

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA LABORATORIAL E CLÍNICA

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ANEMIA FERROPÊNICA

Revisão bibliográfica apresentada à Academia de
Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto
como requisito parcial para a conclusão do curso
de especialização em Hematologia Laboratorial e
Clínica.

Jaíne Pâmela Soares de Paula

RESUMO

A anemia ferropênia, causada pela depleção dos estoques de ferro, é a principal causa de anemia em todo o mundo, acometendo principalmente crianças e gestantes de países em desenvolvimento. Sua etiologia normalmente está além da ingestão deficiente de ferro, normalmente o paciente chega a um quadro anêmico quando ocorre a soma da baixa ingestão de alimentos ricos em ferro e aumento da demanda da produção de eritrócitos (situação comum durante o desenvolvimento infantil, gestação ou após sangramentos crônicos), esses fatores, a médio e longo prazo podem levar ao quadro de anemia ferropênica. A anemia instaurada, por sua vez, reduz a qualidade de vida do paciente afetado, causando atraso no desenvolvimento, cansaço excessivo, perda da concentração, fraqueza e intercorrências na gestação, parto ou puerpério. Devido a sua prevalência na população é importante conhecer seus mecanismos de instauração e diagnóstico.

1.0. Introdução

A anemia é uma condição descrita quando o paciente possui níveis de hemoglobina inferiores aos valores de referência estabelecidos de acordo com o sexo e a idade (tabela 1).

Tabela 1. Valores de referência para hemoglobina

Adultos	
Homens	15,0 ± 2,0 g/dl
Mulheres	13,5 ± 1,5 g/dl
Crianças	
Recém-nascidos	18,0 ± 4,0 g/dl
3 dias de vida	18,0 ± 3,0 g/dl
1 mês	14,0 ± 2,5 g/dl
2 meses	11,2 ± 1,8 g/dl
3 meses a 6 anos	12,6 ± 1,5 g/dl
6 – 12 anos	12,5 ± 1,5 g/dl

Fonte: PNCQ (Programa Nacional de Controle de Qualidade), 2019.

A anemia acomete os eritrócitos, células do sangue responsáveis por transportar oxigênio para os tecidos do corpo humano. Uma vez que essa função fica comprometida, seja pela redução do número ou da qualidade dos eritrócitos, pode provocar sintomas como cansaço, dificuldade de concentração, fadiga, predisposição a infecções, palidez; e atraso do desenvolvimento, no caso de crianças e adolescentes; além de parto prematuro e morte materno/fetal, no caso de gestantes (Cançado, 2010).

Uma vez que seus sintomas interferem na execução de tarefas diárias, como trabalho e estudo, bem como no estado de saúde geral, sua alta prevalência na população mundial e principalmente, em países em desenvolvimento, traz consequências não apenas para a saúde física dos afetados, mas também para o seu desenvolvimento social e financeiro, fazendo da anemia uma preocupação global em saúde pública e criando ao redor da mesma a necessidade de criação de políticas públicas voltadas para seu diagnóstico e tratamento (Brasil, 2013).

Apesar de possuir sinais e sintomas característicos, o quadro anêmico é oriundo de outra(s) causas, podendo todas ser divididas em 3 principais grupos (OMS, 2017), sendo eles:

1. Anemias causadas por doenças: Doenças infecciosas podem levar a quadros anêmicos por diversos mecanismos, dentre eles dificultar a absorção ou metabolismo de nutrientes fundamentais para a eritropoiese, aumentar a perda/consumo desses nutrientes, tornar os eritrócitos deficientes e provocar hemólise ou focos hemorrágicos. Existem também doenças crônicas responsáveis pelas “Anemias da Doença Crônica/Inflamação Crônica” nas quais as citocinas inflamatórias interferem no metabolismo do ferro. Neste grupo pode-se destacar as anemias secundárias causadas por quadros de Malária, Tuberculose, HIV, infecções por alguns helmintos e Esquistossomose.
2. Anemias de origem genética: Quadros nos quais a anemia é causada por heranças genéticas que causam alterações de estrutura e funcionamento dos eritrócitos prejudicando sua função de transporte de oxigênio e/ou reduzindo seu tempo de circulação. Neste grupo destacam-se hemoglobinopatias como as doenças falciformes e as talassemias (LAVOURAS, 2015); e
3. Anemias causadas por deficiências nutricionais/anemias carenciais: Resultam da baixa ingestão, absorção ou aumento da demanda de nutrientes que são fundamentais para a eritropoiese. Os principais nutrientes são os que estão diretamente relacionados à eritropoiese como ferro e vitaminas do complexo B (B12, folato, B6 e B2); e os que participam como coadjuvantes desse processo como a vitamina A, C, E e cobre. Dentro desse grupo, destaca-se a anemia ferropênica, principal causa de anemia em todo o mundo.

