

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA- UnB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE- FS
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

Maíza Pereira Nunes

**METABOLISMO DO FERRO E O IMPACTO DA ANEMIA
FERROPRIVA À SAÚDE HUMANA**

Brasília, DF

2018

Maíza Pereira Nunes

**METABOLISMO DO FERRO E O IMPACTO DA ANEMIA
FERROPRIVA À SAÚDE HUMANA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Saldanha de Araújo

Brasília, DF

2018

Maíza Pereira Nunes

**METABOLISMO DO FERRO E O IMPACTO DA ANEMIA
FERROPRIVA À SAÚDE HUMANA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em ____ de _____ de _____.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Felipe Saldanha de Araújo
Universidade de Brasília- UnB
Orientador

Amandda Évelin Silva de Carvalho
PPGPM-UnB
Examinadora

Marielly Reis Resende Sousa
PPGPM-UnB
Examinadora

Dedico este trabalho à minha família que sempre esteve ao meu lado me apoiando em todos os momentos, sejam eles de dificuldades ou de conquistas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao MEU DIVINO PAI ETERNO que me permitiu realizar meu sonho de cursar farmácia e de me iluminar em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais, Marta Sueley e Adalberto, por não medirem esforços para que eu pudesse concluir mais uma etapa na minha vida, sempre acreditando em mim e por todo o amor, apoio, dedicação, compreensão e exemplo de vida que me impulsiona sempre na busca pelo melhor caminho... Amo vocês!

As minhas irmãs, Amanda e Laiza, por toda paciência, compreensão, ajuda e apoio ao longo desses anos.

A todos os familiares, amigos e colegas que de alguma forma me ajudaram e torceram para que tudo desse certo, sempre com palavras de apoio e amizade.

Ao meu orientador, professor Felipe Araújo, por ter aceitado essa tarefa de transmitir conhecimentos sempre com muita competência. Obrigada por tudo. Sinto-me honrada por você ter me orientado.

Aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade de avaliar o meu trabalho de conclusão de curso.

Muito obrigada!

EPÍGRAFE

*"A vida só tem sentido quando a gente aprende a recomeçar
todos os dias com se fosse o primeiro"*

Padre Fábio de Melo

RESUMO

A anemia ferropriva é a carência nutricional mais comum no mundo e representa um dos principais problemas de saúde pública, por atingir tanto países desenvolvidos como países em desenvolvimento. Essa anemia acomete diferentes grupos etários e sociais. Estima-se que 51% da população mundial seja acometida pela anemia ferropriva. No entanto a maior prevalência dessa anemia é encontrada em indivíduos pré-escolares (47%). Uma das principais consequências da anemia ferropriva é o desenvolvimento cognitivo inadequado, que se traduz pela redução da capacidade de aprendizagem das crianças. Esse efeito pode ser irreversível, mesmo na presença de tratamento adequado. Diante desse panorama, programas de intervenção como a fortificação de alimentos e suplementação profilática com ferro são medidas adotadas pelos governos visando à prevenção e controle da anemia por deficiência de ferro. Nessa revisão serão abordados aspectos relativos ao metabolismo do ferro e as consequências da falta desse nutriente à saúde humana.

Palavras chave: anemia ferropriva; deficiência de ferro; saúde humana; manifestações clínicas; metabolismo do ferro.

ABSTRACT

Iron deficiency anemia is the most common nutritional deficiency in the world and represents one of the major public health problems for both developed and developing countries. This anemia affects different age and social groups. It is estimated that 51% of the world's population is affected by iron deficiency anemia. However, the highest prevalence of this anemia is found in preschool subjects (47%). One of the main consequences of iron deficiency anemia is inadequate cognitive development, which translates into reduced learning ability of children. This effect may be irreversible even in the presence of appropriate treatment. In view of this scenario, intervention programs such as fortification of food and prophylactic supplementation with iron are measures adopted by governments aiming at the prevention and control of iron deficiency anemia. This review will address aspects related to iron metabolism and the consequences of the lack of this nutrient to human health.

Keywords: iron deficiency anemia; iron deficiency; human health; clinical manifestations; iron metabolism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Ferroredutase: Dcyth; Ferroxidase: hefaestina; DMT1: transportador de metal divalente 1	19
Figura 2. Molécula de hemoglobina	21
Figura 3. Distribuição de ferro no corpo.	22
Figura 4. Transporte do ferro para as células e sua captação. Apotransferrina: Tf não ligada ao ferro; DMT-1: transportador de metal divalente.....	24
Figura 5. Regulação do transporte sistêmico de ferro pela hepcidina. NU: núcleo; Dcytb: ferroredutase; DMT-1: transportador de metal divalente.	28
Figura 6. Papel proposto do fator eritróide eritroferrona. EPO: eritropoietina.	29
Figura 7. Homeostase de ferro intracelular.	30
Figura 8. Estágios da deficiência de ferro.	31
Figura 9. Legislação Obrigatória de Fortificação de Cereais - Junho de 2018	47
Figura 10. Fatores que contribuem para o impacto negativo na redução da prevalência de anemia ferropriva.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Diagnóstico laboratorial de anemia ferropriva	38
Tabela 2. Administração da suplementação profilática de sulfato ferroso	48
Tabela 3. Administração profilática de sulfato ferroso	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP: Adenosina Trifosfato

CTLF: Capacidade Total de Ligação do Ferro

DA: Dopamina

Dcytb: Citocromo B Duodenal

DMT-1: Transportador de Metal Divalente-1

FPN: Ferroportina

Hb: Hemoglobina

HCM: Hemoglobina Corpuscular Média

HCP-1: Proteína Transportadora de Heme-1

HO-1: Hemeoxigenase-1

IL-6: Interleucina-6

IRE: Elemento Responsivo ao Ferro

IRP: Proteína Reguladora de Ferro

NE: Norepinefrina

NTBI: Ferro não Ligado à Transferrina

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCR: Proteína C Reativa

PNSF: Programa Nacional de Suplementação de Ferro

RDW: Amplitude de Distribuição de Glóbulos Vermelhos

RNA_m: RNA mensageiro

ST: Saturação da Transferrina

sTfR: Receptor de Transferrina Solúvel

TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

Tf: Transferrina

TfR: Receptor de Transferrina

UTRs: Região Não Traduzida

VCM: Volume Corpuscular Médio

5-HT: Serotonina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3. MATERIAL E MÉTODOS	15
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
4.1 Fonte e função biológica do ferro	16
4.2 Metabolismo do Ferro.....	18
4.2.1 Absorção do Ferro	18
4.2.2 Utilização do ferro.....	20
4.2.3 Transporte do ferro.....	22
4.2.4 Armazenamento do Ferro.....	25
4.2.5 Excreção do Ferro	26
4.2.6 Mecanismos regulatórios do metabolismo do ferro	26
4.2.6.1 Homeostase sistêmica do ferro.....	26
4.2.6.2 Homeostase intracelular do ferro	29
4.3 Anemia ferropriva.....	30
4.3.1 Epidemiologia	32
4.3.2 Causas da anemia ferropriva	33
4.3.3 Diagnóstico da anemia ferropriva	35
4.3.4 Tratamento da anemia ferropriva	39
4.3.5 Impacto clínico da anemia ferropriva.....	40
5. DISCUSSÃO	45
6. CONCLUSÕES	53
7. REFERÊNCIAS.....	54

1. INTRODUÇÃO

A organização mundial da saúde (OMS) define anemia como uma condição em que a concentração de hemoglobina está abaixo dos valores de referência, como consequência da deficiência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem da carência (CASTRO et al., 2011). É importante ressaltar que cerca de 50% dos casos de anemia acontecem em decorrência da deficiência de ferro (SHORT; DOMAGALSKI, 2013).

A deficiência de ferro é considerada a carência nutricional mais prevalente no mundo, tendo uma distribuição universal. Essa condição atinge mais de dois bilhões de pessoas, principalmente nos países em desenvolvimento. Os grupos populacionais mais acometidos são as crianças menores de cinco anos, os escolares, mulheres em idade fértil, as gestantes e os lactantes (CAPANEMA et al., 2003).

A deficiência de ferro é observada desde a diminuição de ferro no corpo até quando as reservas deste mineral no organismo começarem a não apresentar estoques para serem mobilizados. Com isso ocorre diminuição na produção de hemácias e, conseqüentemente, o estabelecimento do quadro de anemia ferropriva (CARVALHO; BARACAT; SGARBIERI, 2006).

Segundo Miller (2013) a anemia ferropriva é caracterizada por baixos níveis de ferro no organismo e se origina quando o status férrico é deficiente, limitando a eritropoese. As principais consequências clínicas relevantes da anemia ferropriva envolvem alterações nas funções neurocognitivas e motora, retardo do crescimento infantil, aumento da morbidade por infecções, baixo peso ao nascer e aumento na mortalidade materna e infantil.

A deficiência de ferro altera consideravelmente a concentração intracelular e extracelular de diferentes neurotransmissores, como dopamina (DA), serotonina (5-HT) e

norepinefrina (NE) em diferentes áreas do cérebro. Há evidências registradas na literatura de que a deficiência de ferro está associada na infância e adolescência com comprometimento cognitivo e a muitas disfunções neuropsiquiátricas, como o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Autismo, Transtorno de Ansiedade e Transtorno do humor Bipolar (ISLAM et al., 2018).

O ferro é um micronutriente essencial para a vida e atua principalmente na síntese de glóbulos vermelhos do sangue, sendo necessário para a obtenção de uma adequada função eritropoiética. Também, esse metal atua nas principais funções biológicas, incluindo respiração (transporte de oxigênio no organismo), produção de energia, síntese de DNA e proliferação celular (CAMASCHELLA, 2015).

O ferro oriundo da dieta constitui-se de dois tipos: o ferro heme abrangendo um total de 10% do ferro obtido e o ferro não heme somando 90%. A absorção do ferro ocorre na superfície apical dos enterócitos, sendo exportado através da ferroportina (FPN) – único transportador responsável pelo efluxo de ferro das células - para a circulação. Na circulação o ferro se liga à transferrina (Tf), proteína transportadora de ferro, que os transporta para as células alvo e de armazenamento, através de um processo de endocitose mediado pelo receptor de transferrina (TfR) (MUNOZ; GARCIA-ERCE; REMACHA, 2010).

A homeostase do ferro é controlada pelo hormônio hepcidina (HPN), o qual é normalmente secretado pelo fígado em situação de excesso de ferro corporal. A HPN liga-se à FPN, promovendo sua degradação e impedindo a exportação desse mineral para o plasma. A descoberta da HPN e de seu papel no controle da disponibilização do ferro para os tecidos contribuiu para melhorar a compreensão da fisiopatologia da deficiência de ferro (CAMASCHELLA, 2015; ANTUNES; CANZIANI, 2016).

A fortificação dos alimentos com nutrientes essenciais à manutenção da saúde é uma das práticas mais comuns utilizadas no combate às deficiências nutricionais. No caso da deficiência de ferro, essa estratégia constitui-se em uma das mais frequentes, sendo utilizada em muitos programas institucionais que visam reduzir a prevalência da anemia (HUMA et al., 2007). Essa intervenção vem sendo utilizada pelos países desenvolvidos nos últimos 60 anos, porém apenas na última década essa estratégia foi aplicada em escala universal abrangendo outras partes do mundo (DETZEL; WIESER, 2015).

Como pode ser visto, a anemia ferropriva representa a anemia mais prevalente no mundo e clinicamente induz prejuízos importantes à saúde humana. Tendo em vista a magnitude do problema torna-se necessário a implantação de medidas preventivas visibilizando a redução da prevalência dessa anemia.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Revisar a literatura científica em relação ao metabolismo do ferro e ao impacto clínico da anemia ferropriva.

2.2 Objetivos Específicos

- Apresentar e discutir os principais pontos relacionados ao metabolismo do ferro.
- Identificar as consequências clínicas da falta desse metal no organismo.
- Apresentar medidas públicas importantes para controle desse cenário.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foi feita uma seleção de artigos nas bases de dados Pubmed e Scielo, usando a ferramenta de busca no endereço <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> e <http://www.scielo.org/>. As seguintes associações de palavras-chave foram usadas: iron deficiency anemia AND metabolism, iron deficiency anemia AND pregnancy, iron deficiency anemia AND children, iron deficiency AND clinical manifestations. A busca se limitou aos artigos publicados entre os anos de 1996 e 2018. Ademais foram consultadas informações contidas no sitio do Ministério da Saúde <http://portalms.saude.gov.br/>.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Fonte e função biológica do ferro

O ferro é um mineral essencial para os seres vivos, pois desempenha importantes funções no metabolismo humano (MILMAN, 2011). Esse metal é componente de citocromos, de moléculas ligantes de oxigênio (hemoglobina e mioglobina) e cofator de uma série de reações enzimáticas. O ferro participa de reações metabólicas essenciais tais como transporte e armazenamento de oxigênio, síntese de DNA e reações de liberação de energia na cadeia de transporte de elétrons (WARD; KAPLAN, 2012; LIU et al., 2016).

