

Anemia falciforme e deficiência de ferro: um novo paradigma

Sickle cell anemia and iron deficiency: a new paradigm

Dorian Ricardo Domingues¹, Aline Luiza Costa e Silva², Isadora Cassador Cònsoli Silva³, Fernando Antônio Basile Colugnati⁴, Daiane Gonçalves Pinto⁵, Flávia Brito de Macedo²

RESUMO

Introdução: Apesar da elevada prevalência da anemia por deficiência de ferro (ADF) e da doença falciforme (DF) no Brasil, os atuais protocolos desaconselham a suplementação profilática de ferro às crianças falcêmicas. Considerando-se a existência riscos para espoliação de ferro na população com DF, objetiva-se avaliar a prevalência da ADF como comorbidade nos pacientes pediátricos com DF atendidos no Hemocentro Regional de Juiz de Fora (HRJF). **Metodologia:** Foi realizado um estudo observacional e retrospectivo a partir da análise dos prontuários dos pacientes entre seis meses a cinco anos de idade no período de 01/01/2010 a 31/01/2015. Do total (n = 66), foram excluídos 18 HbS α , duas HbS β , cinco HbAS e três hemotransfundidas. A ADF foi determinada pela presença de um dos seguintes critérios: (1) ferritina sérica <25mg/ml ou (2) IST <16% associado ao VCM inferior a 70fl (para crianças entre seis meses a dois anos de idade) ou 73fl (para crianças entre dois e cinco anos). **Resultados:** Dos 38 pacientes, 36,8% eram do sexo masculino (14/38). Desses, 57,9% possuíam hemoglobinopatia SC e 42,1% SS, sendo a maioria do sexo feminino para SC 68% (15/22) e para SS 56% (9/16). A mediana da idade foi 3,00 anos (DP \pm 1,27). Da população em estudo, 57,89% apresentou ao menos um episódio de ADF ao ano (IC 95%: 40,82% - 73,69%), com predominância para o genótipo SC e para o sexo masculino. **Conclusão:** Existe concomitância entre DF e ADF nas crianças acompanhadas no HRJF.

Palavras-chave: Anemia Falciforme; Anemia por Deficiência de Ferro; Suplementação de Ferro.

¹ Pediatra. Médico da Fundação Hemominas, Juiz de Fora, MG, Brasil.

² Acadêmico em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil.

³ Acadêmica de Estatística da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil.

⁴ Estatística pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Mestrado em Estatística pela UNICAMP, Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo, Professor Adjunto do Departamento de Internato e orientador dos Programas de Pós-Graduação em Psicologia e Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil.

Instituição:

Hemocentro Regional de Juiz de Fora A/C: Dorian Ricardo Domingues, Juiz de Fora - MG - Brasil.

* Autor Correspondente:

Aline Luiza Costa e Silva
E-mail: alineluizacs@yahoo.com.br

Recebido em: 23/04/2017.

Aprovado em: 11/09/2017.

ABSTRACT

Introduction: Despite the prevalence of iron-deficiency anemia (IDA) and sickle-cell disease (SCD) in Brazil, current protocols discourage prophylactic iron supplementation for sickle-cell children. Considering the existence of risk factors for iron spoliation in individuals with SCD, the aim of this study was to evaluate the prevalence of IDA as a comorbidity in pediatric patients with SCD treated at Hemocentro Regional de Juiz de Fora (HRJF). **Methodology:** An observational and retrospective study was conducted based on the analysis of patients' charts whose ages ranged from six months to five years old from 01/01/2010 to 01/31/2015. Of the total number of patient's charts analyzed (n = 66) 18 HbS α , two HbS β , five HbAS and three hemotransfused ones were excluded. IDA was determined by the presence of one of the following criteria: (1) serum ferritin <25mg/ml or (2) TSI <16% associated with MCV below 70fl (for children between six months and two years of age) or 73fl (for children between two and five years of age). **Results:** Of the 38 patients, 36.8% were male (14/38). Of the total sample, 57.9% had SC hemoglobinopathy and 42.1% had SS hemoglobinopathy, being the majority compounded by females with 68% (15/22) for SC and 56% (9/16) for SS. The median age was 3.00 (SD \pm 1.27). Of the population being studied, 57.89% had at least one episode of IDA per year (95% CI: 40.82% - 73.69%), with a predominance of SC genotype and for males. **Conclusion:** There is concomitance between SCD and IDA in children treated at HRJF.