No Brasil, país em desenvolvimento, o cenário não é muito diferente, estudos relatam que cerca de 20,9% das crianças (Brasil, 2013) apresentam algum grau de anemia provocada pela deficiência de ferro, sendo que esse número se apresenta ainda maior quando se trata das regiões mais pobres do país.

1.1. ANEMIA FERROPÊNICA

O ferro é essencial na síntese da hemoglobina. Contudo, causas (tabela 2) como baixa ingestão de alimentos ricos em ferro, dificuldade de absorção, perda de

sangue e aumento da demanda – essa última causa é muito comum durante a gravidez e o desenvolvimento infantil – podem levar a quadros de carência que se configuram na causa mais comum de anemias em todo o mundo. Porém para compreender como a anemia ferropênica se instala é necessário saber sobre o metabolismo do ferro.

Tabela 2: Relação das causas de deficiência de ferro:

Suprimento inadequado	Aumento das perdas
Baixa ingestã	Trato gastrointestinal
Ferro de baixa disponibilidade dietética Excesso de cereais, taninos, amido, fitatos na dieta pH gástrico elevado Administração de antiácidos Administração de IBP ^{17,18} Administração de medicamentos contendo cálcio Administração de tetraciclina Infecção crônica pelo <i>Helicobacter pylori</i> Competição com outros metais (cobre, chumbo) Ressecção gástrica e intestinal Doença celíaca Doença inflamatória intestinal Síndromes disabsortivas outras	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neoplasias ■ Gastrite, úlcera péptica, hérnia hiatal ■ Uso crônico de salicilatos e AINEs ■ Infecção crônica pelo <i>Helicobacter pylori</i> ■ Divertículo de Meckel, diverticulose colônica ■ Parasitoses ■ Enteropatia induzida por leite na infância ■ Malformações vasculares ■ Doença inflamatória intestinal ■ Hemorroidas Trato geniturinário <ul style="list-style-type: none"> ■ Menorragia, hipermenorreia ■ Hemoglobinúria ■ Neoplasias, inflamação crônica
Aumento da demanda	Trato respiratório
Crescimento na infância e adolescência Gravidez: perda de 0.6 a 1 g de Fe por gestação Lactação: perda de 0.5 a 1 mg/Fe por dia Tratamento com estimuladores da eritropoese	<ul style="list-style-type: none"> ■ Epistaxe ■ Hemossiderose pulmonar ■ Hemorragia alveolar ■ Neoplasias, infecções
Causa desconhecida	Cirurgias, traumas
Cerca de 15% dos casos	Grandes malformações vasculares
	Doação de sangue, flebotomias frequentes
	Hemodiálise
	Teleangiectasia hemorrágica hereditária
	Esporte de alto desempenho
	Distúrbios da hemostasia
	Sangramento factício

Fonte: Tratado De Hematologia. Zago, 2014 (pág. 171).

1.1. Metabolismo do Ferro

Um homem adulto possui cerca de 3,0 a 4,0 gramas de ferro total, já uma mulher adulta tem de 2,0 a 3,0 gramas. Desse total cerca de 2/3 do seu conteúdo estão presentes nas moléculas de hemoglobina, por isso a anemia é a principal manifestação clínica da baixa de ferro no organismo.