O ferro é fundamental para uma série de enzimas envolvidas na síntese, função e degradação de neurotransmissores como a 5-HT, NE e DA. Esse metal também é necessário para a enzima ribonucleotídeo redutase que regula a divisão celular, além de ser essencial para o funcionamento de várias reações de transferências de elétrons relacionadas ao metabolismo lipídico e energético cerebral (BEARD, 2003).

Em seres humanos, além de ser encontrado na forma funcional que compreende: hemoglobina (65 a 70%), mioglobina e enzimas (10 a 15%), o ferro também pode estar na forma de depósito que corresponde a: ferritina, hemossiderina e Tf (20 a 30%) (LANE; RICHARDSON, 2014; GUO; FRAZER; ANDERSON, 2016).

O ferro provido da dieta constitui-se de dois tipos: o ferro heme e o ferro não heme. O primeiro é encontrado na hemoglobina e mioglobina, proveniente das carnes vermelhas, principalmente vísceras (fígado e miúdos), carne de aves, suínos, peixes e mariscos, enquanto o ferro inorgânico é obtido de cereais, hortaliças folhosas verde-escuras e leguminosas como o feijão e a lentilha (GROTTO, 2010).

O ferro heme é altamente biodisponível, sendo absorvido pelo intestino em maior quantidade (15%-35%) e os fatores dietéticos têm pouco efeito sobre sua absorção. O ferro não heme tem uma biodisponibilidade baixa e conseqüentemente uma menor absorção (2%-20%). A biodisponibilidade desse tipo de ferro pode ser fortemente influenciada pelo consumo em conjunto com outros componentes alimentares que podem facilitar ou inibir sua absorção (COAD; PEDLEY, 2014).

Entre os inibidores da absorção do ferro não heme estão os fitatos, polifenóis, fosfatos, carbonatos e taninos. Estes compostos formam precipitados insolúveis que prejudicam absorção do ferro (FANTINI et al., 2008). Em contrapartida, a absorção dessa forma de ferro torna-se biodisponível de modo mais adequado pelo organismo quando associado a alimentos ricos em ácidos orgânicos como o ascórbico, a vitamina A e carotenos. (ABBASPOUR; HURRELL; KELISHADI, 2014).

O ácido ascórbico, quando ingerido na mesma refeição que o ferro não heme, intensifica sua absorção. Esse ácido mantém o ferro no estado ferroso e forma o quelato ferro-ascorbato, que é mais solúvel e, portanto, pronto para ser absorvido pelos enterócitos no intestino delgado (FANTINI et al., 2008).

4.2 Metabolismo do Ferro

4.2.1 Absorção do Ferro

A absorção do ferro ocorre na parte superior do intestino, jejuno proximal e duodeno, principalmente no duodeno. Esta absorção se dá através das células intestinais ou enterócitos, sendo estas células caracterizadas por uma superfície apical em contato com o lúmen intestinal e os conteúdos dietéticos, e uma membrana basolateral em contato com o plasma (FUQUA; VULPE; ANDERSON, 2012).

A maior parte do ferro não heme está presente na forma Fe^{3+} , no entanto o organismo tem maior dificuldade para absorvê-lo. Então, primeiro esse ferro precisa ser reduzido a Fe^{2+} na membrana do enterócito. Essa redução é realizada por uma redutase chamada citocromo B duodenal (Dcytb). Na forma Fe^{2+} , o ferro consegue ter acesso ao enterócito por ação de um transportador de metal divalente (DMT-1) (REICHERT et al., 2017). O DMT-1 não é específico para ferro, podendo outros íons metálicos divalentes inibir competitivamente a absorção desse metal (WINTER; BAZYDLO; HARRIS, 2014).

Já a absorção do ferro heme ocorre através da proteína transportadora de heme (HCP-1). O ferro heme liga-se à membrana da borda em escova dos enterócitos duodenais, onde está presente a HCP-1. Esta atravessa intacta a membrana plasmática, importando o heme extracelular. No interior da célula o ferro é liberado do anel porfirínico pela heme oxigenase 1 (HO-1). Após ser liberado fará parte do mesmo *pool* de ferro não heme (FUQUA; VULPE; ANDERSON, 2012).

Uma vez dentro do enterócito o ferro tem dois caminhos a depender da demanda de ferro no corpo. Se a demanda for baixa, o ferro ficará dentro da célula, e será armazenado na forma de ferritina, proteína de reserva do ferro. Se a demanda for alta ele migrará para a

membrana basolateral pra enfim chegar à circulação através da FPN (REICHERT et al., 2017). Assim como o DMT-1, a FPN também é seletiva para o ferro na forma Fe^{2+} (DAHER; MANCEAU; KARIM, 2017; PRENTICE, 2017).

Para chegar à circulação o Fe^{2+} precisa primeiro ser oxidado para sua forma Fe^{3+} , para então se ligar à Tf, proteína plasmática de transporte de ferro, e ser levado para os tecidos. Próximo à FPN, o enterócito possui enzimas ferroxidasas como a hefaestina. Assim que o Fe^{2+} atravessa a membrana plasmática, ele é capturado pela enzima que o oxida para a forma férrica. Neste estado o ferro pode se ligar à transferrina plasmática e ser transportado para os tecidos (COAD; PEDLEY, 2014). Cada molécula de transferrina se liga a dois íons Fe^{3+} (ANDERSON; FRAZER, 2017) (Figura 1).

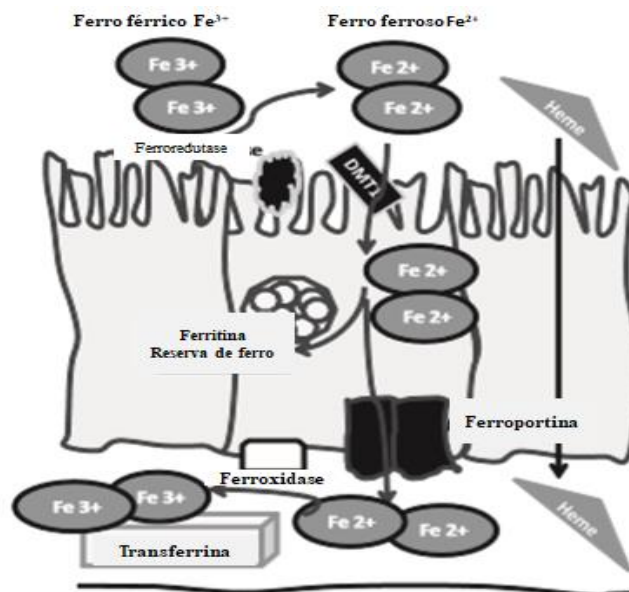


Figura 1- O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Ferroredutase: Dcyth; Ferroxidase: hefaestina; DMT1: transportador de metal divalente 1.

Adaptado de: Von Drygalski; Adamson, 2012

4.2.2 Utilização do ferro

Uma dieta normal contém de 13 a 18 mg de ferro por dia, mas somente 1 a 2 mg são absorvidos na forma não heme ou heme. Esse ferro cai na circulação e a Tf o transporta principalmente pra medula óssea (GROTTO, 2008).

Os seres humanos adultos contêm 3 a 5g de ferro no corpo. Aproximadamente 70% do ferro são captados pela medula óssea para ser utilizado na produção de Hb. Em média 300mg de ferro vão para os músculos formar mioglobina (estoque de oxigênio); até 1000mg são armazenados na forma de ferritina no fígado; e aproximadamente 8mg vão para outros tecidos. Normalmente somente 3mg de ferro circula no plasma ligado à Transferrina (LANE; RICHARDSON, 2014; WILKINSON; PANTOPOULOS, 2014) (Figura 3).

A hemácia tem meia vida de 120 dias e, após esse período, ela é retirada da circulação e substituída por novas células vermelhas. Como a maioria do ferro no organismo está associado à molécula de Hb, a fagocitose e degradação dessas células senescentes representam uma fonte relevante de ferro. O ferro reciclado é suficiente para conservar a necessidade diária de ferro para eritropoese (GANZ, 2012; PRENTICE, 2017).

Os macrófagos do baço, da medula óssea e em menor proporção células de Kupffer no fígado reconhecem essas células danificadas através de modificações bioquímicas na superfície da hemácia (peroxidação de lipoproteínas de membrana, perdas de resíduos de ácido siálico e formação de neoantígenos como moléculas modificadas da banda 3, uma das mais abundantes proteínas transmembranares da hemácia), que vão se acumulando à medida que a célula torna-se senescente. Estas alterações por sua vez, sinalizam para que o macrófago elimine essas células, processo conhecido como eritose. Nesse processo as células sofrem um encolhimento e externalização de fosfatidilserina, que é reconhecido pelo CD36, receptor da fosfatidilserina presente no macrófago. Logo após o reconhecimento dessas células pelo

macrófago as hemácias são englobadas em fagolisossomo (GANZ, 2012; GAMMELLA et al., 2014; GANZ, 2016).

O ambiente hidrolítico do fagolisossomo digere o eritrócito e sua hemoglobina, soltando o grupamento heme, o qual é degradado pela HO-1. A parte proteica da molécula de Hb, a cadeia globínica, tem seus aminoácidos também reciclados e reaproveitados para a síntese de novas proteínas (GROTTO, 2010). O Fe^{2+} liberado pode ser armazenado no próprio macrófago dentro das moléculas de ferritina ou exportado para o plasma sanguíneo através da FPN. O Fe^{2+} é oxidado pela enzima ceruloplasmina (sintetizada no fígado) e fica disponível para se ligar à Tf e ser transportado até os locais onde será reutilizado (WARD; KAPLAN, 2012; GAMMELLA et al., 2014).

A molécula de Hb é composta por quatro grupamentos heme e quatro cadeias globínicas (proteína). O heme é constituído por uma estrutura carbonada (anel protoporfiriníco) e no interior dessa estrutura há um átomo de Fe^{2+} . A síntese do heme ocorre na mitocôndria (REICHERT et al., 2017) (Figura 2).

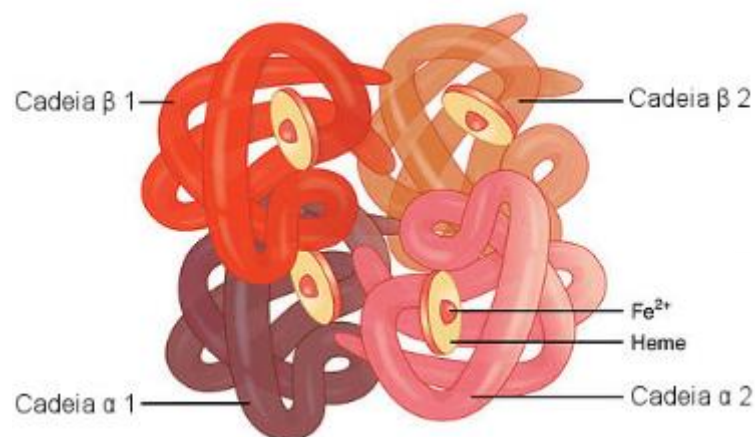


Figura 2- Molécula de hemoglobina

Fonte: <https://www.infoescola.com/sangue/hemoglobina/> Acesso em Nov/2018

Por dia são perdidos através de descamação da pele, entérica e pequenas perdas de sangue cerca de 1 a 2 mg de ferro, exatamente a quantidade que a absorvemos. Dessa maneira, a reciclagem de ferro pelo sistema monocítico-macrofágico é responsável pela maior parte da homeostase do ferro em seres humanos (WALDVOGEL-ABRAMOWSKI et al., 2014; CAMASCHELLA, 2015; DEV; BABITT, 2017).



Figura 3- Distribuição de ferro no corpo.

Adaptado de: Wilkinson; Pantopoulos, 2014

4.2.3 Transporte do ferro

Existem dois receptores de transferrina conhecidos: TfR1 e TfR2. O TfR1 está presente em todas as células com exceção dos eritrócitos e o TfR2 encontra-se nas células do fígado e células eritróides e diferentemente do TfR1 tem pouca afinidade pela Tf diférrica (DAHER; KARIM, 2017).

O pH fisiológico facilita a ligação da Tf ao seu receptor. Ao chegar à superfície da célula o complexo Tf-Fe³⁺ se liga ao TfR1 e é formado um endossomo (LANE;

RICHARDSON, 2014). Na membrana do endossomo várias bombas de prótons dependentes de ATP jogam íons hidrogênio para dentro da vesícula, diminuindo o pH para 5,5, o que estimula uma mudança conformacional na Tf e resulta na liberação de Fe^{3+} . O Fe^{3+} é liberado e precisa ser reduzido para Fe^{2+} antes do transporte realizado pelo DMT-1 que está localizado na superfície do endossomo (SILVA; FAUSTINO, 2015; PAPANIKOLAOU; PANTOPOULOS, 2017). Na membrana do endossomo também estão presentes enzimas ferroredutases que induzem a redução do ferro e, então, o DMT-1 faz o transporte através da membrana endossômica para o citosol da célula. Na medula óssea, o ferro participará da hemoglobinação de novos eritrócitos. Se for células não-eritróides provavelmente o ferro será estocado sob a forma de ferritina (WILKINSON; PANTOPOULOS, 2014) (Figura 4).

