

FERRITINA NA AVALIAÇÃO DO STATUS DE FERRO

Interpretação clínica, influência da inflamação e variabilidade entre métodos analíticos

A ferritina é um dos principais biomarcadores utilizados na avaliação do *status* de ferro. Sua concentração sérica ou plasmática apresenta relação com os estoques corporais de ferro e, na ausência de inflamação, concentrações reduzidas são indicativas de depleção dos estoques. Por esse motivo, a ferritina ocupa papel importante na investigação da deficiência de ferro, inclusive em situações nas quais ainda não ocorreu anemia.

Entretanto, a interpretação do resultado não deve ser baseada exclusivamente no valor numérico obtido. A ferritina possui características biológicas que fazem com que sua concentração seja influenciada por diferentes condições clínicas, especialmente processos inflamatórios e infecciosos. Além disso, diferenças entre os sistemas analíticos disponíveis podem produzir resultados distintos para uma mesma amostra, aspecto particularmente relevante quando são utilizados pontos de decisão clínica ou quando resultados obtidos em diferentes laboratórios são comparados.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em sua diretriz para utilização da ferritina na avaliação do status de ferro, destaca justamente esses dois aspectos: a necessidade de considerar a presença de inflamação na interpretação da ferritina e a importância da utilização do mesmo método no acompanhamento dos indivíduos.

FERRITINA E STATUS DE FERRO

A ferritina é uma proteína envolvida no armazenamento intracelular do ferro. Em condições nas quais não existe um processo inflamatório relevante, sua concentração circulante apresenta correlação positiva com o tamanho dos estoques corporais de ferro. Dessa forma, a redução da ferritina constitui um importante indicador de deficiência de ferro.

Essa característica faz com que a ferritina seja especialmente útil na investigação de pacientes com suspeita de deficiência de ferro, seja pela presença de anemia, seja pela existência de condições clínicas associadas a maior risco de deficiência. A deficiência pode ocorrer em razão de perdas sanguíneas, aumento das necessidades fisiológicas, ingestão insuficiente ou alterações na absorção do ferro. A avaliação da ferritina deve, portanto, estar inserida em uma investigação clínica mais ampla, e não ser interpretada de forma independente dos demais dados laboratoriais e clínicos.

Um aspecto importante é que a deficiência de ferro pode existir mesmo na ausência de anemia. Assim, a utilização da ferritina não deve ficar restrita aos pacientes que já apresentam redução da hemoglobina. Quando existe suspeita clínica de depleção dos estoques de ferro, a ferritina pode contribuir para a identificação dessa condição em uma fase anterior ao desenvolvimento da anemia.

O QUE MUDA QUANDO EXISTE INFLAMAÇÃO?

A principal limitação da ferritina como marcador de estoque de ferro está relacionada à sua resposta aos processos inflamatórios. A ferritina também se comporta como uma proteína de fase aguda. Durante processos infecciosos ou inflamatórios, sua concentração pode aumentar independentemente da quantidade de ferro armazenada. Consequentemente, um paciente com deficiência de ferro pode apresentar uma concentração de ferritina aparentemente normal ou elevada quando existe uma resposta inflamatória concomitante. Esse fenômeno é importante porque pode levar à interpretação equivocada de que os estoques de ferro estão adequados porque a ferritina não está reduzida.

A OMS destaca que a inflamação aumenta a concentração de ferritina e pode dificultar a identificação da deficiência de ferro. Em sua análise, a presença de inflamação esteve associada a aumentos relevantes da ferritina, reforçando a necessidade de considerar uso de marcadores inflamatórios na interpretação de resultado elevado. A ferritina não deve ser utilizada isoladamente como marcador de inflamação. Quando a pergunta clínica é a presença ou a intensidade de um processo inflamatório, devem ser considerados marcadores específicos de resposta inflamatória, como a proteína C reativa, de acordo com o contexto clínico. Isso não significa que a ferritina não possa ser solicitada em um paciente com inflamação. O ponto central é que a presença de inflamação modifica a interpretação da ferritina.

COMO INTERPRETAR A FERRITINA NA PRESENÇA DE INFLAMAÇÃO?

A OMS propõe diferentes pontos de corte para deficiência de ferro de acordo com a presença ou ausência de infecção ou inflamação. Em indivíduos aparentemente saudáveis, uma ferritina inferior a 15 µg/L pode ser utilizada como ponto de corte para indicar deficiência de ferro em adultos. Na presença de infecção ou inflamação, a OMS recomenda considerar o ponto de corte de 70 µg/L para adultos, justamente porque a resposta inflamatória pode elevar a concentração da ferritina, e deve ser interpretado juntamente com a avaliação clínica e os marcadores inflamatórios. Esses valores, entretanto, não devem ser interpretados como se fossem simplesmente dois “valores de referência” diferentes. Desta forma, um resultado de ferritina de 40 µg/L não possui necessariamente o mesmo significado clínico em um indivíduo saudável e em um paciente

com processo inflamatório. Essa interação entre concentração da ferritina e estado inflamatório que deve ser considerada na avaliação do *status* de ferro.

FERRITINA ELEVADA: INFLAMAÇÃO OU SOBRECARGA DE FERRO?