Em sua forma livre o ferro é extremamente tóxico, por isso, quando ingerido e transportado pelo organismo está sempre ligado a proteínas transportadoras. Muitas proteínas possuem papel importante, dentre elas a **FERRITINA** presente no citoplasma de grande parte das células e responsável por estocar ferro e, apesar das suas limitações, configura-se como o melhor marcador dos níveis de ferro armazenado, apresentando-se como a primeira a diminuir frente à queda do ferro disponível, sendo muito utilizada para diferenciar anemias ferropênicas de outras anemias. Contudo, trata-se também de uma proteína inflamatória de fase aguda, podendo apresentar-se mais alta nesses episódios e mascarar a deficiência de ferro. Seus valores de referência podem variar de acordo com o método utilizado, mas se encontram por volta de 30 – 200 µl/L em homens e 20 – 110 µl/L em mulheres (BIOCLIN, 2020).

Outra proteína importante nesse processo é a **TRANSFERRINA**, proteína livre no plasma que é capaz de carregar até dois átomos de ferro e conduzi-los aos tecidos que possuem seus receptores, principalmente para os eritroblastos na medula óssea. A maior parte do ferro transportado pela transferrina é proveniente da reciclagem realizada com o ferro retirado dos próprios eritrócitos que, após circularem pelo prazo estipulado (cerca de 120 dias), são destruídos pelos macrófagos. O restante do ferro vem da absorção da dieta (Hoffbrand, 2013).

O ferro também possui outras formas de depósito, dentre elas a **HEMOSSIDERINA** que se trata de um agregado de ferro e é encontrada no interior de macrófagos na medula óssea, fígado e baço. Apesar de representar uma pequena parte do ferro estocado em tecidos, pode apresentar-se bem elevada em casos de acúmulo de ferro (Zago, 2014).

Já na medula óssea, o depósito de ferro pode ser avaliado pela presença de **SIDEROBLASTOS**, eritroblastos que possuem acúmulo de ferro perinuclear. Tanto a hemossiderina quanto os sideroblastos são quantificados em análise de tecido de biópsia submetido à coloração específica com um corante denominado Azul da Prússia de Perls (Kiernan, 2000).

Por fim, o ferro também está presente nos músculos, na **MIOGLOBINA** (cerca de 300 mg) e em citocromos e enzimas, que usam cerca de 0,5% do ferro do organismo (Zago, 2013).

1.1.2 Ingestão e absorção do ferro

São absorvidos entre 0,5 e 2,0 miligramas de ferro/dia, quantidade suficiente para suprir as perdas diárias que ocorrer na urina, fezes, células descamadas e – no caso de algumas mulheres – na menstruação. Essa absorção é regulada de acordo com a necessidade do organismo, em períodos de maior necessidade, ocorre o aumento da expressão de proteínas responsáveis pela captação de ferro (ZAGO, 2014).

A facilidade com a qual o ferro será absorvido está intimamente ligada à forma na qual ele se encontra no alimento (quando está na forma heme ele é absorvido com muito mais facilidade do que quando se encontra na não-heme).

Para que ocorra a absorção da quantidade necessária, recomenda-se que o indivíduo ingira entre 10 – 20 mg de ferro dia. Após a ingestão de um alimento contendo ferro, o nutriente é absorvido principalmente pelas células duodenais denominadas enterócitos e em menor escala, no jejuno, essas células possuem a superfície vilosa, o que aumenta a área de contato e facilita a absorção.

Quando ingerido em seu estado não-heme, aquele encontrado principalmente em alimentos de origem vegetal, antes que seja transportado através do epitélio intestinal, deve ser reduzido à Fe^{++} . Essa redução se dá pela presença da proteína redutora DcytB (Citocromo B Duodenal). Após reduzido, o Fe^{++} é transportado para o interior dos enterócitos pela DMT-1 (Transportadora de Metal Divalente 1). O ferro-heme tem sua absorção menos definida, mas sabe-se que uma parte é levada ao interior dos enterócitos pela HCP-1 (Proteína Transportadora do Heme 1) (Grotto, 2010).

