

# *Por que Tratar a Deficiência de Ferro nos Distúrbios Respiratórios do Sono?*

*Ryan Kerstein, Paul Stimpson e Helen Caulfield*

## **Introdução**

A adenotonsilectomia, para os distúrbios respiratórios do sono (DRS), é uma das cirurgias mais comumente realizadas na faixa etária pediátrica. Na Inglaterra aproximadamente 30.000 adenotonsilectomias são realizadas por ano, com um índice de complicação de 5,7%, incluindo hemorragias secundárias <sup>1</sup>. Entretanto, ainda sabe-se pouco a respeito da etiologia e do desenvolvimento da hipertrofia adenotonsilar. Os modelos atuais propostos para a patogenia incluem alergia, alterações linfoproliferativas, apoptose e biofilmes <sup>2-4</sup>, contudo nenhuma dessas teorias é conclusiva.

Diversos estudos, em populações de adultos com DRS, demonstraram que a suplementação com ferro pode reduzir a incidência e os efeitos dos DRS. Zilberman et al. observaram uma relação entre deficiência de ferro e DRS em pacientes com doença cardíaca crônica <sup>5</sup>. Foram administrados ferro e eritropoetina endovenosa aos participantes e, dentro dos três meses do estudo, a média da hemoglobina elevou-se de 10,4g/dL para 12,3g/dL. Associada a este aumento houve uma redução significativa nos parâmetros da DRS. Especificamente houve uma redução nos episódios de apnéia obstrutiva do sono, bem como uma melhora na gravidade da hipóxia noturna. Além disso, um estudo preliminar com 10 adultos, pacientes de hemodiálise, realizado por Benz et al. verificou melhora na sonolência diurna e nos movimentos de braços e pernas durante o sono, associados à melhora do ferro corporal e da anemia<sup>6</sup>. Desse modo, é importante apresentar o desenvolvimento de evidências da associação entre a deficiência de ferro, a hipertrofia adenotonsilar e os DRS.

## **Deficiência de ferro na população com DRS na Região Norte de Londres**

Os autores realizaram um estudo concernente ao conteúdo do ferro em 94 crianças que foram atendidas consecutivamente no ‘*Royal Free Hospital London*’, entre janeiro de 2007 e janeiro de 2008, para adenotonsilectomia, devido a DRS. Os testes pré-operatórios de rotina (**Tabela 1**) foram utilizados para avaliar o estado do ferro corporal em três grupos divididos por faixa etária; Grupo A (0-2 anos), Grupo B (3-6 anos) e Grupo C (>6 anos).

**Tabela 1:** Testes de sangue pré-operatórios de rotina

Hemoglobina (Hb)	Ferritina, capacidade total de ligação do ferro total (CTLF)
Volume corpuscular médio (VCM)	Concentração sérica de ferro (CSF)
Hemoglobina corpuscular média (HCM)	Saturação de ferro (SF)
Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)	

Os resultados mostraram que as crianças submetidas a adenotonsilectomia devido a DRS tiveram uma incidência maior de baixos estoques de ferro quando comparadas à população pediátrica normal. Isto foi ainda mais pronunciado nas crianças de menor faixa etária, mas algumas crianças maiores também apresentaram evidências de baixa reserva de ferro, bem acima do esperado. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que aproximadamente 2,5% da população pediátrica normal tem anemia por deficiência de ferro (HB<11g/dL) e que mais de 5% em uma população é considerada anormal <sup>7</sup>. Neste estudo há uma grande proporção de crianças com anemia, de acordo com a definição da OMS. As alterações foram mais pronunciadas nas crianças mais jovens (25% no Grupo A contra 18% e 9% nos Grupos B e C, respectivamente). Os marcadores do estado do ferro corporal (**Tabela 2** e **Gráficos 1-4**) demonstram os níveis de hemoglobina para cada grupo de pacientes.

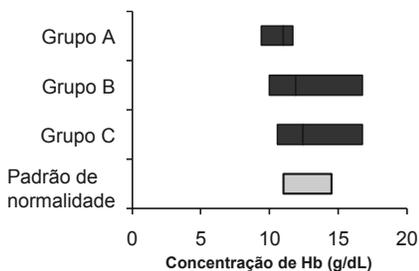
**Tabela 2.** Marcadores da deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro

	Hb	VCM	HCM	CHCM	CONC.FE	CTLF	SF	Ferritina
Alterações na deficiência de ferro	↔	↓	↓	↔	↓	↑	↓	↓
Alterações na anemia ferropriva	↓	↓	↓	↔	↓	↑	↓	↓

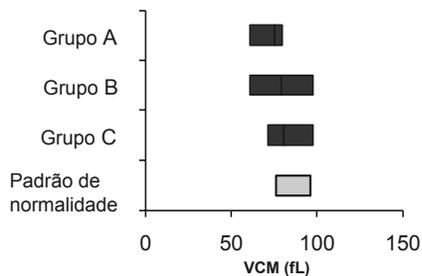
HB: Hemoglobina, VCM: Volume Corpuscular Médio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Média, CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média, CONC.FE: Concentração de Ferro, CTLF: Capacidade Total de Ligação ao Ferro, SF: Saturação de Ferro.

