

Anemia Ferropriva: uma visão atualizada

Iron Deficiency Anemia: an updated view

Marla Karine Amarante¹, Amanda Otigossa², Ana Cláudia Sueiro², Carlos Eduardo Coral de Oliveira¹, Sandra Regina Quintal de Carvalho³

¹Laboratório de Estudos e Aplicações de Polimorfismos – DNA, Universidade Estadual de Londrina, Londrina - PR.

²Discentes Curso Farmácia da Universidade Estadual de Londrina, Londrina - PR.

³Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina - PR.

Endereço para correspondência:

Marla Karine Amarante

Laboratório de Estudos e Aplicações de Polimorfismos - DNA

Departamento de Ciências Patológicas, Centro de Ciências Biológicas

Universidade Estadual de Londrina,

Londrina, PR Brasil

E-mail: marlakarineuel@gmail.com

Resumo

A deficiência de ferro é o distúrbio nutricional mais prevalente no mundo, comprometendo, principalmente, crianças entre seis meses e cinco anos de idade, adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil, gestantes e nutrizes, que são mais sensíveis à escassez de ferro devido ao crescimento rápido ou ao aumento de demanda. Dentre os fatores que resultam a anemia ferropriva, o mais importante é a ingestão deficiente de ferro, especialmente na forma heme, devido ao baixo consumo de alimentos de origem animal. O ferro utilizado pelo organismo é obtido de duas fontes principais: da dieta e da reciclagem de hemácias senescentes. A aquisição do ferro da dieta na forma heme corresponde a 1/3 do total e é proveniente da hemoglobina (Hb) e mioglobina contidas na carne vermelha. A redução da concentração de Hb sanguínea compromete o transporte de oxigênio para os tecidos, reduzindo a capacidade de trabalho e o desempenho físico em indivíduos anêmicos. A Organização Panamericana de Saúde, com base em estudos locais e estaduais, aponta o Peru como o país com maior prevalência de anemia em toda a América Latina e Caribe (57%), seguindo o Brasil com 35% das crianças de 1 a 4 anos anêmicas, correspondendo a um total de 5 milhões nesta faixa etária. Ainda não existem dados no Brasil, sobre a prevalência da anemia ferropriva, mas em estudos regionais, há discrepâncias entre resultados da prevalência de anemia, que variam de 22,7% a 77,0%, podendo esta estar relacionado aos fatores socioeconômicos.

Palavras-chave: anemia, ferro, carência.

Abstract

Iron deficiency is the most prevalent nutritional disorder in the world, affecting mainly children between six months and five years of age, female adolescents, and women of childbearing age, pregnant and lactating women, who are more sensitive to the shortage of iron due the rapid growth or increased demand. Among the factors that lead to iron deficiency anemia, the most important is the poor iron intake, especially heme iron, due to the low consumption of foods of animal origin. The iron used by the body is derived from two main sources: Diet and recycling of senescent red blood cells. The acquisition of dietary heme iron corresponds to 1/3 of the total and is derived from hemoglobin (Hb) and myoglobin contained in red meat. Reducing the concentration of Hb blood undertakes the transport of oxygen to the tissues, reducing the work capacity and physical performance in anemic individuals. The Pan American Health Organization, based on local and state studies, points out Peru as the country with the highest prevalence of anemia throughout Latin America and the Caribbean (57%), followed Brazil with 35% of children aged 1 to 4 years anemic, corresponding to 5 million in this age group. There are no national data in Brazil about the prevalence of iron deficiency anemia. In regional studies, there are discrepancies between results. There are no data in Brazil about the prevalence of iron deficiency anemia, but in regional studies, there are discrepancies between the results of the prevalence of anemia, ranging from 22.7% to 77.0%, which may be related to socioeconomic factors.

Keywords: anemia, iron, deficiency.

ANEMIA FERROPRIVA

A anemia é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como aumento ou diminuição do tamanho das hemácias acompanhada da redução ou não da concentração de hemoglobina ⁽¹⁾. Segundo estimativas da OMS a anemia afeta cerca de 30% da população mundial, e pelo menos metade desta prevalência global pode ser atribuída à deficiência de ferro ⁽²⁾. Na América Latina, as estimativas, na década de 80, eram de 13,7 milhões de crianças anêmicas, com uma prevalência de 26% ⁽³⁾.