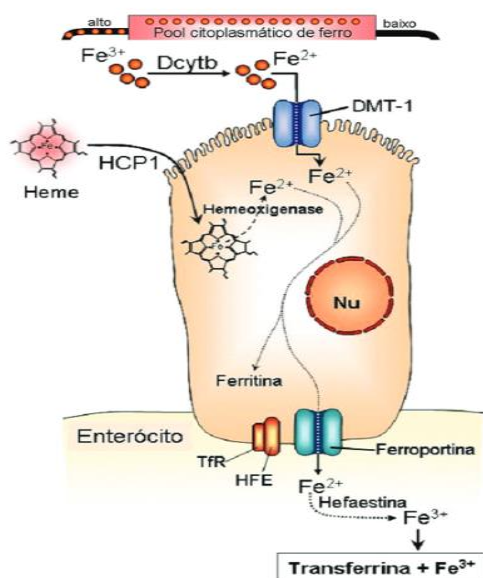
Essas proteínas, além da função de transporte também possuem ação reguladora, uma vez que têm sua expressão aumentada ou diminuída de acordo com a necessidade de ferro do organismo (Beaumont, 2009).

Após adentrar o citoplasma do enterócito, o ferro-heme é liberado pela hemoxigenase e fará parte do mesmo ambiente que o ferro não-heme. Em seguida todo o ferro possui dois destinos possíveis: 1. Ser armazenado na ferritina, dentro do próprio enterócito e ser eliminado quando a célula descamar; ou 2. Ser enviado ao plasma.

Os mecanismos que definem qual via o ferro seguirá envolvem questões hereditárias e também de alimentação/saúde. Na parte sobre hereditariedade, o enterócito já carrega em si a informação genética referente à sua capacidade absorptiva, podendo estar predisposto a absorver menos ferro e causar anemia ou predisposto a absorver mais ferro e causar acúmulo. Já no que se refere a alimentação: quanto mais ferro o indivíduo ingerir e quanto menor a necessidade de ferro livre, menos ferro será absorvido. Isso devido ao mecanismo de bloqueio mucoso que inibe a capacidade absorptiva dos enterócitos (Hentze, 2010).

O ferro que será enviado ao plasma será exportado pela **FERROPORTINA**, proteína de transporte presente na extremidade base-lateral de diversas células, incluindo os enterócitos. O Fe^{2+} que sai pela ferroportina deve ser convertido a Fe^{3+} , pela hefaestina, essa conversão é necessária pois no plasma o ferro é transportado pela **TRANSFERRINA** e essa, por sua vez, possui mais afinidade pelo Fe^{3+} .

Imagem 1: O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro



Fonte: Grotto HZW, Fisiologia e Metabolismo do Ferro. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2010;32 (supl. 2): 8 – 17.

1.1.3 O FERRO RECICLADO

A fração de ferro proveniente da hemólise corresponde a 2/3 do ferro do organismo (o que significa 25 – 30 mg de ferro reaproveitadas/dia). Essa reciclagem ocorre porque macrófagos presentes principalmente no baço e na medula óssea são capazes de reconhecer alterações bioquímicas nas membranas dos eritrócitos que não estão aptos a exercer sua função de transportar oxigênio adequadamente, essas alterações são características de eritrócitos senescentes, de células com defeitos congênitos ou daquelas que sofreram alguma lesão ao longo da vida (Fairbanks, 2001).

Após o reconhecimento, os eritrócitos são fagocitados e sofrem lise. O grupo heme será catabolizado e terá como produto CO, Fe^{++} e bilirrubina, o restante da cadeia globínica dará origem a aminoácidos que serão utilizados para produzir novas proteínas. O Fe^{++} poderá permanecer dentro do próprio macrófago, armazenado dentro da ferritina ou sair através da ferroportina, ser transformado em Fe^{+++} pela ceruloplasmina, se ligar à transferrina e circular até onde será utilizado, sendo seu principal objetivo seguir até a medula e disponibilizar o ferro para os eritroblastos (Grotto, 2010).

No plasma o ferro circula junto à transferrina (Tf), essa proteína o torna solubilizado, atenua sua reatividade e possui facilidade para disponibiliza-lo. A Tf saturada carrega cerca de 12 mg de ferro. Porém ela costuma utilizar apenas 30% de sua capacidade. Quando a transferrina está saturada, o ferro pode circular em sua forma livre pelo soro, essa forma é denominada NTBI (Non Transferrin Bound Iron) e quando isso ocorre pode haver acúmulo de ferro e conseqüentemente, dano celular em tecidos parenquimais (Grotto, 2010).

