

## Metabolismo do ferro e avaliação laboratorial

Cristiane Dassow

**Resumo:** O ferro é um elemento essencial presente na hemoglobina, mioglobina, transferrina e ferritina. Além de ser encontrada em enzimas como a catalase, peroxidase e nos vários citocromos e porfirinas contendo ferro. O metabolismo do ferro é controlado principalmente através da absorção e não pela excreção do íon. O ferro é perdido apenas através de hemorragias ou da eliminação de células velhas e/ou defeituosas. Homens e mulheres que não menstruam perdem cerca de 1 mg de ferro por dia. A absorção de ferro, que ocorre principalmente no jejuno, responde por apenas 5-10% do ferro ingerido. Entretanto, em estados de sobrecarga de ferro, a absorção diminui; e nos estados de depleção, pode aumentar até 500%. O ferro está presente em duas formas na dieta: ferro heme, encontrado em carnes; e ferro não-heme, encontrado em plantas e laticínios. A absorção do ferro heme é pouco afetada por outros fatores na dieta, por outro lado, a absorção do ferro não-heme depende da digestão por sucos ácidos e varia de acordo com a presença de facilitadores (ácido ascórbico, carne) e inibidores (cálcio, fibras, chá, café, vinho). A deficiência de ferro ocorre quando a demanda do organismo não é correspondida por um aumento da absorção na dieta. Tanto a deficiência quanto o excesso de ferro no organismo são responsáveis por muitas doenças, variando desde a anemia até a sobrecarga.

### Introdução

O ferro é um importante elemento que participa de diferentes reações químicas intra e extracelulares do organismo. Sua principal função é integrar o grupo heme participando na síntese de hemoglobina<sup>9,12,14</sup>.

A absorção e o armazenamento do ferro são regulados por um mecanismo que mantém a homeostase do organismo. Dietas extremamente deficientes ou com

excesso de ferro, podem interferir nessa homeostase, resultando na deficiência ou acúmulo de ferro tecidual<sup>9,12,14</sup>.

São absorvidos diariamente cerca de 1 a 2 mg de ferro a partir da dieta, que é praticamente a mesma quantidade que se perde no mesmo período por descamação ou menstruação. A absorção do ferro ocorre principalmente na porção final do duodeno<sup>9,12,14</sup>.

Em condições normais, a quantidade de ferro presente no corpo humano gira em torno de 40 a 50 mg por kg de peso, sendo que a maior parte deste elemento (30 mg/kg) está incorporada à hemoglobina. O ferro que não está incorporado à hemoglobina encontra-se principalmente armazenado nas proteínas de estoque - ferritina e hemossiderina - presentes nas células do fígado, baço e medula óssea<sup>9,12,14</sup>.

Não há via de excreção para o ferro, de forma que o mesmo é perdido por meio de descamação das células, principalmente no trato gastrointestinal e pela menstruação nas mulheres<sup>9,12,14</sup>.

## **Metabolismo do ferro**

O ferro é um metal capaz de existir em diferentes estados de oxidação, formando complexos e agindo como um centro catalítico para inúmeras funções metabólicas. Essencial para o transporte de oxigênio aos tecidos através dos eritrócitos, o ferro é um dos principais constituintes da hemoglobina nos eritroblastos, da mioglobina nos músculos e dos citocromos no fígado<sup>3,5,8</sup>.

O organismo necessita cerca de 40 mg de ferro por dia. Parte desta quantidade é derivada da reciclagem dos suplementos de ferro existentes no próprio organismo. As necessidades diárias de ferro para crianças, adultos e adolescentes é de 1 mg a 1,5 mg. Na gestação são necessários 4 a 5 mg diariamente<sup>3</sup>.

O ferro é fornecido ao organismo pela dieta e na reciclagem de hemácias velhas. Na dieta, o ferro é encontrado na forma inorgânica ou sob forma de *heme*, ligada geralmente à mioglobina da carne<sup>8,10,22</sup>. Apresenta duas valências livres que se ligam ao oxigênio para o seu transporte até os tecidos, no mecanismo de

oxigenação, que é a função principal da hemoglobina. O ferro ligado ao heme representa a maior parte do ferro do organismo<sup>22</sup>.