Estima-se que cerca de metade dos casos de anemia ocorra devido à deficiência de ferro ⁽⁴⁾, na outra metade das anemias aparecem outras deficiências como: nutricionais (folato, vitamina B12 e vitamina A), processos inflamatórios, infecciosos, câncer e doenças hereditárias que afetam eritrócitos, tais como as talassemias ⁽⁵⁾.

A anemia por deficiência de ferro ou anemia ferropriva resulta da interação de múltiplos fatores etiológicos. Dentre eles, uma das causas mais importantes é a ingestão deficiente de ferro, especialmente na forma heme, devido ao baixo consumo de alimentos de origem animal ⁽⁶⁾. Outros fatores, como o baixo nível socioeconômico, as precárias condições de saneamento e a alta prevalência de doenças infectoparasitárias, principalmente as que provocam perdas sanguíneas crônicas, também se constituem determinantes desta anemia ^(7, 8).

Dentre as deficiências nutricionais presentes em todo o mundo a anemia ferropriva é reconhecida como uma das mais relevantes, especialmente pelo fato de que qualquer grupo etário é vulnerável a essa deficiência ^(9, 10), porém compromete, principalmente, alguns grupos mais sensíveis à escassez de ferro devido ao crescimento rápido ou ao aumento de demanda, como por exemplo crianças entre seis meses e cinco

anos de idade, adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil ⁽¹¹⁾, gestantes e nutrizes ⁽¹⁰⁾. Além disso, alguns procedimentos cirúrgicos também trazem esta deficiência como um ponto importante, como por exemplo a cirurgia bariátrica ^(12, 13).

A redução da concentração de Hb sanguínea compromete o transporte de oxigênio para os tecidos, reduzindo a capacidade de trabalho e o desempenho físico em indivíduos anêmicos ⁽²⁾. Quando a deficiência de ferro ocorre durante os primeiros dois anos de vida, há evidências de atraso no desenvolvimento psicomotor e alterações de comportamento ^(14, 15). Segundo alguns autores, estes efeitos parecem persistir após vários meses de tratamento com ferro ^(16, 17). Em estudo realizado por Idjradinata P and Pollitt E ⁽¹⁸⁾ foi demonstrado que crianças de 12 a 18 meses de idade com anemia ferropriva alcançaram índices de desenvolvimento psicomotor equivalentes aos de crianças sem anemia, independente das reservas de ferro, após quatro meses de tratamento com sulfato ferroso. Outros estudos, entretanto, relacionam déficit psicomotor e pondo estatural com outras variáveis de morbidade (desnutrição protéico-calórica, diarreia, infecções), que devem ser controladas, além de se fazer a correção da deficiência de ferro ^(19, 20).

Metabolismo do Ferro

O ferro utilizado pelo organismo é obtido principalmente da dieta e da reciclagem de hemácias senescentes e a quantidade de ferro absorvida é regulada pela necessidade do organismo. A maior parte do ferro inorgânico está presente na forma Fe^{3+} e é fornecida por vegetais e cereais. A aquisição do ferro da dieta na forma heme corresponde a 1/3 do total e é proveniente da hemoglobina (Hb) e mioglobina contidas na carne vermelha ⁽²¹⁾. Ovos e laticínios fornecem menor quantidade dessa forma de ferro, que é melhor absorvida do que a forma inorgânica ⁽²²⁾.

A internalização do ferro heme da dieta é feita pela proteína transportadora do heme-1 (HCP1) encontrada na membrana apical das células do duodeno. O heme liga-se à membrana da borda dos enterócitos duodenais e atravessa a membrana plasmática ligada a proteína, logo depois o ferro é então liberado da protoporfirina pela heme oxigenase, e fará parte do mesmo *pool* de ferro não heme, sendo armazenado na forma de ferritina ou liberado do enterócito para o sangue ⁽²¹⁾.

A proteína da hemocromatose (HFE) está fortemente relacionada com a regulação da absorção intestinal do ferro. Esta 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 na luz 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 ⁽²³⁻²⁵⁾.