2.0 A DEFICIÊNCIA DE FERRO

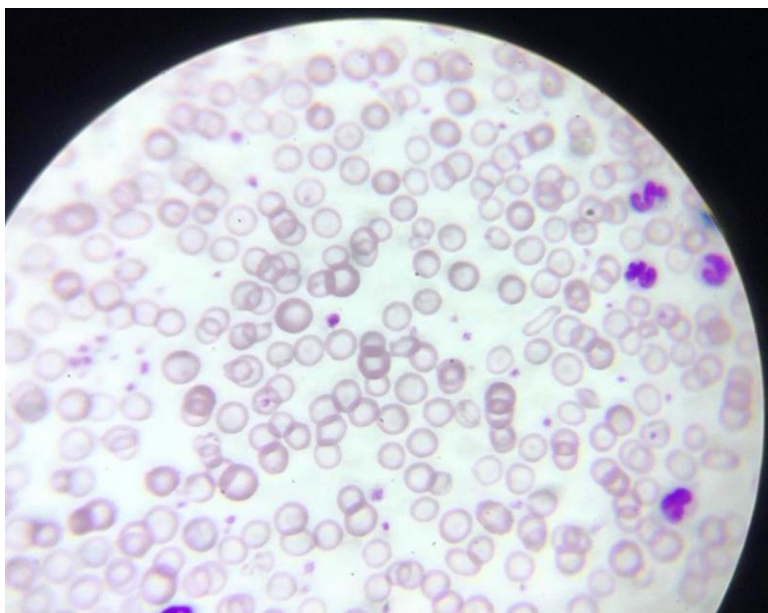
Para que a anemia ferropênica se instale é necessário que haja depleção dos depósitos de hemossiderina e ferritina. No decorrer da evolução, o paciente vai apresentando sinais e sintomas de anemia cada vez mais acentuados (Hoffbrand, 2010).

A principal causa de anemia ferropênica é a perda de sangue, principalmente uterina (na menstruação abundante) e gastrointestinal. Apenas a dieta pobre em nutrientes levaria cerca de 8 anos para fazer com que um homem adulto desenvolvesse esse quadro. Porém é comum encontrar causas comuns que levam à anemia, como a associação da alimentação pobre em ferro somada à perdas de sangue (Hoffbrand, 2010).

2.1 ACHADOS LABORATORIAIS

No eritrograma, a alteração dos índices hemantimétricos progridem junto à instalação do quadro anêmico. O primeiro índice a ser alterado é o RDW (Amplitude de Distribuição dos Eritrócitos), causando uma anisocitose inicialmente discreta; logo em seguida pode ser observada a redução do HCM (Hemoglobina Corpuscular Média), CHCM (Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média) e VCM (Volume Corpuscular Médio), que evidenciam a instalação da microcitose e hipocromia (Naoum, 2008).

Imagem 2: Esfregaço de sangue periférico apresentando hipocromia, microcitose e anisocitose acentuadas. Também é possível observar poiquilocitose, destacando a presença de leptócitos, muito comuns em quadros de anemia microcítica/hipocrômica por deficiência de ferro. Visto em microscópio óptico no aumento de 100x, corada com Wright.



Fonte: Acervo pessoal da autora, 2022.

Imagem 3: Valores hematológicos de referência em adultos

VALORES HEMATOLÓGICOS DE REFERÊNCIA EM ADULTOS		
	HOMENS	MULHERES
HEMÁCIAS	5,00 ± 0,5 X 10 ¹² /L	4,3 ± 0,5 X 10 ¹² L
HEMOGLOBINA	15,0 ± 2,0 g/dl	13,5 ± 1,5 g/dl
HEMATÓCRITO	45 ± 5 %	41 ± 5 %
VCM	92 ± 9 fL	
HCM	29,5 ± 2,5 pg	
CHCM	33 ± 1,5 g/dl	
RDW	12,8 ± 1,2 %	

Fonte: Programa Nacional de Controle de Qualidade, 2019.

A contagem de plaquetas pode estar elevada, principalmente quando uma das causas raiz da anemia é hemorragia crônica.