Outro equívoco frequente é interpretar uma ferritina elevada como evidência de sobrecarga de ferro. A OMS ressalta que a concentração de ferritina, isoladamente, não deve ser utilizada para estabelecer o diagnóstico de sobrecarga de ferro.

Dessa forma, diante de uma ferritina elevada, a interpretação deve partir da pergunta: qual é a provável causa dessa elevação? A investigação deve considerar o contexto clínico e outros parâmetros laboratoriais relacionados ao metabolismo do ferro e à condição que está sendo investigada. Concentrações elevadas de ferritina são mais comumente relacionadas a causas como inflamação aguda ou crônica, consumo crônico de álcool, doença hepática, síndrome metabólica ou doenças malignas que à sobrecarga de ferro. Um índice de saturação de transferrina normal (IST), idealmente em jejum, usualmente exclui sobrecarga de ferro e sugere uma causa reativa para o aumento da ferritina. Aumentos inexplicados de ferritina >1000 µg/L indicam investigação adicional. A pesquisa de mutação HFE para hemocromatose hereditária pode ser sugerida em indivíduos com ferritina elevada e IST superior a 45%. Outras condições relacionadas aumento da ferritina com sobrecarga de ferro são reposição/suplementação ou transfusões.

Causas de ferritina aumentada sem sobrecarga de ferro

Doenças hepáticas (doença hepática crônica, cirrose, esteatose hepática, hepatites virais)

Consumo de álcool

Condições inflamatórias agudas e crônicas

Infecções

Doenças malignas

Insuficiência renal

Síndrome Metabólica (obesidade, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão)

A IMPORTÂNCIA DO MÉTODO ANALÍTICO

Além dos fatores biológicos, existe outro aspecto que merece atenção na interpretação da ferritina: o resultado também depende do sistema analítico utilizado.

A ferritina é determinada por diferentes métodos imunométricos disponíveis comercialmente. Embora os ensaios apresentem desempenho adequado dentro de suas próprias condições analíticas, isso não significa que os resultados produzidos por diferentes plataformas sejam necessariamente intercambiáveis. Um estudo publicado no Clinical Chemistry avaliou quatro sistemas comerciais de ferritina — Abbott Alinity i, Beckman Coulter Access Dxl, Roche Cobas e801 e Siemens Advia Centaur CP — e demonstrou diferenças significativas entre os resultados obtidos pelas diferentes plataformas. O coeficiente de variação interensaio mediano observado foi de 22,9%. O aspecto mais relevante desse achado é que a diferença entre os métodos não representa apenas uma questão estatística. Dependendo da plataforma utilizada, a aplicação de um mesmo ponto de decisão pode resultar em classificações clínicas diferentes para o mesmo paciente. O estudo demonstrou impacto particularmente importante na utilização de pontos de corte para identificação de deficiência de ferro. Por que os resultados podem diferir entre plataformas?

A falta de equivalência absoluta entre os métodos está relacionada, entre outros fatores, às diferentes estratégias de calibração utilizadas pelos fabricantes. Embora existam materiais de referência internacionais para ferritina, diferentes fabricantes historicamente utilizaram diferentes materiais e hierarquias de rastreabilidade. O estudo de Braga et al. demonstrou que essa situação contribuiu para diferenças entre os sistemas analíticos avaliados e concluiu que a harmonização das medições de ferritina ainda apresentava limitações importantes. Essa questão ganha relevância quando o resultado é interpretado próximo a um ponto de decisão clínica. Por exemplo, uma alteração de ferritina observada em dois exames realizados em laboratórios diferentes não deve ser automaticamente interpretada como uma mudança proporcional nos estoques de ferro, principalmente quando houve mudança de plataforma analítica. Em outras palavras, uma diferença entre dois resultados pode refletir uma combinação de variação biológica + variação analítica + diferença entre métodos, e não necessariamente uma alteração equivalente do status de ferro do paciente. Por isso, o mesmo método deve ser priorizado no acompanhamento. A própria OMS recomenda que, uma vez selecionado um método para determinação da ferritina, esse mesmo método seja utilizado no acompanhamento dos indivíduos, com o objetivo de minimizar a variabilidade decorrente do procedimento analítico. A diretriz também destaca a importância da utilização de materiais de referência comutáveis e rastreáveis ao padrão internacional. Essa recomendação é particularmente relevante para pacientes submetidos a acompanhamento longitudinal, nos quais a interpretação depende não apenas do valor absoluto da ferritina, mas também da evolução do resultado ao longo do tempo.

LABORATÓRIO PRÓ-EXAME

Rua XV de Novembro, 190, Centro, Taubaté – (12)3621-2331 (12)99778-6844

Horário de atendimento: segunda a sexta-feira de 07:00 às 18:00 e aos sábados de 07:00 às 12:00

www.proexame.com.br

lab@proexame.com.br

Referências: **1.** World Health Organization. *WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations*. Geneva: World Health Organization; 2020. **2.** Braga F, Pasqualetti S, Frusciante E, et al. *Harmonization Status of Serum Ferritin Measurements and Implications for Use as Marker of Iron-Related Disorders*. *Clinical Chemistry*. 2022;68(9):1202–1210. **3.** Kopperdanova M, Cullis JO. *Interpreting raised serum ferritin*. *BMJ* 2015;351:h3692 doi 10.1136/bmj_h3692