Como a maior parte do ferro no organismo está associada à molécula de Hb, a fagocitose e degradação de hemácias senescentes representam uma fonte importante de ferro (de 25 a 30 mg/dia). Essa quantidade de ferro reciclado é suficiente para manter a necessidade diária de ferro para a eritropoiese ⁽²⁶⁾. Após a interação de receptores específicos dos macrófagos com as hemácias, inicia-se o processo de fagocitose, seguido da degradação dos componentes da hemácia. O catabolismo intracelular do heme envolve várias enzimas, como a NADPH-citocromo C redutase, a HO e a biliverdina redutase e terá como produtos o CO, ferro e bilirrubina. A parte protéica da molécula de Hb, a cadeia globínica, terá seus aminoácidos também reciclados e aproveitados na síntese de novas proteínas. O Fe^{2+} pode ser estocado no próprio macrófago na forma de ferritina ou ser exportado. Após a exportação pela FPT, o Fe^{2+} será oxidado pela ceruloplasmina, sintetizada no fígado. O Fe^{3+} será transportado pela

transferrina até os locais onde será reutilizado, predominantemente na medula óssea, participando da hemoglobinizacão de novos eritrócitos ⁽²⁷⁾.

A homeostase do ferro é importante para a eritropoiese e as funções celulares normais. ⁽²⁸⁾ Apesar de várias proteínas e enzimas de transporte de ferro estarem envolvidas no processo de homeostase, verificou-se que o metabolismo do ferro é regulado pela hepcidina, uma proteína sintetizada no fígado. Ele exerce a sua ação através da interação com a ferroproteína, uma proteína transmembrana implicado em efluxo de ferro do organismo ⁽²⁹⁾. Pesquisas relacionadas com a hepcidina mostram uma forte associação deste peptídeo com a fisiopatologia dos transtornos relacionados com o ferro ⁽³⁰⁻³²⁾. Uma alta concentração de hepcidina pode resultar em anemia refratária a terapia com ferro, enquanto uma concentração diminuída no soro pode conduzir a sobrecarga de ferro com deposição disseminada de ferro no tecido ^(32, 33). O aumento da hepcidina também tem sido relatado em diversos estados clínicos, como, doenças neoplásicas, inflamação e sepse ^(28, 34, 35).

Alguns fatores regulam a expressão da hepcidina, como o estado do ferro (a sobrecarga de ferro aumenta sua expressão, enquanto a anemia e hipoxemia a reduzem) e o processo inflamatório, em que a IL-6 tem um papel fundamental ⁽³⁶⁾. A ferroportina é o receptor da hepcidina e a interação hepcidina-ferroportina controla os níveis de ferro nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos ⁽²¹⁾.

Diagnóstico

A anemia ferropriva é a causa mais comum de anemia microcítica. Caracteriza-se pela diminuição do volume corpuscular médio (VCM), geralmente acompanhada pela diminuição da hemoglobina corpuscular média (HCM) e da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), caracterizando a presença de hipocromia associada. Entretanto, outras condições podem cursar com anemia microcítica, tais como: talassemias, anemia de doença crônica, anemia sideroblástica e envenenamento por chumbo ⁽³⁷⁾.

O principal diagnóstico diferencial da anemia ferropriva é a talassemia-beta menor. A produção das cadeias de globina beta é controlada por dois genes. Assim, a mutação em apenas um dos genes causa o traço talassêmico, enquanto a mutação de ambos os genes causa a doença. Na talassemia beta menor, observa-se contagem normal ou aumentada de glóbulos vermelhos, RDW (*Red Cell Distribution Width*) menor que 18%, redução discreta da hemoglobina A e aumento da hemoglobina A2. A presença de resistência globular aumentada é exame diagnóstico auxiliar. Entretanto, em alguns casos, apenas a análise molecular do DNA pode fornecer o diagnóstico definitivo ^(37, 38).

Por outro lado, a associação entre talassemia- β menor e anemia ferropriva pode ocorrer, reduzindo a concentração de hemoglobina A2. Logo, para evitar falsos diagnósticos, na suspeita desta associação deve-se corrigir o estoque de ferro corpóreo para avaliação posterior da eletroforese de hemoglobina ⁽³⁹⁾.