O ferro é levado à medula óssea, onde alguns precursores, como os eritróides, captam o ferro para formar a hemoglobina. Estes precursores eritróides, maturam e formam hemácias jovens<sup>19</sup>. Após a destruição das hemácias velhas, que possuem um tempo de vida de 120 dias, o ferro é reaproveitado para formar a hemoglobina de novas hemácias<sup>19</sup>. A maior parte do ferro reabsorvido é devido à degradação das hemácias velhas, enquanto menos da metade vem de alimentos ricos em ferro.

O ferro existe sob duas formas nos alimentos: o ferro heme ( $\text{Fe}^{2+}$ ), encontrado nas carnes vermelhas e de fácil absorção, e o ferro não heme ( $\text{Fe}^{3+}$ ), encontrado em verduras, grãos e cereias, cuja absorção depende da conversão para  $\text{Fe}^{2+}$  pela ação do pH ácido do estômago<sup>9,12,14,21</sup>. O cálcio, quando ingerido normalmente na dieta, possui efeito inibitório, agindo sobre a absorção do ferro heme e do ferro não-heme<sup>9</sup>.

O ferro heme apresenta alta biodisponibilidade e é absorvido aproximadamente de 10 a 30% pela mucosa intestinal sem sofrer interferência de fatores da dieta; o ferro não heme apresenta biodisponibilidade variável e para a sua absorção é necessária uma proteína transportadora, ficando assim sujeito a fatores químicos ou alimentares que podem influenciar no processo de absorção<sup>3,6,7,8</sup>.

No estômago, o ferro se liga a várias substâncias, como proteínas, polissacarídeos, mas o suco gástrico permite que certa porção fique sob a forma solúvel. O tipo de dieta ingerida modifica a capacidade de absorção do ferro pela mucosa intestinal<sup>8</sup>. Certos alimentos, como os ovos, dificultam a absorção de ferro, enquanto outros, como o leite e a carne, facilitam a absorção no intestino<sup>10,22</sup>.

No adulto existem de 4 a 5 g de ferro, desta quantidade, 60 a 70% são classificados como essencial ou funcional e 30 a 40% como reserva ou não-essencial. O ferro essencial está incorporado à hemoglobina, mioglobina e certas enzimas respiratórias (citocromos), que catalisam os processos de oxidação-redução dentro da célula. O ferro não-essencial pode ser encontrado nos estoques de ferro do organismo, como a ferritina, a hemossiderina e a transferrina<sup>3,12</sup>.

Normalmente, quando não ocorrem perdas sanguíneas ou gestação, a quantidade de ferro presente no organismo é preservada, sendo que uma pequena quantidade é perdida. Tanto o acúmulo quanto o excesso de ferro é extremamente

prejudicial para os tecidos. Assim, é indispensável o equilíbrio no metabolismo do ferro, de modo que não haja falta ou excesso do mesmo. Essa homeostase permite a manutenção das funções celulares essenciais e impede danos teciduais<sup>2,3,8</sup>.

### **Absorção, transporte e estoque**

A absorção do ferro é iniciada na parte superior do intestino delgado pelas células da mucosa. O ferro não-heme e o ferro ligado ao heme possuem modos diferentes de absorção<sup>10,22</sup>.

Quando ingerido, o ferro é absorvido ao nível do duodeno. A melhor forma de absorção é a do ferro ligado ao heme (carne vermelha), porém os compostos inorgânicos também são bem absorvidos<sup>22</sup>. O heme captado pela mucosa é dissociado em ferro livre e seu anel tetrapirrólico é convertido em bilirrubina. O ferro é então oxidado para  $Fe^{3+}$  e transferido para o compartimento de transporte. O mesmo se dá com o ferro inorgânico, absorvido também na forma divalente e oxidado no interior da celular<sup>12,18,20</sup>.

O ferro inorgânico é absorvido pelas células da mucosa intestinal, utilizando parte deste elemento para si. A porção utilizada por elas é incorporada pelas mitocôndrias e a outra parte passa direto pelo citoplasma e cai na circulação sanguínea<sup>10,18</sup>.