Quando nenhum ferro está ligado à molécula de Tf, ela é chamada de apotransferrina. Ao final do processo acima, o complexo apotransferrina / TfR retorna à membrana celular, sendo a apotransferrina liberada de volta para o plasma e ficando disponível para nova recaptação de ferro. Em alguns casos, uma parte do receptor de Tf pode ser clivado nesse processo por motivos relativamente desconhecidos, dando origem ao receptor de transferrina solúvel (sTfR) (ENNS; ZHAO, 2012; WALDVOGEL-ABRAMOWSKI, 2014; DAHER; MANCEAU; KARIM, 2017).

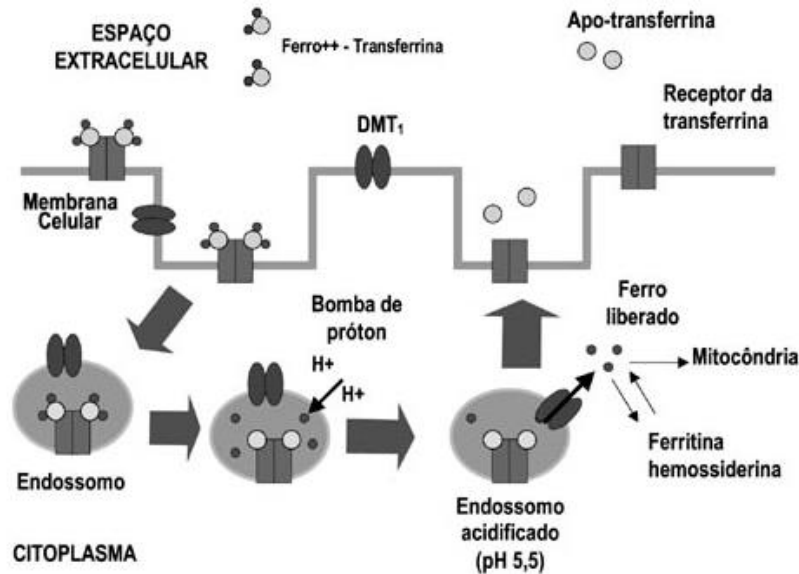


Figura 4- Transporte do ferro para as células e sua captura. Apotransferrina: Tf não ligada ao ferro; DMT-1: transportador de metal divalente.

Fonte: Cançado; Chiattonne, 2001

A meia-vida da Tf em humanos é de aproximadamente oito dias, enquanto a entrega de ferro através do ciclo Tf / TfR1 pode ser completada em 5 a 20 min, dependendo do tipo de célula. Portanto, cada molécula de Tf pode realizar centenas de ciclos de ligação de ferro e entregar às células durante sua vida útil (GKOUVATSOS; PAPANIKOLAOU; PANTOPOULOS, 2012).

O ferro circulante se liga firmemente à Tf, pois esta o mantém em uma forma solúvel sob condições fisiológicas. Esse arranjo facilita o transporte regulamentado de ferro para as células alvo e mantém o Fe³⁺ em estado redox inerte, impedindo a geração de radicais livres tóxicos (ENNS; ZHAO, 2012).

Em condições normais, aproximadamente 30% dos locais de ligação da Tf está ocupado com o ferro. Quando essa proteína fica 100% saturada, o ferro absorvido não pode se ligar à Tf dando origem ao ferro não ligado à Tf (NTBI). Esse ferro em excesso é altamente reativo e pode provocar danos em órgãos como fígado, pâncreas e coração (PARROW; FLEMING, 2014).

A saturação de Tf (ST) relativamente baixa em conjunto com sua alta afinidade pelo ferro permite que a Tf capte o máximo de ferro possível, o que minimiza o risco de toxicidade. A ST avalia o ferro funcionalmente disponível para eritropoese e valores de saturação de Tf inferiores a 15% indicam deficiência de ferro, enquanto que valor maior que 45% é indicativo de sobrecarga de ferro (GKOUVATSOS; PAPANIKOLAOU; PANTOPOULOS, 2012).

4.2.4 Armazenamento do Ferro

A ferritina, forma solúvel de armazenamento de ferro, é constituída por uma proteína, a apoferritina e o ferro. A ferritina está presente em todas as células do corpo humano, sendo sua função armazenar o ferro e liberá-lo de forma controlada. (AROSIO; ELIA; POLI, 2017).

A apoferritina, proteína livre do ferro, é formada por 24 subunidades que pode ser de dois tipos: a subunidade de cadeia pesada (H) e a subunidade de cadeia leve (L), que formam uma esfera oca podendo aceitar até 4.500 átomos de ferro (IANCU, 2011).

A mobilização de ferro da ferritina necessita da ação de agentes quelantes e redutores como ácido ascórbico, glutatión e cisteína, que adentram no interior da molécula por meio dos canais da ferritina, alcançam o seu núcleo e reduzem o ferro para sua forma ferrosa. O Fe^{2+} liberado tem dois caminhos: ou encarrega-se de suas funções metabólicas ou agrega-se em grumos. Estes coalescem num aglomerado dentro dos lisossomos, recebendo a denominação de hemossiderina (CANÇADO; CHIATTONE, 2001).

A hemossiderina corresponde à forma degradada da ferritina, em que a concha proteica foi parcialmente desintegrada, possibilitando que o ferro forme agregado. A hemossiderina se caracteriza por ser insolúvel e pode ser visualizada por microscopia óptica após coloração com azul-da-Prússia. Por apresentar maior relação ferro/proteína e maior

capacidade em manter o ferro armazenado, a hemossiderina se estabelece na principal forma de armazenamento de ferro em situações de acúmulo excessivo desse metal no organismo, como se observa na hemocromatose e beta-talassemia (IANCU, 2011; CANÇADO; CHIATTONE, 2001).

4.2.5 Excreção do Ferro

De modo normal e habitual o ferro é eliminado do organismo pelas secreções corpóreas, descamação do epitélio intestinal e epidermal ou sangramento menstrual. O organismo não possui um mecanismo específico para eliminar o excesso de ferro absorvido ou acumulado após a reciclagem do ferro pelos macrófagos. Dessa maneira, o controle do equilíbrio do ferro requer uma comunicação entre os locais de absorção, utilização e estoque (GROTTO, 2010; DEV; BABITT, 2017).

4.2.6 Mecanismos regulatórios do metabolismo do ferro

A homeostase do ferro é regulada por dois mecanismos principais: um deles intracelular, de acordo com a quantidade de ferro que a célula dispõe, e o outro sistêmico, onde a hepcidina tem papel crucial (GROTTO, 2008).

4.2.6.1 Homeostase sistêmica do ferro

A compreensão do metabolismo do ferro foi revolucionada nos últimos anos pela descoberta do principal hormônio envolvido na homeostase de ferro no corpo: a hepcidina (HPN). Este polipeptídeo é produzido pelos hepatócitos e desempenha o papel de detectar as demandas de ferro no corpo, sendo sua produção influenciada pela concentração plasmática de ferro e taxa eritropoiética. Este avanço na pesquisa possibilitou um entendimento mais amplo sobre as doenças e mecanismos relacionados ao ferro (POLIN et al., 2013; PAPANIKOLAOU; PANTOPOULOS, 2017).

Se o status férrico de um indivíduo estiver normal ou elevado, contendo ferro disponível para as reações metabólicas, esses níveis são detectados pelo fígado e ocorre aumento da produção de HPN. A HPN então se liga à FPN, receptor da HPN, e a comunicação HPN-FPN controla os níveis de ferro no enterócito, macrófago e hepatócito. A HPN induz a internalização e posterior degradação da FPN. Desse modo, o ferro não é externalizado, levando ao aumento dos níveis no citosol que serão estocados como ferritina (ANDERSON; FRAZER; MCLAREN, 2009; FUQUA; VULPE; ANDERSON, 2012) (Figura 5).

Em contrapartida, se o indivíduo tiver pouco ferro disponível para satisfazer suas necessidades corporais, como acontece na anemia ferropriva, a HPN não é produzida pelos hepatócitos, conseqüentemente mais ferro é absorvido pelos enterócitos e liberado das reservas para tentar reverter essa situação (GULEC; ANDERSON; COLLINS, 2014).

A síntese de HPN também é aumentada durante inflamação e/ou infecção. Nestas condições há liberação de mediadores inflamatórios, como por exemplo a interleucina 6 (IL-6). No estado inflamatório a IL-6 tem papel fundamental, pois esta age diretamente nos hepatócitos, estimulando a produção de HPN (PARROW; FLEMING, 2014). Tais mediadores atuam inibindo a eritropoese, diminuindo a disponibilidade do ferro para as bactérias, aumentando a síntese de ferritina, suprimindo a absorção do ferro intestinal, aumentando a retenção de ferro pelos macrófagos, induzindo a retirada de ferro dos locais de invasão bacteriana e provocando a síntese de anticorpos contra o sistema de captação de ferro pelas bactérias (GANZ; NEMETH, 2015). Todos estes fatores levam à hipoferremia e eritropoese restrita ao ferro, como acontece nas doenças inflamatórias crônicas (DEV; BABITT, 2017).

A hipoferremia que se desenvolve em resposta a inflamação e/ou infecção representa um papel na defesa do hospedeiro, pois o baixo nível de ferro plasmático inibe o crescimento bacteriano (GANZ; NEMETH, 2015).

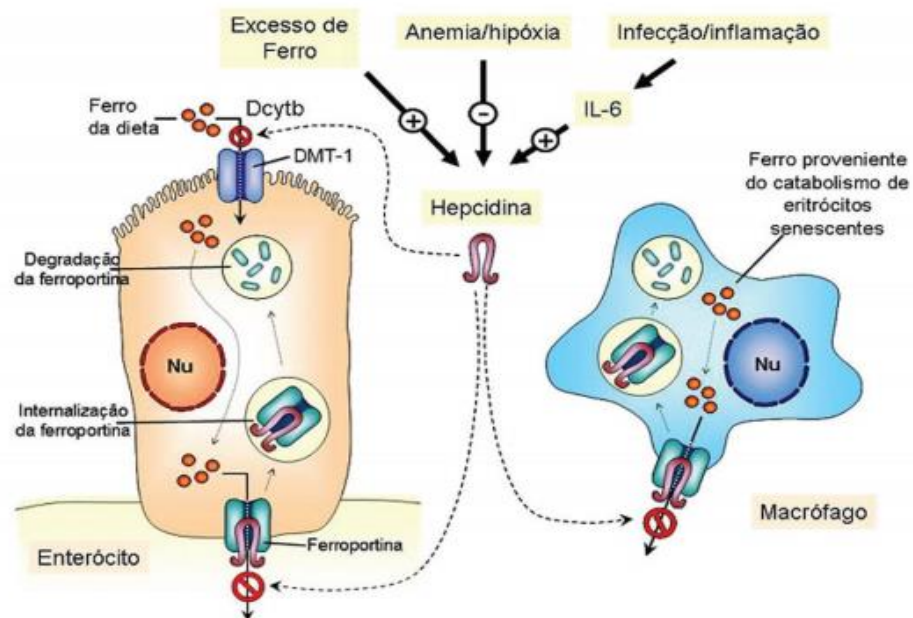


Figura 5- Regulação do transporte sistêmico de ferro pela hepcidina. NU: núcleo; Dcytb: ferroredutase; DMT-1: transportador de metal divalente.

Fonte: Grotto, 2010

Recentemente foi descrito uma nova molécula relacionada ao metabolismo do ferro: a Eritroferrona. A eritroferrona é um hormônio produzido por eritroblastos na medula óssea. Esse hormônio é secretado na circulação e atua diretamente no fígado reprimindo a produção de HPN. Uma vez que inibe a HPN, mais ferro ficará disponível para síntese de hemoglobina (GUO; FRAZER; ANDERSON, 2016) (Figura 6). Presume-se que esta molécula é fundamental para o organismo para que haja melhor resposta a hemorragias e anemias. Teoricamente, a eritroferrona poderia ser utilizada terapeuticamente em anemias por perda de ferro, em situações que cursam com hepcidina aumentada como na anemia de inflamação, anemia de doenças renais crônicas e anemia ferropriva refratária ao ferro, já que permite aumentar o ferro disponível no organismo (KAUTZ et al., 2014).