O diagnóstico de deficiência de ferro poderia ser simples se não houvesse uma série de situações clínicas que influenciam o perfil do ferro. A anemia de doença crônica é a anemia mais comum em pacientes hospitalizados e, em geral, incide em indivíduos com doenças inflamatórias crônicas devido aos elevados níveis de citocinas inflamatórias, que interferem na utilização da eritropoetina e no metabolismo do ferro ⁽⁴⁰⁾.

A anemia altera os testes de triagem na avaliação do perfil do ferro, sendo que a adequada diferenciação entre a anemia de doença crônica e anemia ferropriva requer a mensuração tecidual do ferro, que pode ser inferida pela medida do receptor solúvel da transferrina ^(41, 42).

A carência de ferro ocorre no organismo de maneira gradual e progressiva. Neste sentido, diversos parâmetros hematológicos e bioquímicos que refletem os três estágios da deficiência podem ser usados, isoladamente ou associados, no diagnóstico do estado nutricional de ferro em indivíduos ou populações⁽⁴³⁾.

O diagnóstico do primeiro estágio da deficiência de ferro, caracterizado pela diminuição dos estoques de ferro no organismo, é realizado por meio de dosagem de ferritina sérica⁽⁴⁴⁾. Assim, ferritina sérica inferior a 15 ng/mL é atribuída à anemia por deficiência de ferro, enquanto valores superiores a 100 ng/mL praticamente excluem este diagnóstico, mesmo na presença de doença inflamatória ou doença hepática^(41, 45).

A dosagem da hemossiderina na medula óssea pode também ser adotada como indicativo de depleção. Entretanto, por ser um método invasivo, não é recomendado para triagem. O segundo estágio da deficiência de ferro corresponde à diminuição do ferro de transporte. Este estágio caracteriza-se pela diminuição do ferro sérico e um aumento da capacidade de ligação do ferro, sendo que tais mudanças resultam na diminuição da saturação da transferrina⁽⁴⁴⁾.

O terceiro estágio ocorre quando a quantidade de ferro está suficientemente restrita para a produção de hemoglobina, apresentando células hipocrômicas e microcíticas⁽⁴³⁾.

Alguns autores acreditam que os marcadores utilizados, particularmente seus limites de corte, devem ser revistos, pois podem estar superestimando a anemia ferropriva e a deficiência de ferro⁽⁴⁶⁾. O correto diagnóstico da anemia por deficiência de ferro é de fundamental importância para se evitar e reduzir os riscos à saúde⁽⁴⁷⁾.

Epidemiologia

Dentre as deficiências nutricionais presentes em todo o mundo, a anemia por deficiência de ferro é reconhecida como uma das mais relevantes, especialmente pelo fato de que qualquer grupo etário é vulnerável a essa deficiência^(9, 10), acometendo mais de dois bilhões de pessoas em todo o mundo.⁽⁴⁸⁾ A anemia por deficiência de ferro continua a ser a principal causa de anemia, como foi confirmado pela análise de um grande número de relatórios sobre o impacto da doença em 187 países entre 1990 e 2010⁽⁴⁾.

Estudos tem demonstrado que em crianças, particularmente aquelas com idade inferior a cinco anos, a anemia por deficiência de ferro está relacionada, entre outras alterações, a baixos escores em testes de desenvolvimento mental e de atividade motora, um fator que pode levar a sequelas irreversíveis, mesmo na presença de tratamento adequado⁽⁴⁹⁾.

A recomendação mais recente indica anemia quando a concentração de hemoglobina é de Hb<11,5g/dL para crianças na faixa etária de 6 a 11 anos, e mantém Hb<12,0g/ dL entre os 12 e 14 anos⁽⁵⁰⁾. A indicação anterior, de Hb <12,0g/dL para escolares de 6 a 14 anos, vigorou até outubro de 1998⁽²⁾.

A Organização Panamericana de Saúde, com base em estudos locais e/ou estaduais, aponta o Peru como o país com maior prevalência de anemia em toda a América Latina e Caribe (57%), seguindo o Brasil com 35% das crianças de 1 a 4 anos anêmicas, correspondendo a um total de 5 milhões nesta faixa etária⁽⁵¹⁾.