O ferro hêmico é absorvido pelas células intestinais. Nas células, ele se separa do heme através da enzima hemeoxigenase e segue a mesma via do ferro inorgânico. Assim, todo o ferro que atravessa a célula passa para a circulação<sup>10</sup>.

A regulação do mecanismo de absorção ocorre quando o ferro que é absorvido pela luz intestinal sofre a ação de uma enzima redutora, a ferredoxina que está presente na mucosa, que transforma o  $Fe^{+++}$  em  $Fe^{++}$ . O  $Fe^{++}$  se liga a uma proteína que o leva para o interior das células intestinais, os enterócitos, denominada DMT1 (*divalent metal transporter 1*). Dentro do enterócito, o ferro passa para o plasma ou pode ficar retido sob a forma de ferritina. A passagem do ferro para o plasma necessita da ação de proteínas, chamadas IRP (*iron regulatory proteins*), que são encontradas na membrana basal dos enterócitos. O ferro que

permanece nos enterócitos, ligado à ferritina, é eliminado nas fezes com a descamação da mucosa<sup>9,12,18,22</sup>.

Existem alguns mecanismos que regulam a quantidade de ferro que é absorvido. A ingestão de ferro da dieta regula quando há excesso de ferro, a absorção não acontece pela mucosa, porque já há o acúmulo deste sob a forma de ferritina. O estoque regulador ocorre quando a absorção é reduzida quando se tem acúmulo de ferro em estoques. E a necessidade de ferro para a eritropoese utilizado em anemias que envolvem a presença de um estímulo conduzido por substâncias originais na medula óssea<sup>4,9,12,22</sup>.

Uma vez absorvido, o ferro é retido pelo organismo e a capacidade de excreção é limitada. O controle da absorção intestinal é o principal meio de regulação dos estoques de ferro no organismo<sup>11</sup>.

Depois de ser absorvido, o ferro passa para a circulação, ligado a uma proteína transportadora chamada *transferrina* ou *siderofilina*. Com o auxílio de seus receptores, é capaz de ligar-se a dois átomos de ferro. Esses receptores cedem o ferro aos eritroblastos da medula óssea ou a outros tecidos, os quais ele ficará armazenado<sup>10</sup>. Assim, não há ferro livre no plasma.

O ferro está distribuído no organismo em cinco compartimentos: hemoglobínico (hemoglobina), estoque (ferritina e hemossiderina), mioglobínico (mioglobina), tissular (citocromos e enzimas) e transporte (transferrina e apotransferrina – esta última sem ferro)<sup>9,22,23</sup>.

Os receptores de ferro da molécula de transferrina são diferentes e possuem funções diversas: um deles é capaz de dar ferro aos eritroblastos medulares e às células da placenta, enquanto que outro cede ferro aos órgãos que servem como depósito, como o fígado<sup>10</sup>.

O ferro não possui via de excreção. Ele é absorvido pelo intestino, mas não é eliminado, ao contrário disso, existe um mecanismo específico para sua conservação e depósito no organismo<sup>10</sup>.

O ferro é depositado ligado a duas proteínas: a *ferritina* e a *hemossiderina*. Grande parte está ligada à ferritina, que é mais facilmente liberada quando aumenta a necessidade de fornecimento de ferro aos eritroblastos. A hemossiderina corresponde a agregados grosseiros de ferritina, uma forma mais estável e menos acessível desse ferro do depósito<sup>10</sup>.

A ferritina e a hemossiderina são considerados compostos que representam fontes de ferro armazenado, do qual o organismo lança mão quando há necessidade da formação do heme<sup>10,22</sup>. O nível de ferritina plasmática varia muito em função da quantidade de ferro nos depósitos, sendo este sempre inferior nas mulheres que menstruam em comparação com aquelas que se encontram na menopausa e com o sexo masculino<sup>10</sup>.