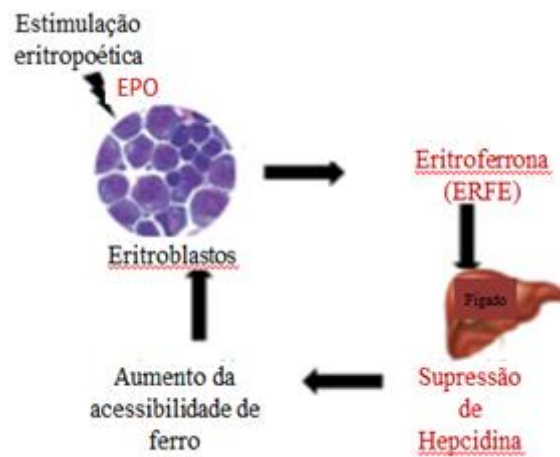


Figura 6- Papel proposto do fator eritróide eritroferrona. EPO: eritropoietina.

Adaptado de: Kautz et al., 2014

4.2.6.2 Homeostase intracelular do ferro

A homeostase intracelular ocorre em diferentes níveis, mas o sistema melhor compreendido é a ligação de proteínas reguladoras de ferro (IRP1 e IRP2) aos elementos responsivos ao ferro (IREs) nas regiões não traduzidas (UTRs) dos RNA mensageiros (mRNAs) que codificam proteínas relacionadas ao ferro (WALDVOGEL-ABRAMOWSKI, 2014; ANDERSON; FRAZER, 2017).

Quando há baixas concentrações de ferro intracelular, a IRP se liga ao IRE. Se o IRE estiver na extremidade 5', essa ligação instabiliza o RNAm da ferritina, assegurando-se assim que a ferritina não seja sintetizada quando o armazenamento de ferro não é necessário (PAPANIKOLAOU; PANTOPOULOS, 2017). Se o IRE estiver na extremidade 3', o IRP ligado protege o RNAm do TfR da degradação, garantindo que maiores quantidades do receptor seja expresso na membrana celular, para tentar captar qualquer resquício de ferro que tiver disponível (ANDERSON; FRAZER, 2017) (Figura 7).

Quando a célula está repleta de ferro não ocorre à ligação IRP-IRE. Nessas condições as IRP são inativadas por dois mecanismos diferentes: 1) A IRP1 contém um *cluster* Fe-S e na

presença de ferro essa proteína age como uma aconitase (interconvertendo citrato e isocitrato),

2) A IRP2 é inativada por um mecanismo dependente de ferro e na presença de ferro não ocorre à ligação IRP2-IRE (FINAZZI; AROSIO, 2014). Os elementos IRE localizados próximo à região 5', quando não ligados ao IRP, permitem que o RNAm da ferritina seja estabilizado ocorrendo a síntese da proteína. A não ligação do IRP aos IRE próximos à região 3', resulta em degradação do RNAm do TfR1, pois se a célula tem bastante ferro o estoque deste é essencial e não há necessidade de aumentar a expressão do receptor (SILVA; FAUSTINO, 2015; DEV; BABITT, 2017).

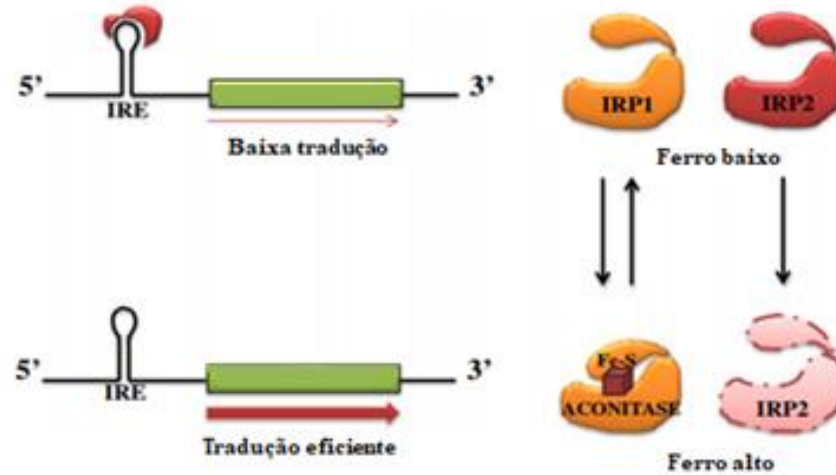


Figura 7- Homeostase de ferro intracelular.

Adaptado de: Finazzi; Arosio, 2014

4.3 Anemia ferropriva

A deficiência de ferro é um estado no qual há redução da quantidade total de ferro e o fornecimento de ferro é insuficiente para suprir as necessidades de diferentes tecidos, incluindo as necessidades para formação de Hb das hemácias. A anemia ferropriva é definida como um dos resultados da deficiência de ferro e refere-se à condição de fornecimento

insuficiente à medula óssea, com consequente redução da concentração sanguínea de Hb abaixo do limite inferior do normal (SHORT; DOMAGALSKI, 2013).

A deficiência de ferro, estágio que precede a anemia ferropriva, caracteriza-se em três etapas à medida que o déficit de ferro corpóreo progride (Figura 8). São estas:

- Depleção de ferro: ocorre quando o aporte de ferro é incapaz de suprir as necessidades do organismo, produzindo inicialmente uma redução nos estoques de ferro, que se caracteriza por ferritina sérica abaixo de 12 mg/L, sem alterações funcionais.
- Eritropoiese ferro dependente: caracterizada pela diminuição do ferro sérico, ST abaixo de 16% e elevação da protoporfirina eritrocitária livre.
- Anemia por deficiência de ferro: a hemoglobina situa-se abaixo dos padrões para a idade e o sexo, caracterizando-se pelo aparecimento de microcitose e hipocromia (QUEIROZ; TORRES, 2000; HUMA et al., 2007).

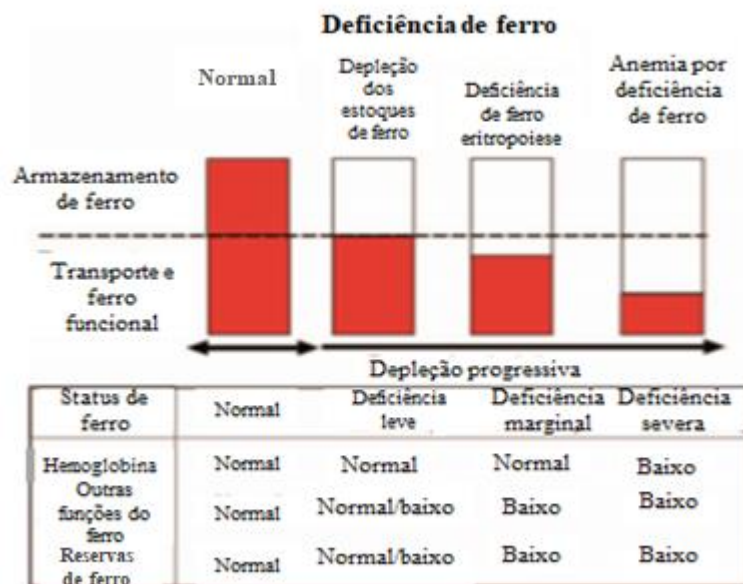


Figura 8- Estágios da deficiência de ferro.

Adaptado de: Coad; Pedley, 2014

4.3.1 Epidemiologia

A anemia por deficiência de ferro é a mais comum das carências nutricionais em todo o mundo. Estima-se que seja a causa de até 50% dos casos de anemia, com maior prevalência em mulheres e crianças principalmente nos países em desenvolvimento (LIU; KAFFES, 2012). Nos países desenvolvidos 4,3 a 20% da população são afetadas pela anemia por deficiência de ferro, enquanto que nos países em desenvolvimento essa porcentagem varia de 30 a 48% (CAIRO et al., 2014).

De acordo com Carvalho e colaboradores (2006), a anemia por deficiência de ferro indica prevalência global de 51%. A anemia ferropriva afeta 43% dos pré-escolares em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, que apresentam prevalências quatro vezes maiores que as encontradas nos países desenvolvidos (QUEIROZ; TORRES, 2000).

Segundo a OMS a prevalência global de anemia é maior em crianças pré-escolares (47%), seguido das gestantes (41%), mulheres em idade reprodutiva (30%) e crianças em idade escolar (25%) (PASRICHA, 2012).

Apesar de não haver levantamento nacional da prevalência de anemia ferropriva no Brasil, estudos em diferentes regiões têm demonstrado elevada prevalência dessa anemia em todas as idades e níveis socioeconômicos independentemente da região (JORDÃO; BERNARDI; BARROS FILHO, 2009). Estudos de revisão evidenciaram que as prevalências desta carência em crianças de diversos estados brasileiros variam entre 19,3% e 82% (AZEREDO et al., 2011).

Nos EUA essa anemia atinge 1 a 2% da população, com maior prevalência em mulheres em idade reprodutiva, acometendo até 12% das mulheres entre 20 e 49 anos (HEMPEL; BOLLARD, 2016). Estima-se ainda que 2,2% das crianças entre 12 e 24 meses e

2,6% das mulheres grávidas nos EUA tenham anemia por deficiência de ferro (KEMPER et al., 2017).

A OMS propôs a graduação da anemia em relação ao nível de significância em saúde pública para os diversos países em: Leve - quando a prevalência situa-se entre 5% e 19,9%; Moderada - com prevalência entre 20% e 39,9%; Severa - quando a prevalência for igual ou maior que 40% (VELLOZO; FISBERG, 2010; PASRICHA, 2012).

4.3.2 Causas da anemia ferropriva

A deficiência de ferro pode causar anemia principalmente na infância, adolescência e gravidez, períodos de maior necessidade nutricional de ferro. A dieta desempenha um papel importante no desenvolvimento da anemia ferropriva, uma vez que uma alimentação pobre em ferro diminui a entrada do mesmo para o organismo (JONKER; VAN HENSBRÖEK, 2014). De acordo com a OMS, nas regiões em que a prevalência de anemia é alta (>40%) a causa mais comum é a carência de ferro dietético. O ferro está presente em vários alimentos, no entanto, a dieta quase sempre é composta por ferro de baixa biodisponibilidade (BRAGA; VITALLE, 2010).

Contudo, ainda que a dieta seja o principal fator, nem sempre é a única causa da anemia ferropriva. Outros fatores como prejuízo na absorção (acloridria, cirurgia gástrica, doença celíaca e pica) e aumento nas perdas de ferro pelo organismo (sangramento gastrointestinal, fluxo menstrual excessivo, doação de sangue, hemoglobinúria, sangramento auto-induzido, hemosiderose pulmonar idiopática, telangiectasia hemorrágica hereditária, distúrbio de hemostasia, insuficiência renal crônica e hemodiálise) desempenham papel importante no desenvolvimento da anemia por deficiência de ferro (CARVALHO; BARACAT; SGARBIERI, 2006; CAMASCHELLA, 2015).

A deficiência de ferro pode ter início ainda no período intra-uterino, pois nessa fase o feto em desenvolvimento é inteiramente dependente das reservas de ferro materna, se prolongando até o sexto mês de vida (MCARDLE; GAMBLING; KENNEDY, 2013). Após seis meses de idade as crianças são mais suscetíveis à anemia ferropriva, devido ao esgotamento das reservas de ferro derivado da gestação e da baixa ingestão pela dieta. Nesse período há aumento da demanda orgânica por ferro devido ao acelerado ritmo de crescimento, especialmente nos primeiros dois anos de vida (JONKER; VAN HENS BROEK, 2014). Os EUA estima que a necessidade média de ferro para um lactente de seis a doze meses (6,9 mg) exceda a de um homem adulto (6 mg) (PASRICHA et al., 2013).

O aumento da incidência de prematuridade e/ou peso baixo ao nascer, que atinge com maior frequência entre gestantes anêmicas, afeta de forma rigorosa o desenvolvimento da criança e o risco dela se tornar anêmica já ao nascimento (PASRICHA et al., 2013).

A interrupção do aleitamento materno exclusivo (fonte de ferro) com a introdução do leite de vaca antes dos seis meses, introdução tardia de alimentos ricos em ferro e consumo escasso ou indevido de estimuladores da sua absorção pode levar à predisposição do desenvolvimento da deficiência de ferro no lactente jovem (BRASIL, 2013).

As meninas adolescentes e mulheres jovens têm grandes chances de desenvolver deficiência de ferro devido ao aumento das demandas de ferro em decorrência do crescimento acelerado, perdas menstruais e ingestão limitada de ferro na dieta (BRUNER et al., 1996). Em homens e mulheres na pós-menopausa a causa mais comum de anemia ferropriva é a perda de sangue decorrente de lesões no trato gastrointestinal (LIU; KAFFES, 2012).

Além disso, as infecções parasitárias são importante causa de deficiência de ferro, pois podem provocar perdas consideráveis do mineral, seja pelo próprio sangue sugado pelo parasita, bem como pelo sangramento resultante da lesão na mucosa intestinal. Em adição

diarreias constantes e o uso contínuo de alguns medicamentos podem desencadear perdas significativas de ferro (CAPANEMA et al., 2003).