No Brasil, a anemia tem sido encontrada em vários estados e se diferencia de outras condições carenciais por não se limitar a acometer apenas as populações de mais baixa renda ou apenas os desnutridos⁽⁵²⁾. Contudo, a anemia ferropriva compromete, principalmente, alguns grupos mais sensíveis à escassez de ferro devido ao crescimento rápido ou ao aumento de demanda, como crianças entre seis meses e cinco anos de

idade, adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil ⁽⁵⁰⁾ gestantes e nutrizes ⁽¹⁰⁾.

Ainda não existem dados no Brasil, sobre a prevalência da anemia ferropriva, porém foram identificados alguns levantamentos com escolares entre 1990 e 1998, nos quais crianças de 6 a 14 anos foram classificadas com anemia ferropriva. As taxas de prevalência de anemia nos escolares em diferentes cidades foram consideradas elevadas, variando de 12,5% a 51% ⁽⁵³⁻⁵⁶⁾.

Em um estudo realizado em Pontal (SP), em 1999, foram avaliadas 192 crianças com idade entre 12 meses completos e 72 meses incompletos, frequentadoras de duas creches municipais. A prevalência de anemia foi de 62,5%. Entre estas 119 crianças foram submetidas a exames laboratoriais que comprovaram anemia por deficiência de ferro (Hb < 11 mg/dl e ferritina < 12 ng/ml e/ou receptor de transferrina > 28 nmol/ml) em 51,3% dos casos ⁽⁵⁷⁾.

No ano de 2004, foi realizado um estudo em alunos da primeira série do ensino fundamental das escolas públicas da Regional Norte de Saúde do Distrito Federal, e foram avaliados 424 alunos, sendo 212 do sexo masculino e 212 do sexo feminino. Nas 424 crianças a prevalência de anemia de acordo com o novo ponto de corte (Hb<11,5 g/dL) foi de 12,5%, porém, conforme o ponto de corte anterior (Hb<12,0 g/dL) a prevalência de anemia seria de 26,9% (IC95% 22,8 - 31,4%). O valor mínimo de hemoglobina encontrado foi 8,5 g/dL e o máximo 16,0 g/dL ⁽⁵⁶⁾.

Outros dois estudos relataram prevalências mais elevadas: em escolares de 6 a 12 anos de famílias de baixa renda numa área rural do Paraná (1998/9) a prevalência foi de 25,7% ⁽⁵⁸⁾, e na área urbana de Belo Horizonte, em 2002, encontrou-se em escolares do ensino público 30,4% de anemia na faixa etária de 6 a 7 anos, e 25,1% na faixa etária de 8 a 11 anos ⁽⁵⁹⁾.

Estudos bem delineados demonstram que a prevalência de anemia, vem aumentando nos últimos anos. Em São Paulo, no período de 1984 a 1996, houve um aumento expressivo na prevalência de anemia, de 36,6% para 46,9% na faixa etária de 6 a 59 meses ⁽⁶⁰⁾. Em trabalho realizado no município de Viçosa, MG, abrangendo crianças de 6 a 12 meses, observou-se prevalência de 60,8% de anemia, sendo 55,6% destes casos de anemia grave ⁽⁶¹⁾.

As experiências brasileiras, no decorrer das décadas, apresentaram resultados discordantes na prevalência de anemia em gestantes, até mesmo quando são aplicados os mesmos procedimentos metodológicos nas mesmas regiões. Como resultados dessas variações entre os estudos, foram encontradas prevalências de anemia no primeiro trimestre variando de 3,6% ⁽⁶²⁾ a 23,9% ⁽⁶³⁾. No segundo trimestre os resultados oscilam entre 9,2% e 43,9%, e, no terceiro trimestre, variam de 10,9% no mesmo estudo a 52,3% ⁽⁶⁴⁾. Alguns estudos de décadas variadas encontraram maior prevalência de anemia com o avançar do período gestacional ⁽⁶²⁻⁶⁷⁾.

De acordo com análise temporal das pesquisas realizadas, houve maior enfoque com relação às carências nutricionais a partir da década de 1970 até a década de 1990, coincidindo com o interesse do Brasil em compromissos internacionais para o combate e a prevenção da anemia ⁽⁶⁸⁾. A partir do ano 2000, observou-se drástica redução no número de estudos sobre anemia, sendo que nenhum dos estudos analisados teve como objetivo principal a descrição da prevalência do problema ⁽⁶⁷⁾.