Na contagem de reticulócitos o valor encontrado é considerado baixo quando comparado com o grau da anemia.

Em mielogramas é possível encontrar eritroblastos com certo grau de microcitose. Na coloração de Pearls é possível observar ausência de ferro depositado em macrófagos e eritroblastos, porém o mielograma não é um exame frequentemente indicado para o diagnóstico da anemia ferropênica, uma vez que se trata de um exame mais caro e invasivo se comparado com as outras opções disponíveis.

Um dos exames mais solicitados na prática laboratorial para diagnosticar a anemia ferropênica é o conjunto de exames bioquímicos denominado Perfil Do Ferro. Esse perfil inclui exames como:

A dosagem de **ferro sérico** mostrará valores baixos (os valores de referência estão entre 50 – 170 µl/dl para mulheres adultas e de 75 – 170 µl/dl para homens adultos (Labtest, 2014).

A Capacidade Latente de Ligação do Ferro (CLLF): normalmente apenas 1/3 da capacidade de ligação do ferro da transferrina está ocupado, a CLLF representa essa “reserva” onde o ferro ainda pode se ligar (Labtest, 2013).

Os valores de referência para adultos é de 140 – 280 µl/dl.

Capacidade Total de Ligação do Ferro (CTLF): refere-se ao valor total de ferro que a transferrina é capaz de transportar.

É obtida pelo cálculo: Ferro sérico + CLLF = CTLF

Índice de Saturação da Transferrina (IST) %: Representa o percentual da transferrina ocupado pelo o ferro.

É obtido utilizando a fórmula: $\frac{\text{Ferro sérico}}{\text{CTLF}} \times 100$

Os valores de referência para indivíduos adultos são entre 20 – 50% (Labtest, 2013).

Em quadros de anemia causada por deficiência de ferro, será observado ferro sérico diminuído, Capacidade Total de Ligação do Ferro elevado e IST diminuído.

Conclusão

Conforme o abordado, apesar da principal causa da anemia ferropênica não ser exclusivamente a baixa ingestão de alimentos ricos em ferro, mas sim a associação de baixa ingestão/deficiência de absorção somada ao aumento da demanda da eritropoiese, existem políticas de saúde pública que visam elucidar a questão.

Dentre elas é importante destacar o Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF, 2013). Programa governamental em vigor desde 2005 que visa a suplementação profilática de ferro para todas as crianças que possuem entre 6 – 24 meses de idade e de gestantes, desde o início do pré-natal até o terceiro mês pós-parto. Também é importante citar a RDC nº 322 de 2002 que seguiu as orientações da OMS e regulamenta a fortificação de farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico (ANVISA, 2002). Outras políticas públicas como a de saneamento básico (Lei Federal 11.445, de 05 de janeiro, 2017) ou até mesmo a Política Nacional de saúde da mulher (2004) contribuem diretamente para reduzir a exposição dos indivíduos aos riscos de desenvolver a anemia ferropênica.

Apesar das medidas tomadas, a anemia por deficiência de ferro continua sendo a principal causa de anemia do País. Do ponto de vista laboratorial e médico é importante que os profissionais desses setores saibam reconhecer as alterações mais

comuns encontradas em pacientes com anemia por deficiência de ferro, afim de obter diagnóstico e tratamento ideais, evitando que o quadro anêmico impacte negativamente a qualidade de vida do paciente.

Referências Bibliográficas

Bain, Barbara J. **Células Sanguíneas: Um Guia Prático** [recurso eletrônico] / Barbara J. Bain ; [tradução: Renato Failace]. – 5. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2016.

Beaumont C, Vaulont S. Iron homeostasis. In: Beaumont C, et al (eds.). **Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism**. Paris: European School of Haematology, 2009. p.488-509.

Bioclin. **Bula Ferritina**. Agosto de 2020. Disponível em: <https://quibasa.bioclin.com.br/anexos/INSTRUcoes_FERRITINA.pdf>. Acesso em: 01 de abril de 2022.