O ferro é encontrado em maior proporção na forma de ferritina, sendo esta a forma mais lábil de armazenamento. Já a hemossiderina é a forma menos lábil de armazenamento, pois esta é menos solúvel<sup>10,24</sup>.

Nos depósitos, o ferro ligado a uma proteína, a apoferritina, sintetizada em todas as células. A forma de ferro armazenada, a ferritina, pode ser encontrada no plasma e nas células dos tecidos reticuloendotelial, no fígado e na mucosa intestinal. A isoferritina participa mais do metabolismo do ferro, enquanto que a forma de depósito chamada hemossiderina que consiste de agregados de ferritina encontrada mais facilmente na medula óssea, baço e no fígado, é dificilmente removida<sup>22</sup>.

O transporte do ferro é realizado pela transferrina, uma proteína sintetizada no fígado, cuja síntese é inversamente proporcional ao estoque de ferro<sup>9,12,14</sup>.

Na circulação o ferro é transportado pela transferrina e na medula óssea é cedido ao eritroblasto para a síntese do heme e hemoglobina. Após fazer parte da hemoglobina, o ferro circula dentro do eritrócito durante 120 dias, para depois quando a hemácia for fagocitada pelo sistema reticuloendotelial, ser liberado a hemoglobina e voltar ao plasma onde novamente ligado a transferrina volta a medula óssea, completando o seu ciclo<sup>22</sup>.

Os macrófagos tissulares desempenham papel importante no transporte e no armazenamento do ferro. Parecem existir dois tipos diferentes de macrófagos no que diz respeito ao metabolismo do ferro<sup>10</sup>. O primeiro tipo adquire o ferro por fagocitose de eritrócitos envelhecidos, mas não é capaz de ceder o ferro para a medula óssea, mantendo o ferro indefinidamente no interior de seu citoplasma<sup>10</sup>. O segundo tipo de macrófago também fagocita eritrócitos velhos, rapidamente metabolizando a hemoglobina, liberando o ferro, sendo este utilizado para a formação de novos eritrócitos na medula óssea<sup>10,18</sup>.

Estes macrófagos também são especializados em remover excesso de ferritina presente nas células maduras que estão prontas para serem lançadas na circulação, assim como removem as células defeituosas formadas na medula<sup>10,18</sup>.

Não existem mecanismos fisiológicos de excreção de ferro. A principal causa de perda de ferro são as hemorragias<sup>23</sup>. Apenas uma pequena fração do ferro, cerca de 1 mg, é perdida a cada por meio do suor, da descamação epitelial do tubo digestivo e do trato urinário<sup>7,24</sup>.

Quando a demanda de ferro diminui, forma-se maior quantidade de ferritina no citoplasma das células intestinais, que detêm maior quantidade deste elemento, evitando seu aumento desnecessário na circulação<sup>10</sup>.

A deficiência de ferro pode causar anemia ferropriva que acontece somente depois de um período extenso de balanço negativo de ferro, um período onde o armazenamento é esgotado das suas reservas, não atendendo as necessidades diárias de ferro para a síntese de hemoglobina<sup>7</sup>. Quando há sobrecarga de ferro no organismo, ocorre a diminuição de sua absorção<sup>15</sup>.

O excesso de ferro no organismo é prejudicial e potencialmente tóxico para diversos órgãos, e merece a adoção de medidas preventivas ou terapêuticas em pacientes de risco<sup>13</sup>.

## **Diagnóstico laboratorial**

O estado nutricional de ferro pode ser avaliado pelo hemograma e os vários testes disponíveis refletem diferentes aspectos do metabolismo do ferro: ferro sérico, capacidade de ligação do ferro, dosagem de ferritina (deficiência de ferro armazenado), dosagem de transferrina (deficiência de ferro em transporte)<sup>1,21</sup>.

O ferro sérico é útil na avaliação das anemias hipocrômicas microcíticas. Ferro baixo é encontrado em perdas sanguíneas, dieta inadequada, doenças inflamatórias crônicas, neoplasias, desnutrição e síndrome nefrótica. Ferro aumentado pode ser encontrado em terapêutica com ferro, hemossiderose, anemias hemolíticas, hepatite aguda, necrose hepática aguda e hemocromatose<sup>9,12</sup>.