No Brasil, os dados para prevalência de anemia variam de 22,7% a 77,0% ⁽⁶⁹⁾, e nas diferentes regiões estas discrepâncias estão relacionadas aos fatores socioeconômicos ⁽⁷⁰⁾. Para o ano de 2011 foi estimado que cerca de 43% das crianças, 38% grávidas e 29% de mulheres em idade reprodutiva tiveram anemia globalmente,

correspondendo a 273 milhões de crianças, 32 milhões de gestantes e 496 milhões de mulheres não grávidas ⁽⁷¹⁾.

Portanto sabe-se que a anemia ferropriva é a carência nutricional mais prevalente no mundo acometendo todas as faixas etárias. Sua prevenção é de extrema importância em nosso meio e a instalação da doença determina a ocorrência de efeitos deletérios a curto e longo prazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Nutrition and Physical Activity International Micronutrient Malnutrition Prevention and Control Program- Geneva, Switzerland, 2004.
2. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q*, 38(3): p. 302-16, 1985.
3. Horwitz A. El costo de la malnutrición. In: Organización Panamericana de la Salud Vigilancia alimentaria y nutricional en las Americas: p. 19-54, 1989.
4. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, Regan M, Weatherall D, Chou DP, Eisele TP, Flaxman SR, Pullan RL, Brooker SJ, Murray CJ. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*, 123(5): p. 615-24, 2014.
5. De-Regil LM, Jefferds ME, Sylvetsky AC, Dowswell T. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*, (12): p. CD009085, 2011.
6. Szarfarc SC, de Souza SB. Prevalence and risk factors in iron deficiency and anemia. *Arch Latinoam Nutr*, 47(2 Suppl 1): p. 35-8, 1997.
7. Crompton DW, Whitehead RR. Hookworm infections and human iron metabolism. *Parasitology*, 107 Suppl: p. S137-45, 1993.
8. Martins IA, AT; Siqueira, AAF; Szarfarc, SC; Lima, FD. As determinações biológica e social da doença: um estudo de anemia ferropriva. *Rev Saúde Pública* 21(2): p. 73-89, 1987.
9. Baron MA, Solano L, Pena E, Del Real S. [Iron stores status at early pregnancy]. *Invest Clin*, 46(2): p. 121-30, 2005.
10. CDC, *Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States*, Prevention CfDCA, Editor. 1998: Atlanta, Georgia

11. Osorio MM, Lira PI, Batista-Filho M, Ashworth A. Prevalence of anemia in children 6-59 months old in the state of Pernambuco, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*, 10(2): p. 101-7,2001.
12. Toh SY, Zarshenas N, Jorgensen J. Prevalence of nutrient deficiencies in bariatric patients. *Nutrition*, 25(11-12): p. 1150-6,2009.
13. Saltzman E, Karl JP. Nutrient deficiencies after gastric bypass surgery. *Annu Rev Nutr*, 33: p. 183-203,2013.
14. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E, Jimenez R, Mora LA, Gomez I, Krauskopf D. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics*, 79(6): p. 981-95,1987.
15. Heywood A, Oppenheimer S, Heywood P, Jolley D. Behavioral effects of iron supplementation in infants in Madang, Papua New Guinea. *Am J Clin Nutr*, 50(3 Suppl): p. 630-7; discussion 638-40,1989.
16. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med*, 325(10): p. 687-94,1991.
17. Walter T. Impact of iron deficiency on cognition in infancy and childhood. *Eur J Clin Nutr*, 47(5): p. 307-16,1993.
18. Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet*, 341(8836): p. 1-4,1993.
19. Aukett MA, Parks YA, Scott PH, Wharton BA. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Child*, 61(9): p. 849-57,1986.
20. Javaid N, Haschke F, Pietschnig B, Schuster E, Huemer C, Shebaz A, Ganesh P, Steffan I, Hurrell R, Secretin MC. Interactions between infections, malnutrition and iron nutritional status in Pakistani infants. A longitudinal study. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 374: p. 141-50,1991.
21. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIAE HEMOTERAPIA*, 30(5)2008.
22. Hoffbrand A, Pettit F, Moss P. Hypochromic anaemias and iron overload. *Essential haematology*. Vol. c. Oxford (UK): Blackwell Publishing 2006.
23. Donovan A, Roy CN, Andrews NC. The ins and outs of iron homeostasis. *Physiology (Bethesda)*, 21: p. 115-23,2006.
24. Frazer DM, Anderson GJ. The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues? *Blood Cells Mol Dis*, 30(3): p. 288-97,2003.
25. Nairz M, Weiss G. Molecular and clinical aspects of iron homeostasis: From anemia to hemochromatosis. *Wien Klin Wochenschr*, 118(15-16): p. 442-62,2006.