Brasil. Lei Nº 11.445. Câmara dos Deputados - **Diretrizes Nacionais para o Saneamento Básico**. Disponível em <<lei-11445-5-janeiro-2007-549031-norma-actualizada-pl.pdf> (camara.leg.br)>. Acesso em 18 de fev. 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais** / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: princípios e diretrizes** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

Brasil. Resolução - RDC N° 344, de 13 de dezembro de 2002. **Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico**. Diário Oficial da União, Brasília, 18 de dezembro de 2002.

Cançado, R. D. et al. **Anemia Ferropênica no Adulto: Causas, Diagnóstico e Tratamento**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2010; 32(3): 250 – 246. Disponível em: <<RBHH 3 2010 - ref. 472.pmd> (scielo.br)>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2022.

De Santis; G. C. **Anemia: Definição, Epidemiologia, Fisiopatologia, Classificação e Tratamento.** Medicina (Ribeirão Preto. Online) 2019; 52(3):239-51. Disponível em: <Vista do Anemia (usp.br)>. Acesso em: 27 de janeiro de 2022.

Fairbanks VG, Beutler E. **Iron metabolism.** In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. Williams- Hematology. 6 th ed. New York: Mcgraw-Hill; 2001.p. 295-304.

Grotto, H. Z. W. **Fisiologia e Metabolismo do Ferro.** Revista Brasileira de Hematologia e hemoterapia. 2010;32 (Supl. 2): 8 – 17. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/DBW7X6wnFGpbLPmr6m63sGM/?format=pdf>>. Acesso em: 01 de abril de 2022.

Renato Failace. **Hemograma** [Recurso Eletrônico] / Renato Failace (org.); Flavo Beno Fernandes... [et al.]. 5ª ed – dados eletrônicos - Porto Alegre; Artmed, 2009.

Hentze MW, et al. **Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism.** Cell. 2010;142:24-38.

Hoffbrand, A. V. **Fundamentos em Hematologia** [Recurso Eletrônico] / A. V. Hoffbrand; P. A. H. Moss; Tradução e Revisão Técnica: Renato Failace. - 6ª rd. - Dados Eletrônicos. - Porto Alegre: Artmed, 2013.

KIERNAN, J. A. **Histological & Histochemical Methods. Theory & Practice.** 3. ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000.

Labtest Diagnóstica SA. **Bula Capacidade de Ligação do Ferro.** Agosto de 2013. Disponível em: <Ref_41_RevAgosto2013_Ref04111... (labtest.com.br)>. Acesso em: 01 de março de 2022.

Labtest Diagnóstica SA. **Bula Ferro Sérico.** Março de 2014. Disponível em: <Ref_38_RevMarço2014_Ref041114... (labtest.com.br)>. Acesso em: 01 de março de 2022.

Lavouras, L. I. C.. **Hemoglobinopatias: Diagnóstico Laboratorial e sua Importância.** Monografia Apresentada ao Mestrado em Análises Clínicas. Universidade do Porto, Lisboa, 2015. Disponível em: <TM_Laura_Lavouras_Monografia.pdf (ul.pt)>. Acesso em: 24 de março de 2022.

Machado, I. E. et al. **Prevalência de Anemia em Adultos e Idosos Brasileiros**. Revista Brasileira de Epidemiologia, 2019; 22 (SUPPL 2): E19008. SUPPL.2. Disponível em: <pt (scielosp.org)>. Acesso em: 10 de abril de 2022.

Naoum, P. C; Naoum F. A. **Hematologia Laboratorial Eritrócitos**. 2ª Edição da Academia de Ciência e Tecnologia, 2008.

World Health Organization. **Nutritional Anaemias: Tools for Effective Prevention and Control**. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <9789241513067-eng.pdf (who.int)>. Acesso em: 27 de janeiro de 2022.

PNCQ. Programa Nacional de Controle de Qualidade. **Valores de Referência Hematológicos para Adultos e Crianças**. 2019. Disponível em: <Microsoft Word - VNH2019.doc (pncq.org.br)>. Acesso em 01 de abril de 2022.

Zago, M. A. et al. **Tratado de Hematologia** / editores Marco Antonio Zago, Roberto Passetto Falcão, Ricardo Pasquini; editores associados Nelson Spector, Dimas Tadeu Covas, Eduardo Magalhães Rego. -- São Paulo: Editora Atheneu, 2013.