O ferro sérico apresenta oscilações notáveis em função do sexo, da idade e do período do dia. As concentrações de ferro variam diurnamente, com os níveis mais altos estando pela manhã<sup>7,9,12</sup>.

A capacidade de ligação do ferro encontra-se elevada na anemia ferropriva, no uso de anticoncepcionais e gravidez, mas diminui na inflamação. Entretanto, pode se encontrar na faixa de normalidade quando a inflamação e a deficiência de ferro coexistem. Valores normais ou baixos são encontrados nas anemias de doenças crônicas, sideroblásticas, hemolíticas, hemocromatose, desnutrição, estados inflamatórios e neoplasias<sup>9,12</sup>.

A capacidade total de ligação do ferro pode aumentar antes mesmo de as reservas de ferro estar completamente depletadas. Consiste em exame bioquímico menos sensível que a ferritina. A faixa normal de capacidade de ligação do ferro consiste em 45 a 70  $\mu\text{mol/l}$ , ou 250 a 390  $\mu\text{g/dl}$ <sup>21</sup>.

A ferritina é o parâmetro bioquímico mais específico, pois se correlaciona com o ferro corporal total. As baixas concentrações indicam depleção do depósito de ferro na ausência de processos infecciosos vigentes. Cada  $\mu\text{g/l}$  de ferritina sérica representa cerca de 8 a 10  $\mu\text{g}$  de ferro armazenado. Os valores de referência de ferritina para identificação de deficiência nos estoques de ferro variam de 10 a 16  $\mu\text{g/l}$ <sup>21</sup>.

A ferritina é mais sensível que a capacidade de ligação do ferro para a avaliação da falta ou excesso de ferro. O teste de ferritina é utilizado no diagnóstico de anemias ferroprivas e hemocromatose. A dosagem de ferritina reflete o nível de estoque celular do ferro. Pode estar aumentada em etilistas ativos e em indivíduos com outras doenças hepáticas como hepatite autoimune e hepatite C. Encontra-se aumentada em desordens infecciosas e inflamatórias<sup>9,12</sup>.

A transferrina é a principal proteína de transporte do ferro. Valores elevados são encontrados nas anemias ferroprivas, hemorragias agudas, no uso de estrógeno e gravidez. Reduzido em processos inflamatórios e infecciosos agudos<sup>9,12</sup>.

Para avaliação da anemia associada à deficiência de ferro, a análise qualitativa e quantitativa dos glóbulos vermelhos, assim como a microcitose (avaliada pelo volume corpuscular médio – VCM) e a hipocromia (avaliada pela hemoglobina corpuscular média – HCM) são indicadores úteis<sup>16,21</sup>.



Os resultados de hematócrito inferiores aos valores padrão não servem para definir o estado anêmico, uma vez que ocorrem anemias com número de hemácias normal ou muito próximo do normal. O número de hemácias refere-se a uma indicação secundária sobre a existência ou não de uma anemia, sendo que a taxa de hemoglobina indica diretamente a disponibilidade da função para o transporte de oxigênio<sup>9,12</sup>.

Na deficiência de ferro as hemácias vistas no esfregaço sanguíneo são microcíticas e hipocrômicas, havendo anemia com a redução da hemoglobina corpuscular média e do volume corpuscular médio. Entretanto, nas fases iniciais da anemia ferropriva, as hemácias podem ser normocíticas e normocrômicas, porque a população de eritrócitos deficientes em ferro constitui apenas uma pequena porcentagem da massa eritrocitária. Apenas quando o hematócrito cai a menos de 31 a 32% é que os índices de eritrócitos se tornam microcíticos<sup>1,7,24</sup>.

Os principais diagnósticos diferenciais da anemia ferropriva incluem a talassemia, anemias sideroblásticas, alguns tipos de anemias de doenças crônicas, e intoxicação por chumbo. Pacientes com anemia sideroblástica apresentam uma saturação quase total da transferrina sérica, diferenciando-os daqueles com anemia ferropriva. A diferenciação entre anemia ferropriva e anemia de doenças crônicas pode ser difícil, especialmente nas fases iniciais da anemia ferropriva ou quando as duas condições coexistem. Crianças com intoxicação por chumbo tendem a apresentar sinais e sintomas característicos do envenenamento<sup>9,12</sup>.