26. Fairbanks VG, Beutler E. Iron metabolism. 6th ed. Williams Hematology ed. In: Beutler E LM, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U., New York: Mcgraw-Hill; . 295-304,2001.
27. Chung J, Wessling-Resnick M. Molecular mechanisms and regulation of iron transport. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 40(2): p. 151-82,2003.
28. Nicolae CD, Coman OA, Ene C, Nicolae I, Fulga I. Hepcidin in neoplastic disease. *J Med Life*, 6(3): p. 355-60,2013.
29. Robson KJ. Hepcidin and its role in iron absorption. *Gut*, 53(5): p. 617-9,2004.
30. Fleming RE, Sly WS. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(15): p. 8160-2,2001.
31. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: p. 29-35, 507,2006.
32. Ashrafian H. Hepcidin: the missing link between hemochromatosis and infections. *Infect Immun*, 71(12): p. 6693-700,2003.
33. Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C. Hepcidin and anemia of the critically ill patient: bench to bedside. *Anesthesiology*, 114(3): p. 688-94,2011.
34. Cizmeci MN, Kara S, Kanburoglu MK, Simavli S, Duvan CI, Tatli MM. Detection of cord blood hepcidin levels as a biomarker for early-onset neonatal sepsis. *Med Hypotheses*, 82(3): p. 310-2,2014.
35. Dudkowiak R, Neubauer K, Poniewierka E. Hepcidin and its role in inflammatory bowel disease. *Adv Clin Exp Med*, 22(4): p. 585-91,2013.
36. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*, 113(9): p. 1271-6,2004.
37. Figueiredo MS, Vicari P. Diagnóstico Diferencial das Anemias. 1ª ed. Tratado de Clínica Médica. São Paulo: Rocca 2006.
38. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc*, 78(10): p. 1274-80,2003.
39. Cançado RD. Deficiência de Ferro. *Prática Hospitalar*, 61: p. 48-51,2009.
40. Weiss G. [Iron, infection and anemia--a classical triad]. *Wien Klin Wochenschr*, 114(10-11): p. 357-67,2002.
41. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: p. 40-61,2003.
42. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 18(2): p. 319-32,2005.

43. Paiva AA, Rondó PHC, Guerra-Shinohara EM. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. *Rev Saúde Pública*, 34: p. 421-426, 2000.
44. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. 2th ed. *Principles and Practices of Pediatrics*. Philadelphia 1994.
45. Burt MJ, George PM, Upton JD, Collett JA, Frampton CM, Chapman TM, Walmsley TA, Chapman BA. The significance of haemochromatosis gene mutations in the general population: implications for screening. *Gut*, 43(6): p. 830-6, 1998.
46. Hernell O, Lonnerdal B. Is iron deficiency in infants and young children common in Scandinavia and is there a need for enforced primary prevention? *Acta Paediatr*, 93(8): p. 1024-6, 2004.
47. Boelaert J. Iron and infection. *Acta Clinical Belgica*, 51: p. 213-221, 1996.
48. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*, 12(4): p. 444-54, 2009.
49. Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E. Iron-deficiency anemia and infant development: effects of extended oral iron therapy. *J Pediatr*, 129(3): p. 382-9, 1996.
50. WHO. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers, ed. Organization WH. Geneva, Switzerland 2001.
51. Neuman NA, Tanaka OY, Szarfarc SC, Guimarães PR, Victora CG. Prevalência e fatores de risco para anemia no Sul do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 34: p. 56-63, 2000.
52. Bottoni A, Cioette A, Schmitz BdAS, Campanaro CM, Accioly E, Cuvello LCF. Anemia ferropriva. *Rev paul pediatr*, 15(3): p. 127-34, 1997.
53. Santos CDd, Santos LMP, Figueiroa JN, Marroquim PMG, Oliveira MAA. Anemia em escolares da primeira série do ensino fundamental da rede pública de Maceió, Alagoas, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 18: p. 1757-1763, 2002.
54. Ito MK, Schmitz BAS, Furumoto RV, Aquino KK, E. M. Nutrição Escolar: avaliação do estado nutricional de escolares das unidades de ensino localizadas na regional norte de saúde do Distrito Federal. Relatório final Brasília: UNB, 1998.
55. Miglioranza LHS, Matsuo T, Caballero-Córdoba GM, Dichi JB, Cyrino ES, Oliveira IBNd, Martins MS, Polezer N, Dichi I. Anemia prevalence in children and adolescents from educational centers in the outskirts of Londrina, PR, Brazil. *Revista de Nutrição*, 15: p. 149-153, 2002.
56. Heijblom GS, Santos LMP. Anemia ferropriva em escolares da primeira série do ensino fundamental da rede pública de educação de uma região de Brasília, DF. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 10: p. 258-266, 2007.