**Gráficos 1-4.** Resultados dos exames de sangue pré-operatórios nos diferentes grupos

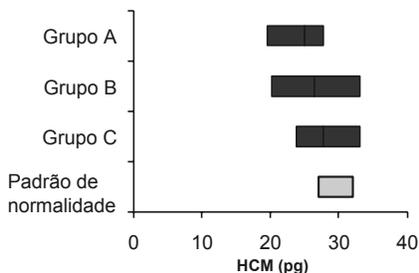
**Gráfico 1.** Comparação da concentração da hemoglobina e suas variações entre os grupos e os índices normais



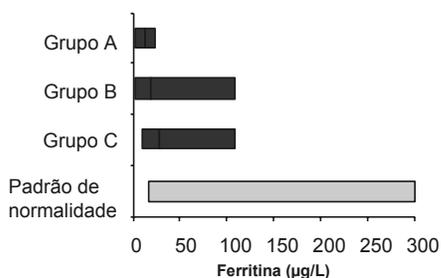
**Gráfico 2.** Comparação das variações das médias do VCM entre os Grupos e com o padrão de normalidade



**Gráfico 3.** Comparações das variações das médias da HCM entre os Grupos e com o padrão de normalidade



**Gráfico 4.** Comparação das variações das médias dos níveis de Ferritina entre os Grupos e com o padrão de normalidade



### Deficiência de Ferro

De acordo com a OMS, a deficiência de ferro é a deficiência nutricional mais comum no mundo <sup>8</sup>. Na população normal saudável ela é atribuída à dieta inadequada e à crescente necessidade da requisição de ferro durante o período de crescimento rápido no início do desenvolvimento das crianças / primeira infância. A demanda de ferro na infância é mais alta que em qualquer outro período da vida de uma pessoa. As dietas com aporte inadequado de ferro também podem ser atribuídas à alimentação em '*fast-foods*' e fórmulas de leite não enriquecidas, na população pediátrica.

### Ferro e Desenvolvimento Neurológico

As reservas adequadas de ferro são importantes no desenvolvimento cerebral devido à dependência de enzimas que contêm ferro para a mielinização, sinaptogênese e neurotransmissão <sup>9</sup>. A deficiência de ferro no início do desenvolvimento cerebral pode ser verificada na vida adulta mesmo quando a deficiência foi corrigida. Dallman e colaboradores investigaram o estoque de ferro em cérebros de ratos adultos que tinham, reconhecidamente, baixas reservas de ferro. Eles observaram que o cérebro adulto também tinha baixas taxas de ferro, apesar da correção dos parâmetros de estoque de ferro, possivelmente devido a menor permeabilidade da barreira hemato-encefálica ao ferro com o decorrer da idade <sup>10</sup>. Além disso, Algarin e colaboradores demonstraram efeitos adversos no córtex auditivo e visual de adultos, relacionados à deficiência de ferro na infância <sup>11</sup>. Outros estudos investigaram os efeitos adversos da deficiência do ferro no comportamento infantil e nas habilidades cognitivas, notando-se, no entanto, que os artigos de revisão são inconclusivos devido à presença de fatores conflitantes, tal como a influência das condições sócio-econômicas baixas no estado do ferro corporal e comportamento <sup>12</sup>.

### Ferro e Imunidade

Há algumas evidências sugerindo de que a deficiência de ferro possa aumentar a susceptibilidade das crianças a infecções. Isto pode ser devido à redução da função de neutrófilos e macrófagos e redução na produção de citocinas pró-inflamatórias, aumentando o risco de infecções extracelulares <sup>13-14</sup>.

O ferro desempenha um papel vital na geração de células imunitárias pela medula

óssea e na proliferação dessas células na resposta ao estímulo antigênico devido a sua utilização na produção de DNA. Estudos laboratoriais demonstraram uma correlação direta entre a redução no número de células T no sangue periférico e a deficiência de ferro. Clinicamente a deficiência de ferro mostrou comprometer o funcionamento dos órgãos linfóides primários <sup>15</sup>.