## **Conclusão**

O diagnóstico completo do metabolismo do ferro no paciente deve incluir um perfil hematológico completo e a dosagem das provas específicas. O ferro é um íon importante para a formação da hemoglobina, mioglobina e outras substâncias<sup>9,20</sup>.

A quantidade total de ferro no corpo é em média quatro gramas, dos quais cerca de 65% estão presentes na hemoglobina. Cerca de 4% estão presentes na mioglobina, 1% nos diversos compostos hêmicos que promovem a oxidação celular,

0,1% combinado à proteína transferrina no plasma sangüíneo e 15 a 30% armazenados, principalmente no fígado, sob a forma de ferritina<sup>19</sup>.

A transferrina é uma glicoproteína sintetizada principalmente no fígado e é a principal proteína plasmática transportadora de ferro. A ferritina é uma glicoproteína de alto peso molecular, que armazena 20% a 25% do ferro do organismo. Sua concentração sérica relaciona-se com os estoques de ferro total do organismo. A limitação para sua utilização é que, por ser uma das proteínas de fase aguda, eleva-se em resposta a processos inflamatórios agudos, infecções ou traumas, em processos inflamatórios e em processos malignos<sup>9,12</sup>.

O aumento de ferro sérico poderá ocorrer no tratamento de anemias com ferro, neoplasia da medula óssea, drogas mielossupressoras, anemia hemolítica e perniciosa, hepatopatias virais e crônicas. A diminuição sérica ocorrerá em dietas pobres em ferro, na gravidez, nos casos de grandes hemorragias e menstruação abundante. Conseqüentemente, os valores de ferritina estarão alterados antes da diminuição dos níveis séricos do ferro, das mudanças morfológicas das células vermelhas ou dos sinais clínicos de anemia; sendo, portanto, o teste mais sensível para diagnóstico da deficiência de ferro<sup>9,12</sup>.

As variações de concentração sérica da transferrina ocorrerão em resposta à deficiência de ferro e em doenças crônicas, retornando ao normal após o tratamento. Normalmente, apenas 1/3 da transferrina plasmática encontra-se sob a forma saturada. A medida da concentração plasmática de transferrina, juntamente com a determinação sérica do ferro e da ferritina, apresenta grande valor na avaliação de distúrbios do metabolismo do ferro<sup>9,12</sup>.

A carência de ferro predispõe o indivíduo a infecções<sup>17</sup>. A deficiência de ferro é consequência de suprimento inadequado, aumento da demanda, perda sanguínea ou a combinação destes. Menstruação abundante, hemorragias gastrointestinais, hemorróidas, carcinoma de cólon e parasitoses são causas comuns de deficiência de ferro sérico por perda sanguínea no adulto<sup>7,19</sup>.

A quantificação da sobrecarga de ferro por meio de exames específicos é extremamente importante para a tomada de decisões relacionadas ao tratamento de retirada do ferro em excesso do organismo (quelação). Se não for tratada, a sobrecarga de ferro geralmente leva os pacientes ao óbito na segunda ou terceira

década de vida, principalmente por conta de complicações cardíacas<sup>13</sup>.