Vários outros fatores também podem estar associados ao desenvolvimento da deficiência de ferro, tais como: baixa renda familiar, alta densidade doméstica, baixa escolaridade materna, condições precárias de moradia, falta de saneamento adequado, fraco vínculo mãe/filho e falta de acesso aos serviços de saúde (PASRICHA et al., 2013).

4.3.3 Diagnóstico da anemia ferropriva

O diagnóstico da anemia ferropriva baseia-se em três aspectos diferentes: uma história completa do paciente enfocando possíveis sinais e sintomas, exame físico detalhado e testes laboratoriais. A história deve abordar sobre potenciais etiologias e pode incluir perguntas sobre dietas, sintomas gastrointestinais, história de pica, sinais de perda de sangue, história cirúrgica e histórico familiar de malignidade. Na maioria dos casos, o início da anemia é insidioso, com sintomas aparecendo gradualmente (SHORT; DOMAGALSKI, 2013).

Diante de uma suspeita de anemia devido à história do paciente ou exame físico, deve-se solicitar um hemograma completo e dosagem de ferritina. O hemograma pode fornecer dados que confirmam a suspeita de anemia, como valor da Hb, e também informações sobre o grau e até mesmo da possível etiologia (FRIEDMAN et al., 2015).

Segundo a OMS, a anemia é classificada de acordo com dois graus referentes ao valor da Hb, com pequenas variações de acordo com a idade, gênero e presença de gestação (BRASIL, 2014):

- Leve a moderada: Hb entre 7 a 12g/dL
- Grave: Hb menor que 7g/dL

A definição de anemia, em termos dos níveis de hemoglobina, foi estabelecida pela OMS, assumindo o nível $< 11,0$ g/dL para crianças menores de seis anos e gestantes. Para crianças de 6 a 14 anos e mulheres adultas não grávidas < 12 g/dL e homens adultos < 13 g/dL (QUEIROZ; TORRES, 2000, LIU; KAFFES, 2012).

Baixo volume corpuscular médio (VCM) e hemoglobina corpuscular médio (HCM) são característicos da deficiência de ferro. O VCM tem uma sensibilidade de 97,6% para anemia ferropriva, sendo assim medida bastante útil no diagnóstico. Detecção de anemia microcítica e hipocrômica (VCM <80 fl e HCM <27 pg) no resultado do hemograma pode limitar a avaliação às condições que cursam com anemias microcíticas (PACHÓN et al., 2015; SUBRAMANIAM; GIRISH, 2015).

O hemograma também fornece o valor da Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos (RDW), e essa medida pode auxiliar ainda mais a caracterizar anemia microcítica, pois este índice avalia a variação de tamanho entre as hemácias (anisocitose). Na anemia ferropriva o RDW confere um valor elevado. Os valores de referência vão de 11% a 14% (HEMPEL; BOLLARD, 2016).

O nível de ferritina sérica é considerado o teste mais preciso para diagnosticar anemia ferropriva, pois determina as reservas de ferro no corpo total (SHORT; DOMAGALSKI, 2013). No entanto a ferritina é uma proteína de fase aguda e pode estar elevada em pacientes com inflamação ou infecção. Nestes casos é recomendado realizar o teste da Proteína C Reativa (PCR), marcador de inflamação, para excluir possíveis resultados incertos (FRANCESCHI et al., 2017).

A contagem de reticulócitos (medida de eritrócitos imaturos na circulação) também pode ser útil no diagnóstico, pois avalia a resposta da medula óssea nos casos de anemia.

Devido à diminuição da disponibilidade do substrato, a medula restringe a produção de reticulócitos resultando em contagem baixa (CAPPELLINI; MOTTA, 2015).

Outras medidas também são úteis para o diagnóstico de anemia ferropriva, incluindo a dosagem do ferro sérico, que avalia a quantidade de ferro no organismo e a Capacidade Total de Ligação do Ferro à Tf (CTLF), medida indireta da Tf circulante. CTLF elevado é indicativo de anemia ferropriva. Realiza-se também a medida do índice de ST (relação ferro sérico/CTLF), em que valores inferiores a 16% são indicativos de um déficit de suprimento de ferro para a produção das células vermelhas, pois uma vez que existem baixas quantidades de ferro disponível para ligação à Tf, a ST é baixa na anemia ferropriva (GROTTO, 2010).

Outros testes menos solicitados, mas também úteis no diagnóstico incluem os níveis de protoporfirina eritrocitária livre (parâmetro para avaliação de ferro nos tecidos), visto que a falta de ferro afeta a última etapa da síntese do heme, levando ao acúmulo de protoporfirina e à incorporação de zinco em vez de ferro no anel protoporfirínico e sTfR, dado que na anemia por deficiência de ferro há diminuição do ferro funcional, conseqüentemente há o estímulo para a síntese de TfR elevando os níveis de sTfR (CAPPELLINI; MOTTA, 2015; PASRICHA; DRAKESMITH, 2016).

De maneira geral, as alterações compatíveis com a deficiência de ferro podem ser resumidas na Tabela 1.

Tabela 1- Diagnóstico laboratorial de anemia ferropriva

VCM. HCM	Reduzidos
RDW	Elevado
Reticulócitos	Reduzidos
% de hemácias hipocrômicas	Elevada
Contagem de reticulócitos	Reduzida em relação à anemia
Ferro sérico	Reduzido
CTLF	Elevado
Saturação da transferrina	Reduzida
Ferritina sérica	Reduzida
sTfR	Elevado
ZPP	Elevado

Adaptado de: GROTTTO, 2010. VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; RDW: índice de anisocitose; CTLF: capacidade total de ligação do ferro à transferrina; sTfR: receptor solúvel da transferrina; ZPP: zincoprotoporfirina.

O teste padrão ouro para o diagnóstico de deficiência de ferro é o estudo de uma amostra de aspiração da medula óssea. A presença de menos de 10% de normoblastos corados de azul com o método azul da Prússia é considerado evidência para diagnóstico. Entretanto este teste é doloroso, invasivo e caro, não sendo realizado rotineiramente na prática clínica (POLIN et al., 2013).

Na anamnese é importante questionar o paciente sobre a existência de infecções recorrentes ou existência de outras patologias associadas e avaliar ocorrência de anemia entre os familiares. A perda sanguínea deve ser sempre suspeitada quando não existe nenhuma causa dietética básica (BRAGA; VITALLE, 2010). Nesses casos é recomendado a realização de exames para identificar uma fonte de perda de sangue. A identificação correta da etiologia é essencial, pois dita o tratamento (CAMASCHELLA, 2015).

4.3.4 Tratamento da anemia ferropriva

A primeira medida no tratamento da anemia ferropriva é determinar e corrigir a causa da deficiência de ferro. O tratamento de uma causa subjacente é realizado para evitar mais perdas do mineral, porém todos os pacientes devem ter suplementação de ferro para corrigir a anemia e reabastecer suas reservas corporais (POLIN et al., 2013).

A suplementação oral de ferro é a primeira linha de tratamento da anemia ferropriva, sendo considerada bastante eficaz. As três preparações orais comuns de ferro são: sulfato ferroso, gluconato ferroso e fumarato ferroso. Os protocolos para dosagem e duração do tratamento estão bem definidos (FRIEDMAN et al., 2015).

A dose de ferro elementar empregada no tratamento em adultos é de 120mg por dia durante três meses e para crianças é de 3 a 5 mg/kg/dia, administrados diariamente, em dose única ou fracionada em duas vezes, antes das refeições principais. A duração do tratamento para ambos deve ser de três a seis meses, para que após a correção dos valores de Hb, seja garantida a reposição dos estoques de ferro (SHORT; DOMAGALSKI, 2013).

O principal problema dos suplementos orais de ferro é que aproximadamente 20% a 40% dos pacientes não toleram por conta dos efeitos adversos gastrointestinais, incluindo desconforto abdominal, náuseas, vômitos, constipação e diarreia. Isso acontece provavelmente devido as propriedades oxidativas do ferro na mucosa gastrointestinal, ocorrendo com frequência, principalmente quando a suplementação ocorre em jejum. Esses efeitos podem diminuir quando o ferro é ingerido com as refeições, mas a absorção pode reduzir em 40%. Esses fatores faz com que poucos pacientes adquiram totalmente a dose prescrita durante todo o período de tratamento (PASRICHA; DRAKESMITH, 2016).

Além dos problemas citados acima, outros fatores contribuem para a baixa adesão dos pacientes, como o fato dessa medicação ser utilizada por tempo prolongado para obter a correção da anemia e também ao fato das pessoas não associarem com a anemia quaisquer sinais e/ou sintomas específicos e, portanto, não associam com a suplementação a melhora do quadro clínico (SZARFARC et al., 2010).

Em pacientes que não toleram o uso do ferro oral é indicado à terapia intravenosa. Essa é uma opção segura e eficaz, sendo também indicada para situações em que o uso do ferro oral é ineficaz, gravidez tardia ou anemia grave, em que o tempo é essencial para a correção da anemia, e em casos de hemorragias (POLIN et al., 2013; FRIEDMAN et al., 2015).

A transfusão sanguínea é recomendada em gestantes com níveis de Hb abaixo de 6g/dL, devido à oxigenação fetal anormal, o que pode ocasionar complicações para a criança (SHORT; DOMAGALSKI, 2013).

Aumento da contagem de reticulócitos ao final da primeira semana de tratamento e de 1g/dL na Hb após um mês são indicativos de que o tratamento está sendo eficaz (SUBRAMANIAM; GIRISH, 2015).

4.3.5 Impacto clínico da anemia ferropriva

Os principais sinais e sintomas da anemia ferropriva mais constantemente observados são cansaço, fadiga, fraqueza generalizada, anorexia, apatia, dispneia no exercício, palpitações, vertigem, cefaleia, perversão do apetite, palidez cutânea e das mucosas dos olhos, unhas fracas e quebradiças, síndrome das pernas inquietas, atrofia das papilas da língua, fissuras no canto da boca, queda de cabelo e pele seca (MILLER, 2013). Síndrome das pernas

inquieta é uma condição clínica que pode estar relacionado a déficits no metabolismo de ferro cerebral (BEARD, 2003).

A anemia por deficiência de ferro pode ocasionar fadiga, prejuízo no crescimento e no desempenho muscular, prejuízos no desenvolvimento neurológico e no desempenho escolar. Também provoca distúrbios comportamentais como irritabilidade, pouca atenção, falta de interesse ao seu redor e dificuldade no aprendizado (CARVALHO; BARACAT; SGARBIERI, 2006).

A anemia ferropriva acarreta prejuízos a curto e longo prazo no desenvolvimento neurocognitivo e motor, além de comprometimento do sistema imunológico nas crianças e adolescentes (LOPEZ et al., 2015). Nos adultos está associada principalmente à falta de produtividade no trabalho, como resultado do transporte reduzido de oxigênio. Nas grávidas, a ocorrência de anemia resulta em aumento do risco de mortalidade materna e perinatal, no parto prematuro e no baixo peso da criança ao nascimento (LÍCIO; FÁVARO; CHAVES, 2016).

De acordo com Braga e Vitalle (2010), crianças anêmicas são consideradas as mais vulneráveis a agravos no desenvolvimento cognitivo e motor. Beard (2003) relata que bebês com anemia por deficiência de ferro têm sido observados como mais cautelosos, hesitantes, medrosos, retraídos, tímidos, infelizes ou tensos. Essas crianças preferem ficar mais perto de suas mães, são menos brincalhões e mostram menos prazer e reação aos estímulos cotidianos.

Segundo Friedman et al., (2015) na infância e adolescência a deficiência de ferro e anemia ferropriva estão associadas com diminuição da cognição, menor pontuação nos testes de matemática, diminuição da tolerância ao exercício e a déficits de desenvolvimento. Na

gravidez e no período pós-parto está relacionado a partos prematuros, baixo peso da criança ao nascimento e aumento do risco de depressão pós-parto.

A deficiência de ferro tem sido associada a um pobre desenvolvimento cognitivo, motor e comportamental, e não há evidências convincentes de que a terapia com ferro possa melhorar significativamente o desenvolvimento psicomotor e função cognitiva em crianças menores de três anos com anemia ferropriva (SACHDEV; GERA; NESTEL, 2005).

Bruner et al. (1996) avaliaram 81 adolescentes americanas com o objetivo de analisar os efeitos da suplementação de ferro sobre a função cognitiva. As adolescentes eram deficientes em ferro, porém não apresentavam anemia. A anemia foi definida como uma concentração de Hb de 11,5g/dL nas meninas afro-americanas e inferiores a 12,0g/dL nas de cor branca. A deficiência de ferro foi determinada como a concentração sérica de ferritina inferior a 12,0µg/L. As adolescentes foram divididas em grupo teste (N=37) e placebo (N=36). O efeito do tratamento foi avaliado por questionários, testes hematológicos e cognitivos realizados antes do início do tratamento e repetidos após a intervenção. Os autores concluíram que mesmo na ausência de anemia, a suplementação de ferro teve efeitos positivos sobre a aprendizagem verbal e a memória.