**Nós sugerimos que esta alteração na imunidade, devido à deficiência de ferro, possa levar a uma inflamação nasossinusal crônica nas crianças afetadas, com conseqüente hipertrofia adenotonsilar, obstrução nasal, piorando a DRS. Contrariamente, a deficiência de ferro poderia ser resultado de uma infecção nasossinusal crônica.**

### DRS

Os Distúrbios Respiratórios do Sono (DRS) compreendem um amplo espectro de apresentações clínicas, de um ronco simples a uma apnéia obstrutiva do sono (AOS) grave. Na Inglaterra 3% da população pediátrica apresenta AOS. As causas dos DRS podem ser classificadas em três grupos (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Causas de DRS em crianças <sup>16</sup>

Tipo	Causas dos distúrbios respiratórios do sono
1	Hipertrofia das tonsilas palatinas e da adenóide (T&A) na ausência de obesidade
2	Obesidade e apenas leve hipertrofia das T&A
3	Crianças com alterações craniofaciais e neuromusculares

A maior parte das crianças que chega ao otorrinolaringologista devido a DRS apresenta o Tipo 1 e será tratada com adenotonsilectomia, com os riscos acima mencionados. A importância de se tratar este grupo é bem descrita na literatura e tem como base as associações clínicas do DRS. Os DRS têm sido associados à falência de órgãos e danos neurológicos <sup>17</sup>, assim como a alterações comportamentais de hiperatividade, hipersonolência, depressão e ansiedade <sup>18</sup>.

### Conclusão

Esta ainda é uma área nova de pesquisas, entretanto, já estão sendo abertos caminhos interessantes. Ainda não está claro se há uma relação direta entre os DRS e a deficiência de ferro ou se há uma associação: qual deles é a causa e qual é o efeito. Apesar disso as conseqüências potenciais da deficiência de ferro nesta população infantil não devem ser negligenciadas. Berger e colaboradores demonstraram que uma suplementação de ferro, ministrada por via oral, três vezes ao dia, durante três meses, têm um efeito positivo significativo no estado do ferro e também em alguns fatores imunológicos.

**Se a deficiência de ferro contribuir para a hipertrofia adenotonsilar, corrigir este déficit pode reduzir o número de crianças pequenas que necessitam de cirurgia.** Se a deficiência for o resultado de infecções crônicas de vias aéreas superiores ou se a associação não tem uma relação direta, pelo menos a suplementação com ferro pode prevenir outros efeitos da insuficiência. Em conclusão, **incentivar a suplementação com ferro em crianças com DRS pode ser benéfico.**

**Referências bibliográficas**

1. National Prospective Tonsillectomy Audit: final report. Available at: [https://www.tonsil-audit.org/documents/ta\\_finalreport.pdf](https://www.tonsil-audit.org/documents/ta_finalreport.pdf) 2- Gerber VK., The importance of allergy in hypertrophy of the nasopharyngeal tonsil, *Vestn. Otorinolaringol.* 1966 28: 52–56.
3. López-González MA, Díaz P, Delgado F, Lucas M. Lack of lymphoid cell apoptosis in the pathogenesis of tonsillar hypertrophy as compared to recurrent tonsillitis. *Eur J Pediatr* 1999;158(6): 469-73.
4. Macassey E, Dawes P. Biofilms and their role in otorhinolaryngological disease. *J Laryngol Otol* 2008;11: 1-6.
5. Zilberman M, Silverberg DS, Bits I, Steinbruch S, Wexler D, Sheps D, et al. Improvement of anemia with erythropoietin and intravenous iron reduces sleep-related breathing disorders and improves daytime sleepiness in anemic patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2007;154(5): 870-6.
6. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO Study), *Am J Kidney Dis* 1999;34: 1089–1095
7. WHO. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control 2001; WHO/NHD/01.3
8. Moy RJ. Prevalence, consequences and prevention of childhood nutritional iron deficiency: a child public health perspective. *Clin Lab Haematol* 2006;28(5): 291-8.
9. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13(3): 158-65.
10. Dallman PR, Siimes MA, Manies EC. Brain iron: persistent deficiency following short-term iron deprivation in the young rat. *Br J Haematol* 1975;31(2): 209-15.
11. Algarín C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res* 2003;53(2): 217-23.
12. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131(2S-2): 649S-668S.
13. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007;51(4): 301-23.
14. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr* 2001;131: 616S-635S.
15. Muñoz C, Rios E, Olivos J, Brunser O, Olivares M. Iron, copper and immunocompetence. *Br J Nutr* 2007; 98(S1):S24-S28
16. Muzumdar H, Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2): 263-73.
17. Brouillette RT, Fernbach SK, and Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr* 1982;100(1): 31-40.
18. Mitchell RB, Kelly J. Behavioral changes in children with mild sleep-disordered breathing or obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy. *Laryngoscope* 2007; 117(9): 1685-8