57. Almeida CANd, Ricco RG, Del Ciampo LA, Souza AM, Pinho AP, Oliveira JEDd. Fatores associados a anemia por deficiência de ferro em crianças pré-escolares brasileiras. *Jornal de Pediatria*, 80: p. 229-234, 2004.
58. Sichieri R, Mathias T, Moura A. Stunting, high weight-for-height, anemia and dietary intake among Brazilian students from a rural community. *Nutrition Research*, 16(2): p. 201-209, 1996.
59. Lisboa MBMC, *Anemia em escolares do ensino público fundamental de Belo Horizonte – MG*. 2002, Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais: Belo Horizonte.
60. Monteiro CA, Szarfarc SC, Mondini L. Tendência secular da anemia na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). *Revista de Saúde Pública*, 34: p. 62-72, 2000.
61. Silva DGd, Francheschini SdCC, Priore SE, Ribeiro SMR, Szarfarc SC, Souza SB, Almeida LP, Lima NMMd, Maffia ÚCdC. Anemia ferropriva em crianças de 6 a 12 meses atendidas na rede pública de saúde do município de Viçosa, Minas Gerais. *Revista de Nutrição*, 15: p. 301-308, 2002.
62. Guerra EM, Barretto OCdO, Vaz AJ, Silveira MB. Prevalência de anemia em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 24: p. 380-386, 1990.
63. De Azevedo Mello Romani S, De Almeida Torres M, Batista Filho M, Costa Salzano A. Anemias em gestantes de duas unidades de saúde da cidade de Recife-PE. *Revista brasileira de malariologia e doenças tropicais*, 36: p. 1-10, 1984.
64. Szarfarc SC. Anemia ferropriva em parturientes e recém-nascidos. *Rev Saúde públ*: p. 369-74, 1974.
65. Vaz Pinto A, Pinto G, Formiga Filho J, Lara S, Santos F. A anemia da gravidez em Sobradinho, cidade satélite de Brasília, Brasil. *Rev bras Pesq med biol*, 8: p. 381-5, 1975.
66. Rocha DdS, Netto MP, Priore SE, Lima NMMd, Rosado LEFPdL, Franceschini SdCC. Estado nutricional e anemia ferropriva em gestantes: relação com o peso da criança ao nascer. *Revista de Nutrição*, 18: p. 481-489, 2005.
67. Côrtes MH, Vasconcelos IAL, Coitinho DC. Prevalência de anemia ferropriva em gestantes brasileiras: uma revisão dos últimos 40 anos. *Revista de Nutrição*, 22: p. 409-418, 2009.
68. OPAS. Bibliografia sobre deficiência de micronutrientes no Brasil 1990-2000, ed. Saúde OP-Ad. Vol. 2: Anemia. Brasília 2002.
69. Devincenzi MU, Ribeiro LC, Sigulem DM. Anemia ferropriva na primeira infância– I. *Compacta-Temas Nutr Aliment*, 1(2): p. 5-17, 2000.

70. Guerra C. Carência de ferro. Rev Soc Bras Hematol Hemoter, 10(149): p. 88-91,1988.

71. WHO. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, Switzerland, 2011.