## Referencias

1. BAIN, Barbara J. **Células sanguíneas**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 487 p.
2. BARRETO, Orlando C. O. Perreira; BARBOSA, Mario Cesar O. **Metabolismo do Ferro: absorção**. Disponível em: <http://site.fmabc.br/admin/files/revistas/03amabc56.pdf>. Acesso em: 19 jan. 2011.
3. CARVALHO, Mirian Corrêa; BARACAT, Emílio Carlos Elias; SGARBIERI, Valdemiro Carlos. **Anemia Ferropriva e Anemia de Doença Crônica: Distúrbios do Metabolismo de Ferro**. 2006. Disponível em: [http://www.unicamp.br/nepa/arquivo\\_san/Anemias.pdf](http://www.unicamp.br/nepa/arquivo_san/Anemias.pdf). Acesso em: 16 nov. 2010.
4. DEVINCENZI, Macarena Urrestarazu; RIBEIRO, Luciana Cisoto; SIGULEM, Dirce Maria. **Anemia ferropriva na primeira infância – I**. 2000. Disponível em: [http://www.pnut.epm.br/Download\\_Files/nutricao.pdf](http://www.pnut.epm.br/Download_Files/nutricao.pdf). Acesso em: 15 ago. 2010.
5. FAILACE, Renato. **Hemograma: manual de interpretação**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 424 p.
6. FERNANDEZ, Liana Lisboa; FORNARI, Luis Henrique Tieppo; BARBOSA, Malu Viter; SCHRODER, Nadja. **Ferro e neurodegeneração**. 2007. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/2112/2632>. Acesso em: 19 jan. 2011.

7. GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. **Cecil: tratado de medicina interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 2927p.
8. GROTTTO, Helena Z.W. **Metabolismo do ferro**: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. 2008. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842008000500012&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842008000500012&script=sci_arttext). Acesso em: 19 jan. 2011.
9. HENRY, John Bernard. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 20. ed. São Paulo: Manole; 2008. xxiv, 1552 p.
10. LORENZI, Therezinha F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: 2006. 710p.
11. MACHADO, Alexandre Alves; IZUMI, Clarice; FREITAS, Osvaldo de. **Bases moleculares da absorção do ferro**. 2005. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/alimentos/article/viewFile/483/449>. Acesso em: 19 jan. 2011.
12. MOTTA, Valter T.. **Bioquímica clínica para o laboratório**. São Paulo: Medbook, 2009. 400 p.
13. NAOUM, Flavio A. Disponível em: <http://www.talasseмии.com.br/talasseмии/clinica.htm>. Acesso em: 15 jan. 2011.
14. NAOUM, Flávio Augusto. **Doenças que alteram os exames hematológicos**. São Paulo: Atheneu, 2010. 220 p.
15. NAOUM, Paulo Cesar. **Hemoglobinopatias e talassemias**. São Paulo: Sarvier, 1997. 171 p.

16. OLIVEIRA, Raimundo A. G.. **Hemograma: como fazer e interpretar.** São Paulo: Livraria Médica Paulista, 2007. 505 p.
17. PINTO, Guilherme Malafaia. **Deficiência de ferro: resistência ou suscetibilidade a infecções?**. 2008. Disponível em:  
<http://www.medicina.ufmg.br/rmmg/index.php/rmmg/article/viewFile/26/21>.  
Acesso em: 19 jan. 2011.
18. QUEIROZ, Suzana de Souza; TORRES, Marco A. de A. **Anemia ferropriva na infância.** 2000. Disponível em:  
<http://www.idpas.org/pdf/1681Anemiaferropriva.pdf>. Acesso em: 19 jan. 2011.
19. RUBIN, Emanuel et al. **Rubin patologia: bases clinicopatológicas da medicina.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1625p.
20. SANTOS, Anna Flávia Salomão. **Ferro: benefícios a saúde.** 2010.  
Disponível em:  
<http://www.unimep.br/phpg/mostraacademica/anais/8mostra/4/165.pdf>.  
Acesso em: 19 jan. 2011.
21. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Anemia carencial ferropriva, 2007. Disponível em:  
<[http://www.sbp.com.br/documentos/doc\\_anemia\\_carencial\\_ferropriva.pdf](http://www.sbp.com.br/documentos/doc_anemia_carencial_ferropriva.pdf)>.  
Acesso em: 16 fev. 2011.
22. VERRASTRO, Therezinha; LORENZI, Therezinha F.; WENDEL-NETO, Silvano. **Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica.** 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. 303p.
23. VIEIRA, E. C.; FIGUEIREDO, E. A.; ALVAREZ-LEITE, J. I.; GOMES, M. V.. **Química fisiológica.** 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1995. 414p.

24. ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo.  
**Hematologia:** fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004. 1081 p.