Sachdev e colegas (2005) analisaram 17 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo (1412 casos e 1415 placebos) com o objetivo de avaliar o efeito da suplementação de ferro no desenvolvimento mental e motor em crianças. A maioria dos ensaios clínicos avaliaram bebês e crianças pequenas, embora cinco estudos tenham sido realizados com crianças mais velhas (oito anos ou mais). Os autores chegaram à conclusão que a suplementação de ferro tem efeito moderado no desenvolvimento mental em crianças acima de sete anos de idade. Já nas crianças com menos de 27 meses, eles não encontraram evidências convincentes de que o tratamento com ferro tenha efeito sobre o desenvolvimento mental e motor.

O ferro desempenha um papel importante na estrutura e funcionamento do sistema nervoso central, sendo essencial para a neurotransmissão. Evidências sugerem que o metabolismo do ferro pode ter um papel importante na fisiopatologia do transtorno do déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). A deficiência de ferro pode ser associada com o TDAH, pois as reservas de ferro no cérebro podem influenciar a função dependente da dopamina (PERCINEL; YAZICI; USTUNDAG, 2015).

Islam et al. (2018) realizaram um estudo transversal com 238 pacientes com o objetivo de verificar se existe correlação entre deficiência de ferro e transtorno do TDAH. Os pacientes tinham média de idade de $11,0 \pm 3.7$ anos e foram divididos em grupo teste com TDAH (N= 119) e grupo controle, sem TDAH (N= 119). Cerca de 22% (26 de 119) dos pacientes com TDAH apresentavam anemia ferropriva, enquanto apenas 7% (8 de 19) dos controles tinham anemia por deficiência de ferro. Inferiu-se que a deficiência de ferro é um fator de risco para o desenvolvimento de TDAH. Em adição Juneja et al. (2010), Lahat et al. (2011) demonstraram que a deficiência de ferro foi associada com o TDAH, havendo evidências estatísticas que os correlacionam.

No entanto Percinel e colegas (2015) avaliaram 300 indivíduos com o objetivo de examinar se há diferença na deficiência de ferro entre um grupo com TDAH sem uso prévio de medicação psicotrópica e um grupo controle saudável. Eles constataram que não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença do TDAH e anemia ferropriva.

Chen et al. (2013) analisaram 14785 crianças e adolescentes em um estudo de coorte com o objetivo de esclarecer a associação entre anemia ferropriva e vários transtornos psiquiátricos. As crianças e os adolescentes foram divididos em um grupo teste (n= 2957) com anemia ferropriva e grupo controle (n= 11828, 4 para cada paciente) sem anemia ferropriva. Eles concluíram que os pacientes com anemia ferropriva tiveram maior risco de

apresentarem transtornos psiquiátricos incluindo depressão unipolar, transtorno de ansiedade, autismo, TDAH, atraso no desenvolvimento e retardo mental quando comparado com os controles.

Segundo Rodrigues e Jorge (2010) aproximadamente 40% das mortes maternas e perinatais são ligadas à anemia. Eles destacam que as principais consequências maternas são: comprometimento do desempenho físico e mental, instabilidade emocional, pré-eclâmpsia, alterações cardiovasculares, redução da função imunológica, alterações da função da tireoide e catecolaminas, queda de cabelos e enfraquecimento das unhas. O estado anêmico da mãe pode causar comprometimento fetal, resultando em perdas gestacionais e muitas vezes em alterações irreversíveis do desenvolvimento neurológico fetal.

A OMS estimou que em 2004 a anemia ferropriva resultou em 273.000 mortes, sendo 45% no Sudeste Asiático, 31% na África, 9% no Mediterrâneo Oriental, 7% nas Américas, 4% no Pacífico Ocidental e 3% na Europa. 97% desses casos ocorreram em países de baixa e média renda (PASRICHA et al., 2013).

5. DISCUSSÃO

A anemia por deficiência de ferro é um problema global de saúde que requer ação urgente. Por isso várias estratégias têm sido estudadas e aplicadas para o controle dessa anemia. (VELLOZO; FISBERG, 2010). A abordagem atual consiste em: Educação e Orientação nutricional, Fortificação de Alimentos e Suplementação Medicamentosa para grupos de maior vulnerabilidade (BRASIL, 2009).

O combate à anemia ferropriva só passou a figurar como uma das prioridades de nutrição na área de saúde em 1990, através da Reunião de Cúpula de Nova York, promovida pelas Nações Unidas. Estabeleceu-se, na oportunidade, a meta de reduzir em um terço a prevalência das anemias em mulheres no período reprodutivo, destacando a gravidez como uma condição particularmente importante, tendo em vista nas implicações que as anemias podem causar para a mãe e para o feto (BATISTA FILHO; FERREIRA, 1996).

A identificação da anemia como causa de inadequado desenvolvimento cognitivo, motor e de redução da capacidade de aprendizagem entre crianças, colocou-as ao lado das gestantes como grupo prioritário dentro dos programas de intervenção nutricional de controle da deficiência de ferro (SZARFARC, 2010).

Em maio de 1999, o governo brasileiro, sociedades civis e científicas, órgãos internacionais, indústrias de alimentação e o setor produtivo firmaram o Compromisso Social para a redução da anemia por carência de ferro no Brasil, propondo a adição de ferro nas farinhas de trigo e milho, por serem dois produtos de amplo consumo popular, de baixo custo no Brasil e consumido por crianças a partir do desmame. No entanto, foi no ano de 2000 que o Ministério da Saúde concretizou essa proposta através da Resolução nº 15 de 21 de fevereiro (VELLOZO; FISBERG, 2010).

Preocupado com a situação do país, devido a grandes prevalências de anemia ferropriva, em 2002 o governo brasileiro aprovou o Regulamento Técnico que tornou obrigatória a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico, através da Resolução RDC nº 344 da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), do Ministério da Saúde. Essa medida compulsória, desde junho de 2004, estabelece que cada 100 g do produto deve fornecer, no mínimo, 4,2 mg de ferro (SZARFARC, 2010).

Este programa é apontado como o método mais eficaz em termos de custo-benefício para a redução da prevalência da anemia ferropriva no mundo. (DETZEL; WIESER, 2015). Vários países da América do Sul e Central também instituíram a fortificação de alimentos como recurso de combate às deficiências nutricionais. Países como Costa Rica, Chile, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Porto Rico e outros possuem políticas de enriquecimento (VELLOZO; FISBERG, 2010).

Atualmente 86 países possuem legislação que exige a fortificação de pelo menos um grão de cereal moído industrialmente. Destes, 85 fortificam a farinha de trigo sozinha ou em combinação com outros grãos. Um país tem mandato apenas para fortificação de arroz (Figura 9).

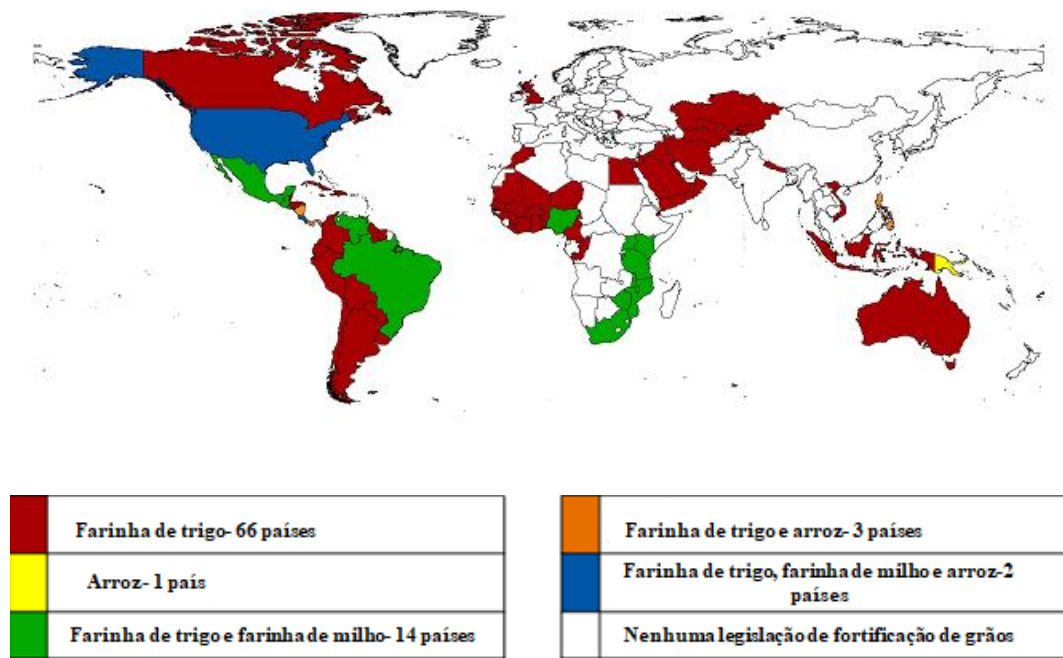


Figura 9- Legislação Obrigatória de Fortificação de Cereais - Junho de 2018
Adaptado de: Initiative, 2018

Vale ressaltar que a fortificação é uma intervenção de saúde pública útil desde que o alimento a ser fortificado seja largamente consumido em quantidades suficientes por indivíduos em risco, não sofra variação de preço, não apresentem efeito tóxico ou desagradável nos alimentos e tenham boa biodisponibilidade (QUEIROZ; TORRES, 2000).

Além dessa estratégia a OMS também recomenda a suplementação medicamentosa com ferro para grupos de risco e, ainda, a educação nutricional para a população, por meio de promoção e divulgação de condutas alimentares desejáveis. Em 2005, o Ministério da Saúde, criou o Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF). Este programa vem sendo implementado nos diversos municípios brasileiros e consiste na suplementação profilática para crianças entre 6 e 24 meses de idade e gestantes ao iniciarem o pré-natal independente da idade gestacional até o terceiro mês pós-parto (BRASIL, 2013) (Tabela 2).

Tabela 2- Administração da suplementação profilática de sulfato ferroso

Público	Conduta	Periodicidade
Crianças 6 – 24 meses	1mg de ferro elementar/kg	Diariamente até completar 24 meses
Gestantes	40mg de ferro elementar e 400 mcg de ácido fólico	Diariamente até o final da gestação
Mulheres no pós-parto e pós-aborto	40mg de ferro elementar	Diariamente até o terceiro mês pós-parto e até o terceiro mês pós-aborto

Adaptado de: Brasil, 2013

A fortificação de alimentos é apontado como o método mais eficaz em termos de custo-benefício para a redução da prevalência da anemia ferropriva no mundo. Nos países industrializados, isso teve um importante efeito benéfico. No entanto a anemia nutricional continua sendo muito prevalente em países em desenvolvimento e a fortificação com ferro parece até recentemente, ter tido pouco impacto (DETZEL; WIESER, 2015).

Um possível questionamento para ainda haver elevada prevalência de anemia nos países em desenvolvimento foi feito através de uma revisão de programas de fortificação de alimentos com ferro. Os autores concluíram que boa parte dos programas de fortificação utilizam formas não recomendadas de ferro, os quais tem baixa biodisponibilidade, resultando em pouco impacto em nível nacional. Além disso, o uso da suplementação nos países desenvolvidos é maior do que em muitos países em desenvolvimento, nos quais problemas de oferta e falta de conhecimento são comuns (PACHÓN et al., 2015).

Assunção et al. (2007) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito da fortificação das farinhas com ferro sobre os níveis de hemoglobina em pré-escolares na cidade de Pelotas-RS. Os níveis de Hb foram investigados em um grupo de crianças de 0 a 5 anos de idade (estudo de linha de base), entre maio e junho de 2004, anteriormente à obrigatoriedade da fortificação das farinhas. Após 12 a 24 meses da implantação da medida (2005 e 2006), os níveis de Hb foram novamente estudados em outros grupos de crianças com idade e nível

socioeconômico similar aos do grupo avaliado inicialmente. Os autores concluíram que a fortificação das farinhas com ferro não teve efetividade na promoção do aumento das médias de Hb em crianças de 0 a 71 meses, após um e dois anos de consumo e atribuíram esse resultado ao consumo de quantidades insuficientes de farinhas fortificadas com ferro por essa faixa etária, pela baixa biodisponibilidade do ferro adicionado ou ainda pela ingestão habitual de alimentos ricos em inibidores da absorção do mineral.

Em contrapartida a fortificação desempenhou um papel fundamental na redução da deficiência de ferro nos países desenvolvidos. Por exemplo, foi demonstrado em um estudo que a fortificação de alimentos contribuiu para o aumento da ingestão de ferro em crianças alemãs com idade entre 2 e 13 anos de 60% em 1987 para 78% em 1995. Uma pesquisa representativa dos EUA mostrou que, em mulheres em idade reprodutiva, os cereais prontos para consumo contribuíram com cerca de 40% do consumo total de ferro entre os consumidores desses alimentos (RAMAKRISHNAN; YIP, 2002).

