com o tempo nos doentes em hemodiálise.<sup>2, 5</sup> Em face dos nossos resultados, pensamos que apesar do balanço de ferro ser habitualmente negativo nos hemodialisados,<sup>15, 16</sup> o valor da ferritina dependerá mais do protocolo a que os doentes são submetidos, ou seja, se são ou não politransfundidos, se tomam ou não ferro regularmente.

O facto de cada unidade de sangue ter cerca de 200 a 250 mg de ferro, quantidade apreciável em relação ao total de ferro do organismo (3 a 4 g), leva-nos a pensar que se a ferritina sérica é um bom indicador dos depósitos de ferro deve ter uma boa correlação com as transfusões. Nos nossos doentes encontramos boas correlações com o número total de transfusões ( $r = 0,665$   $P < 0,001$ ) e o número de unidades/mês ( $r = 0,46$   $P < 0,01$ ). Interessantemente, a correlação com o número de transfusões efectuadas nos últimos 6 meses foi ainda melhor ( $r = 0,714$   $P < 0,001$ ), o que pode significar terem estas transfusões maior importância para os depósitos de ferro do organismo, por ter havido um balanço positivo de ferro durante esse período com acumulação progressiva na medula e SRE.

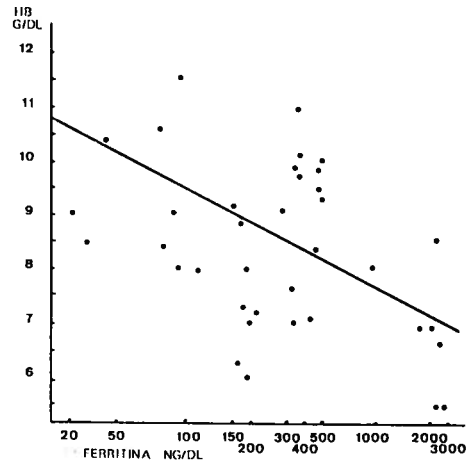


Figura 7: Correlação ferritina sérica vs hemoglobina ( $P < 0,01$ ;  $R = -0,40$ )

Curiosamente encontramos uma correlação inversa entre a hemoglobina e a ferritina ( $r = -0,4$   $P < 0,01$ ) assim como entre o hematócrito e a ferritina ( $r = -0,465$   $P < 0,01$ ). Os altos níveis de ferritina em doentes com anemia grave devem-se a uma medula hipoproliferativa e incapaz de utilizar os seus depósitos de ferro. Os 8 doentes com valores de ferritina superiores a 1000 ng/ml apresentavam uma hemoglobina média de 6,85 g/dl e levavam, em média, 1,2 U de sangue por mês, o que comparado com os restantes doentes que apresentavam uma hemoglobina média de 8,74 g/dl, recebendo uma média transfusional de 0,74 U de sangue por mês, se verificou representar uma diferença com significado estatístico ( $P < 0,001$ ).

Os índices clássicos usados para guiar a terapêutica marcial, sideremia e transferrina, são insuficientes para estabelecer o balanço de ferro destes doentes. O doseamento da ferritina sérica parece constituir um bom índice do balanço cumulativo de ferro, correlacionando-se muito bem com as transfusões. Assim, a terapêutica marcial nestes doentes deveria ser guiada através daquele doseamento e ser preferentemente oral porque a absorção de ferro parece estar condicionada pela riqueza dos depósitos, reduzindo-se os riscos de hemossiderose.

Um grupo considerável de doentes do nosso estudo tem um balanço positivo de ferro porque se estabelece um ciclo vicioso anemia hipoproliferativa grave — múltiplas transfusões - acumulação de ferro com bloqueio da sua utilização.

## BIBLIOGRAFIA

1. ANAGNOSTOU, A.: Hematological consequences of renal failure, in *The Kidney*, B. Brenner, F. Rector (eds). Philadelphia, Saunders, 1981; pp. 2184-2203.
2. DOCCI, D.: Serum ferritin in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron*, 1983; 34: 201-202.
3. ESCHBACH, J. W.: Hematologic problems of dialysis patients, in *Replacement of Renal Function By Dialysis*, W. Drukker (eds) Martinus Nijhoff Publ. 1983; pp. 630-645.
4. LUSVARGHI, E.: Un caso di ipersiderosi. *Min Nefr* 1982; 29: 71-83.
5. MARCO-FRANCO, J. E.: Serum ferritin in hemodialysis. *Nephron*, 1982; 32: 57-59.
6. MILMAN, N.: Serum ferritin in healthy Danes: Relation to marrow haemosiderin iron stores. *Dan. Med. Bull.*, 1983; 30: 115-120.

7. LYNN, K. L.: Serum ferritin concentration in patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin. Nephrol.*, 1980; 14: 124-127.
8. MIRAHMADI, K. S.: Serum ferritin level. Determinant of iron requirement in hemodialysis patients. *JAMA*, 1977; 238: 601-603.
9. CELADA, A.: Serum ferritin and iron stores in patients on maintenance dialysis. *Nefrologia*, 1982; 2: 165-168.
10. SCHAFER, A. I.: Iron deficiency and iron-loading anemia, in *Principles of Internal Medicine*, Harrison (eds.) McGraw-Hill, 1983; pp. 1848-1853.
11. LIPSCHITZ, D. A.: A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N. Engl. J. Med.*, 1974; 290: 1213-1216.
12. MONCRIEF, J. W.: CAPD — Worldwide experience, in *Peritoneal Dialysis*, Karl D. Nolph (eds.) Martinus Nijhoff. Publ. 1981; pp. 178-212.
13. DE PAEPE, M. B. J.: Influence of CAPD on the anemia of endstage renal disease. *Kid. Int.*, 1983; 23: 744-748.
14. BEZWODA, W. R.: Iron absorption in patients on regular dialysis therapy. *Nephron.*, 1981; 28: 289-293.
15. MOHRING, K.: Comparative evaluation of iatrogenic source of blood loss during maintenance dialysis. *Proc. EDTA*, 1982; 233-241.
16. VON HARTITZSCH, B.: Response to parenteral iron with and without androgen therapy in patients undergoing regular hemodialysis. *Nephron.*, 1976; 17: 430-438.

Pedido de separatas: Francisco Oliveira e Silva  
R. Prof. Mark Attrias,  
Lote A3, 3.º-B  
1600 Lisboa. Portugal.