Quanto a eficácia do suplemento de ferro para fim profilático, Azeredo et al. (2011) avaliaram a implantação do Programa Nacional de Suplementação de Ferro no município de Viçosa/MG e seu impacto em lactentes não anêmicos de 6 a 18 meses de idade, atendidos pelas Equipes de Saúde da Família. Sobre a implantação do PNSF no município, os autores observaram que o programa apresentou uma baixa efetividade, destacando que o sistema de distribuição nem sempre foi acessível ao grupo prioritário e houve ausência de capacitação e motivação da maioria dos Agentes Comunitários de Saúde; também em relação ao grupo prioritário observou-se ausência de divulgação para promoção do PNSF, além de sensibilização e educação somente de parte do grupo; quanto ao suplemento a dosagem não foi efetiva na prevenção da anemia, além de apresentar sabor desagradável e ser necessária grande quantidade de suplemento; sobre o grupo prioritário observou-se ausência de

divulgação para promoção do PNSF, além de sensibilização e educação somente de parte das mães. Tais fatores levaram à falha na cobertura e/ou baixa adesão, gerando um impacto negativo e conseqüentemente na não redução das prevalências de anemia ferropriva (Figura 10). A avaliação do impacto do PNSF em lactentes mostrou elevada incidência de anemia na população apesar da suplementação com ferro, revelando a insuficiência da dosagem preconizada, além da baixa adesão das crianças à profilaxia.

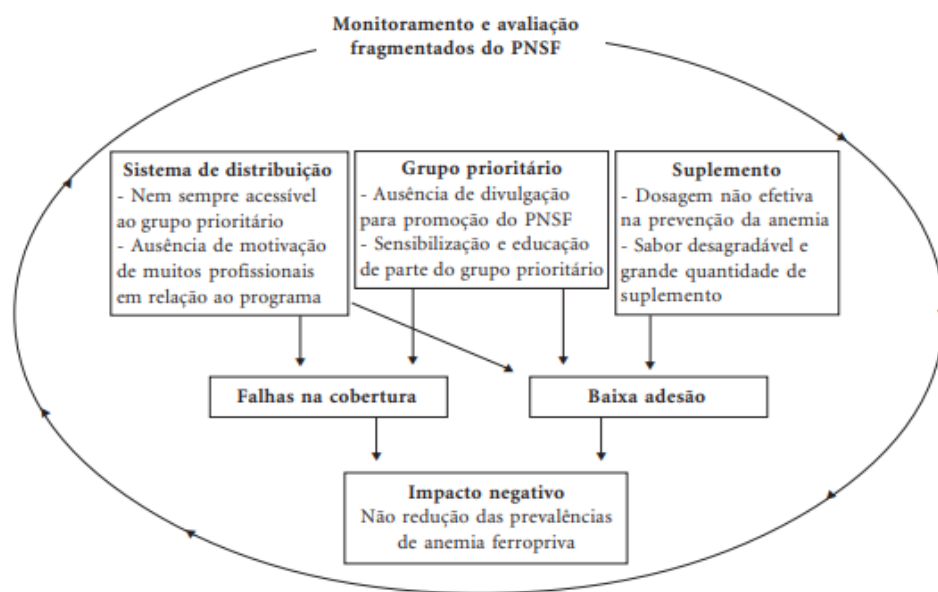


Figura 10- Fatores que contribuem para o impacto negativo na redução da prevalência de anemia ferropriva.

Fonte: Azeredo et al., 2011

Segundo Pasricha et al. (2013), ainda que a distribuição de ferro tenha sido recomendada por organizações internacionais há muitos anos, houve melhora mínima na prevalência de anemia em muitos locais de baixa renda. E ressaltam que sistemas de saúde otimizados e parceria entre financiadores, formuladores de políticas e gerentes de programas são necessários para desenvolver e implementar intervenções de controle de anemia, sendo preciso entrega segura e eficaz das intervenções por profissionais de saúde no campo onde as pessoas que estão em risco, e conscientizar da importância de uma dieta nutritiva.

Em 2013, o programa foi reformulado sendo descentralizada a aquisição dos suplementos para a esfera municipal, distrital e estadual através do recurso do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, de acordo com a Portaria nº 1.555 de 30 de julho de 2013. Em outubro de 2017, houve a implantação do Sistema de Micronutrientes – módulo Ferro, no qual o monitoramento do PNSF passou a ser feito pelos municípios (BRASIL, 2018).

Recentemente a conduta do programa foi atualizada, e encontra-se na Tabela 3.

Tabela 3- Administração profilática de sulfato ferroso

Público alvo:	Suplemento utilizado:	Dosagem:	Periodicidade:	Apresentação na Rename:
Crianças 6-24 meses	Sulfato ferroso gotas 25 mg/mL	1 mg/kg/dia	Diariamente	Solução oral 25 mg/mL Fe ⁺⁺
Gestantes	Sulfato ferroso Ácido fólico	40 mg de ferro elementar 400 mcg de ácido fólico Solução oral 0,2 mg/mL	Diariamente	- Comprimido de 40mg Fe ⁺⁺ - Solução oral 0,2 mg/mL de ácido fólico
Puérperas	Sulfato ferroso	40 mg de ferro elementar	Diariamente	- Comprimido de 40 mg de Fe ⁺⁺

Adaptado de: Brasil, 2018

Existem preocupações sobre os potenciais efeitos adversos das medidas profiláticas para a população nas áreas endêmicas de malária. Nessas áreas a malária e a anemia coexistem. A OMS recomenda que entre as crianças residentes nesses locais, o fornecimento de ferro deve ser implementado em conjunto com medidas para prevenir, diagnosticar e tratar a malária (PASRICHA; DRAKESMITH, 2016).

Gwamaka et al. (2012) avaliaram 785 crianças com o objetivo de verificar a hipótese que a deficiência de ferro confere proteção contra os resultados da malária. Concluíram que a

deficiência de ferro certifica uma proteção significativa contra a morbidade e mortalidade da doença.

Além disso, os programas de fortificação podem ter efeitos prejudiciais sobre as pessoas com sobrecarga genética de ferro, como acontece na hemocromatose. Portadores dessa doença tem absorção anormal de ferro intestinal e não precisam de mais ferro extra na dieta (MILMAN, 2011). Essa condição pode ser leve ou assintomática e não chegar ao diagnóstico clínico, sendo comuns em populações onde a anemia ferropriva é prevalente (PASRICHA, 2013).

A segurança desses programas pode ser monitorada através de pesquisas de acompanhamento (avaliação epidemiológica) para avaliar o impacto das intervenções na deficiência de ferro, mas também ao risco de sobrecarga de ferro em grupos suscetíveis. As intervenções com ferro irão beneficiar apenas indivíduos com deficiência de ferro e, portanto, devem ser direcionadas a essa população (MILMAN, 2011).

Para monitorar a efetividade da fortificação das farinhas como estratégias na redução de anemia, o Ministério da Saúde instituiu a Comissão Interinstitucional para Implementação, Acompanhamento e Monitoramento das Ações de Fortificação de Farinhas de Trigo, de Milho e de seus Subprodutos através da Portaria nº 1.793 de 11 de agosto de 2009 (BRASIL, 2009).

Portanto mesmo que a suplementação com ferro e a fortificação de alimentos com ferro sejam considerados necessários para a redução da prevalência de anemia ferropriva, é preciso ter controle sobre essas intervenções, pois estas podem apresentar ameaça de uma exposição ao excesso de ferro no organismo e podem agravar o quadro de infecções agudas.

6. CONCLUSÕES

O metabolismo do ferro apesar de ser um modelo bem descrito, ainda sofre atualização devido ao descobrimento de novas moléculas que atuam na utilização desse metal no organismo. Moléculas estas que podem conduzir a novos progressos no conhecimento do metabolismo do ferro e a distúrbios relacionados a esse metal.

A anemia ferropriva continua sendo um importante problema de saúde pública no mundo. Apesar do tratamento disponível, essa condição ainda é muito subestimada e subtratada. O sistema de saúde conta com opções de tratamento seguras e eficazes, porém precisam ser melhor utilizados, pois ainda se mostra morbidade e mortalidade significativas associadas a essa anemia.

Considerando o grande problema nutricional e os prejuízos causados pela anemia ferropriva, torna-se importante implementar medidas preventivas visando a orientação da população e de profissionais da área de saúde, e buscando o consumo adequado dos alimentos fontes de nutrientes que minimizam a deficiência de ferro.

Além disso, políticas públicas de melhor distribuição de renda são necessárias para as camadas mais carentes da população, dado que indivíduos que não possuem poder aquisitivo suficiente para garantir adequada nutrição são candidatos a adquirirem carências nutricionais, em especial à anemia ferropriva.

A anemia ferropriva ainda apresenta elevada prevalência. Para mudar esse cenário os países devem aumentar as informações e conscientizar a sociedade que a anemia por deficiência de ferro é um problema grave e está presente em boa parte da população. Os profissionais de saúde também tem um grande papel na divulgação da informação e nesse papel cooperador podem promover uma maior qualidade de vida para as pessoas.

7. REFERÊNCIAS

- ABBASPOUR, N.; HURRELL, R.; KELISHADI, R. Review on iron and its importance for human health. **Journal of Research In Medical Sciences**, v. 19, n. 2, p.164-174, 2014.
- AKMAN, M. et al. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. **Acta Paediatrica**, v. 93, n. 10, p.1391-1396, 2004.
- ANDERSON, G. J.; FRAZER, D. M. Current understanding of iron homeostasis. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, v. 106, n. 6, p.1559-1566, 2017.
- ANDERSON, G. J.; FRAZER, D. M.; MCLAREN, G. D. Iron absorption and metabolism. **Current Opinion In Gastroenterology**, v. 25, n. 2, p.129-135, 2009.
- ANTUNES, S. A.; CANZIANI, M. E. F. Hepcidina: um importante regulador do metabolismo de ferro na doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 3, p.351-355, 2016.
- AROSIO, P.; ELIA, L.; POLI, M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. **Iubmb Life**, v. 69, n. 6, p.414-422, 2017.
- ASSUNÇÃO, M. C. F. et al. Efeito da fortificação de farinhas com ferro sobre anemia em pré-escolares, Pelotas, RS. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 4, p.539-548, 2007
- AZEREDO, C. M. et al. Implantação e impacto do Programa Nacional de Suplementação de Ferro no município de Viçosa – MG. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 10, p.4011-4022, 2011.
- BATISTA FILHO, M.; FERREIRA, L. O. C. Prevenção e tratamento da anemia nutricional ferropriva: novos enfoques e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 12, n. 3, p.411-415, 1996.
- BEARD, J. Iron Deficiency Alters Brain Development and Functioning. **The Journal Of Nutrition**, v. 133, n. 5, p.1468-1472, 2003.
- BERGLUND, S. K. et al. Effects of Iron Supplementation of LBW Infants on Cognition and Behavior at 3 Years. **Pediatrics**, v. 131, n. 1, p.47-55, 2013.
- BRAGA, J. A. P.; VITALLE, M. S. S. Deficiência de ferro na criança. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p.38-44, 2010.
- BRASIL, Ministério da Saúde Secretária de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica – **Programa Nacional de Suplementação de Ferro: Manual de Condutas Gerais**– 2013.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. . **Departamento de Atenção Básica**. Disponível em: <<http://dab.saude.gov.br/portaldab/amamenta.php>>. Acesso em: 11 out. 2018.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. . **Departamento de Atenção Básica**. Disponível em: <<http://dab.saude.gov.br/portaldab/pnsf.php>>. Acesso em: 20 out. 2018.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. . **PORTARIA Nº 1.793, DE 11 DE AGOSTO DE 2009**: Institui a Comissão Interinstitucional para Implementação, Acompanhamento e

Monitoramento das Ações de Fortificação de Farinhas de Trigo, de Milho e de seus Subprodutos. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1793_11_08_2009.html>. Acesso em: 15 out. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. . **PROTOSCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS**: Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília – DF: Editora Ms, 2014.

BRUNER, A. B et al. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. **Lanceta**, v. 348, n. 9033, p.992-996, 1996.

CAIRO, R. C. de A. et al. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review. **Nutrición Hospitalaria**, v. 29, n. 6, p.1240-1249, 2014.

CAMASCHELLA, C. Iron-Deficiency Anemia. **New England Journal Of Medicine**, v. 372, n. 19, p.1832-1843, 2015.

CANÇADO, R.; CHIATTONE, C. Aspectos atuais do metabolismo do ferro. **Revista Arquivos Médicos**, v.10, n.1, 2001.

CANÇADO, R. D.; LOBO, C.; FRIEDRICH, J. R. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via oral. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p.114-120, 2010.

CAPANEMA, F. D. et al. Anemia Ferropriva na Infância: Novas Estratégias de Prevenção, Intervenção e Tratamento. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 13, n. 2, p.30-34, 2003.

CAPPELLINI, M. D.; MOTTA, I. Anemia in Clinical Practice—Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging?. **Seminars In Hematology**, v. 52, n. 4, p.261-269, 2015.

CARVALHO, M. C. de.; BARACAT, E. C. E.; SGARBIERI, V. C. Anemia Ferropriva e Anemia de Doença Crônica: Distúrbios do Metabolismo de Ferro. **Segurança Alimentar e Nutricional**, v. 13, n. 2, p.54-63, 2006.

CASTRO, T. G. de. et al. Anemia e deficiência de ferro em pré-escolares da Amazônia Ocidental brasileira: prevalência e fatores associados. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 1, p.131-142, 2011.

CHEN, Mu-hong. et al. Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study. **Bmc Psychiatry**, v. 13, n. 1, p.161-169, 2013.

COAD, J.; PEDLEY, K. Iron deficiency and iron deficiency anemia in women. **Scandinavian Journal Of Clinical And Laboratory Investigation**, v. 74, n. 244, p.82-89, 2014.

DAHER, R.; KARIM, Z. Iron metabolism: State of the art. **Transfusion Clinique Et Biologique**, v. 24, n. 3, p.115-119, 2017.

DAHER, R.; MANCEAU, H.; KARIM, Z. Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease. **La Presse Médicale**, v. 46, n. 12, p.272-278, 2017.

- DETZEL, P.; WIESER, S. Food Fortification for Addressing Iron Deficiency in Filipino Children: Benefits and Cost-Effectiveness. **Annals Of Nutrition And Metabolism**, v. 66, n. 2, p.35-42, 2015.
- DEV, S.; BABITT, J. L. Overview of iron metabolism in health and disease. **Hemodialysis International**, v. 21, p.6-20, 2017.
- ENNS, C. A.; ZHAO, N. Iron Transport Machinery of Human Cells: Players and Their Interactions. **Current Topics In Membranes**, v. 69, p.67-93, 2012.
- FANTINI, A. P. et al. Disponibilidade de ferro em misturas de alimentos com adição de alimentos com alto teor de vitamina C e de cisteína. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 28, n. 2, p.435-439, 2008.
- FINAZZI, D.; AROSIO, P. Biology of ferritin in mammals: an update on iron storage, oxidative damage and neurodegeneration. **Archives Of Toxicology**, v. 88, n. 10, p.1787-1802, 2014.
- FRANCESCHI, L. de. et al. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. **European Journal Of Internal Medicine**, v. 42, p.16-23, 2017.
- FRIEDMAN, A. J. et al. Iron Deficiency Anemia in Women. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 70, n. 5, p.342-353, 2015.
- FUQUA, B. K.; VULPE, C. D.; ANDERSON, G. J. Intestinal iron absorption. **Journal Of Trace Elements In Medicine And Biology**, v. 26, n. 2-3, p.115-119, 2012.
- GAMMELLA, E. et al. Macrophages: central regulators of iron balance. **Metallomics**, v. 6, n. 8, p.1336-1345, 2014.
- GANZ, T. Macrophages and Iron Metabolism. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 5, 2016.
- GANZ, T. Macrophages and Systemic Iron Homeostasis. **Journal Of Innate Immunity**, v. 4, n. 5-6, p.446-453, 2012.
- GANZ, T.; NEMETH, E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 8, p.500-510, 2015.
- GKOUVATSOS, K.; PAPANIKOLAOU, G.; PANTOPOULOS, K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - General Subjects**, v. 1820, n. 3, p.188-202, 2012.
- GROTTO, H. Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p.08-17, 2010.
- GROTTO, H. Z. W. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p.22-28, 2010.
- GROTTO, H. Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 5, p.390-397, 2008.

GULEC, S.; ANDERSON, G. J.; COLLINS, J. F. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. **American Journal Of Physiology-gastrointestinal And Liver Physiology**, v. 307, n. 4, p.397-409, 2014.

GUO, S.; FRAZER, D. M.; ANDERSON, G. J. Iron homeostasis: transport, metabolism and regulation. **Current Opinion In Clinical Nutrition And Metabolic Care**, v. 19, n. 4, p.276-281, 2016.

GWAMAKA, M. et al. Iron Deficiency Protects Against Severe Plasmodium falciparum Malaria and Death in Young Children. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 8, p.1137-1144, 2012.

HEMPEL, E. V.; BOLLARD, E. R. The Evidence-Based Evaluation of Iron Deficiency Anemia. **Medical Clinics Of North America**, v. 100, n. 5, p.1065-1075, 2016.

HUMA, N. et al. Food Fortification Strategy—Preventing Iron Deficiency Anemia: A Review. **Critical Reviews In Food Science And Nutrition**, v. 47, n. 3, p.259-265, 2007.

IANCU, T. C. Ultrastructural aspects of iron storage, transport and metabolism. **Journal Of Neural Transmission**, v. 118, n. 3, p.329-335, 2011.

IANNOTTI, L. L. et al. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, v. 84, n. 6, p.1261-1276, 2006.

INITIATIVE, F. F. **Global Progress of Industrially Milled Cereal Grains**. Disponível em: <http://www.ffinetwork.org/global_progress/>. Acesso em: 12 out. 2018.

ISLAM, K. et al. A study on association of iron deficiency with attention deficit hyperactivity disorder in a tertiary care center. **Indian Journal Of Psychiatry**, v. 60, n. 1, p.131-134, 2018.

JONKER, F. A. M.; VAN HENSBOEK, M. B. Anaemia, iron deficiency and susceptibility to infections. **Journal Of Infection**, v. 69, p.23-27, 2014.

JORDÃO, R. E.; BERNARDI, J. L. D.; BARROS FILHO, A. de A. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 27, n. 1, p.90-98, 2009.

JUNEJA, M. et al. Iron Deficiency in Indian Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Indian Pediatrics**, v. 47, n. 11, p.955-958, 2010.

KAUTZ, L. et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. **Nature Genetics**, v. 46, n. 7, p.678-684, 2014.

KEMPER, A. R. et al. Gaps in evidence regarding iron deficiency anemia in pregnant women and young children: summary of US Preventive Services Task Force recommendations. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, v. 106, n. 6, p.1555-1558, 2017.

LAHAT, E. et al. Iron deficiency in children with attention deficit hyperactivity disorder. **The Israel Medical Association Journal**, v. 13, n. 9, p.530-533, 2011.

LANE, D. J.; RICHARDSON, D. R. The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: Much more than just enhanced iron absorption!. **Free Radical Biology And Medicine**, v. 75, p.69-83, 2014.

- LÍCIO, J. S. A.; FÁVARO, T. R.; CHAVES, C. R. M. de M. Anemia em crianças e mulheres indígenas no Brasil: revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 8, p.2571-2581, 2016.
- LIU, J. et al. Hepcidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders: A Systematic Review. **Medicine**, v. 95, n. 14, p.31-50, 2016.
- LIU, K.; KAFFES, A. J. Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. **European Journal Of Gastroenterology & Hepatology**, v. 24, n. 2, p.109-116, 2012.
- LOPEZ, A. et al. Iron deficiency anaemia. **The Lancet**, v. 387, n. 10021, p.907-916, 2016.
- MCARDLE, H. J.; GAMBLING, Lorraine; KENNEDY, Christine. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome. **Proceedings Of The Nutrition Society**, v. 73, n. 01, p.9-15, 2013.
- MILLER, J. L. Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, v. 3, n. 7, p.011866-011866, 2013.
- MILMAN, N. Anemia—still a major health problem in many parts of the world! **Annals Of Hematology**, v. 90, n. 4, p.369-377, 2011.
- MUNOZ, M.; GARCIA-ERCE, J. A.; REMACHA, A. F. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. **Journal Of Clinical Pathology**, v. 64, n. 4, p.287-296, 2010.
- NOBRE, L. N. et al. Anemia ferropriva entre pré-escolares do município de Diamantina, Minas Gerais e fatores associados. **Revista de Nutrição**, v. 30, n. 2, p.185-196, 2017.
- PACHÓN, H. et al. Evidence of the effectiveness of flour fortification programs on iron status and anemia: a systematic review. **Nutrition Reviews**, v. 73, n. 11, p.780-795, 2015.
- PAPANIKOLAOU, G.; PANTOPOULOS, K. Systemic iron homeostasis and erythropoiesis. **Iubmb Life**, v. 69, n. 6, p.399-413, 2017.
- PARROW, N. L.; FLEMING, R. E. Bone Morphogenetic Proteins as Regulators of Iron Metabolism. **Annual Review Of Nutrition**, v. 34, p.77-94, 2014.
- PASRICHA, Sant-rayn. et al. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. **Blood**, v. 121, n. 14, p.2607-2617, 2013.
- PASRICHA, Sant-rayn. Should we screen for iron deficiency anaemia? A review of the evidence and recent recommendations. **Pathology**, v. 44, n. 2, p.139-147, 2012.
- PASRICHA, Sant-rayn; DRAKESMITH, H. Iron Deficiency Anemia: Problems in Diagnosis and Prevention at the Population Level. **Hematology/oncology Clinics Of North America**, v. 30, n. 2, p.309-325, 2016.
- PERCINEL, I.; YAZICI, K. U.; USTUNDAG, B. Iron Deficiency Parameters in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Child Psychiatry & Human Development**, v. 47, n. 2, p.259-269, 2015.

PERCINEL, I.; YAZICI, K. U.; USTUNDAG, B. Iron Deficiency Parameters in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Child Psychiatry & Human Development**, v. 47, n. 2, p.259-269, 2015.

POLIN, V. et al. Iron deficiency: From diagnosis to treatment. **Digestive And Liver Disease**, v. 45, n. 10, p.803-809, 2013.

PRENTICE, A. M. Clinical Implications of New Insights into Hepcidin-Mediated Regulation of Iron Absorption and Metabolism. **Annals Of Nutrition And Metabolism**, v. 71, n. 3, p.40-48, 2017.

QUEIROZ, S. de S.; TORRES, M. A. de A. Anemia ferropriva na infância. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 76, n. 3, p.298-304, 2000.

RAMAKRISHNAN, U.; YIP, R. Experiences and Challenges in Industrialized Countries: Control of Iron Deficiency in Industrialized Countries. **The Journal Of Nutrition**, v. 132, n. 4, p.820-824, 2002

REICHERT, C. O. et al. Hepcidin: Homeostasis and Diseases Related to Iron Metabolism. **Acta Haematologica**, v. 137, n. 4, p.220-236, 2017.

RODRIGUES, L. P.; JORGE, S. R. P. F. Deficiência de ferro na gestação, parto e puerpério. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p.53-56, 2010.

SACHDEV, H.; GERA, T.; NESTEL, P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. **Public Health Nutrition**, v. 8, n. 2, p.117-132, 2005.

SAÚDE, Ministério da. **Departamento de Atenção Básica**. Disponível em: <<http://dab.saude.gov.br/portaldab/amamenta.php>>. Acesso em: 11 out. 2018.

SHORT, M. W.; DOMAGALSKI, J. E. Iron Deficiency Anemia: Evaluation and Management. **American Family Physician**, v. 87, n. 2, p.98-104, 2013.

SILVA, B.; FAUSTINO, P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the 3 associated pathologies. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1852, n. 7, p.1347-1359, 2015.

SPIELDENNER, J. The Role of Food Fortification in Addressing Iron Deficiency in Infants and Young Children. **World Review Of Nutrition And Dietetics**, v. 115, p.211-223, 2016.

SUBRAMANIAM, G.; GIRISH, M. Iron Deficiency Anemia in Children. **The Indian Journal Of Pediatrics**, v. 82, n. 6, p.558-564, 2015.

SZARFARC, S. C. et al. Políticas públicas para o controle da anemia ferropriva. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p.02-08, 2010.

VELLOZO, E. P.; FISBERG, M. O impacto da fortificação de alimentos na prevenção da deficiência de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p.134-139, 2010.

VON DRYGALSKI, A.; ADAMSON, J. W. Iron Metabolism in Man. **Journal Of Parenteral And Enteral Nutrition**, v. 37, n. 5, p.599-606, 2012.

WALDVOGEL-ABRAMOWSKI, S. et al. Physiology of Iron Metabolism. **Transfusion Medicine And Hemotherapy**, v. 41, n. 3, p.213-221, 2014.

WARD, D. M.; KAPLAN, J. Ferroportin-mediated iron transport: Expression and regulation. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Molecular Cell Research**, v. 1823, n. 9, p.1426-1433, 2012.

WILKINSON, N.; PANTOPOULOS, K. The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models. **Frontiers In Pharmacology**, v. 5, p.176-176, 2014.

WINTER, W. E.; BAZYDLO, L. A. L.; HARRIS, N. S. The Molecular Biology of Human Iron Metabolism. **Laboratory Medicine**, v. 45, n. 2, p.92-102, 2014.