Keywords: Anemia, Sick Cell; Anemia, Iron Deficiency; Iron.

INTRODUÇÃO

A anemia por deficiência de ferro (ADF) é a carência nutricional mais prevalente no mundo.¹ No Brasil, além de ser determinada por uma elevada prevalência, a ADF é caracterizada como um problema de saúde pública por acarretar efeitos deletérios a curto e longo prazos no que tange o desenvolvimento somático, imunológico e neuroendócrino de pacientes pediátricos.²⁻¹¹

A doença falciforme (DF), por sua vez, é a desordem hereditária monogênica mais comum em nosso país. Em função de sua fisiopatologia, a DF pode desencadear diversas consequências sistêmicas (crises algícas, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico e acidente vascular encefálico) e maior suscetibilidade a infecções nos indivíduos acometidos, resultando em piora da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade desta população.¹²

A DF é triada por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), desde o ano de 2001, a partir da Portaria n° 822.¹³ No primeiro ano de implantação, o programa alcançou uma cobertura de 86% das crianças por meio do teste do pezinho, proporcionando um acesso mais equânime aos recém-nascidos brasileiros.¹⁴ A partir do diagnóstico, as crianças são encaminhadas a centros de referência, onde recebem atenção multiprofissional por meio de protocolos elaborados pelo Ministério da Saúde (MS).¹⁵

Na DF, a hemólise extravascular crônica, aliada ao aumento da absorção de ferro e à chance de frequentes hemotransfusões, resulta em um risco aumentado de acúmulo desse elemento. Por isso, a suplementação profilática de ferro aos pacientes pediátricos portadores de DF é contraindicada pelo Programa de Prevenção à Anemia Ferropriva do MS, em especial às crianças hemotransfundidas.^{5,15-19} Contudo, a incidência de outras comorbidades em pacientes falcêmicos, agravadas pelo aumento adicional do metabolismo basal provocado pela doença, pode diminuir este estoque, ocasionando ADF mesmo em pacientes falciformes.⁴

No entanto, apesar da elevada prevalência no Brasil de pacientes pediátricos com ADF e com DF, há poucos estudos que correlacionam tais patologias. Rodrigues *et al.*²⁰ publicaram um estudo para avaliar se 135 lactentes portadores de ADF, acompanhados por um serviço nacional, possuíam indicação de suplementação de ferro. Nessa pesquisa, os autores concluem que a maior parte das crianças não apresentava deficiência de ferro, principalmente as hemotransfundidas, mas que uma parcela tinha uma deficiência expressiva, especialmente os lactentes com perfil hemoglobínico SC.

Diante dos riscos e benefícios da terapêutica de reposição de ferro em pacientes pediátricos falcêmicos portadores de ADF e das controvérsias que envolvem essa

questão, o objetivo principal desse estudo foi avaliar a prevalência da ADF como comorbidade nos pacientes pediátricos portadores de DF atendidos no Hemocentro Regional de Juiz de Fora (HRJF), o que pode sugerir a revisão de paradigmas em relação à suplementação profilática de ferro à população falcêmica pediátrica.^{16,19-26}

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, com 38 pacientes pediátricos portadores de DC atendidos no HRJF no período de 1º/01/2010 a 31/01/2015. Foram incluídos no estudo pacientes com idade entre seis meses e 5 anos, DF com perfis hemoglobínicos SS e SC, e em acompanhamento regular no HRJF. Por sua vez, foram excluídos os pacientes portadores do traço falciforme (HbAS), de talassemia dos tipos α (HbS α) e β (HbS β), e os hemotransfundidos. Assim, do total de prontuários analisados (n=66), 18 HbS α , duas HbS β , cinco HbAS e três hemotransfundidas não participaram do estudo.

Foram coletadas as seguintes variáveis dos prontuários médicos: idade, gênero, perfil eletroforético de hemoglobina (PEHb), dosagem de hemoglobina (Hb), volume corpuscular médio (VCM), ferritina sérica e índice de saturação de transferrina (IST). Também foi avaliada a prevalência de ferropenia em relação ao sexo e ao genótipo. Tais procedimentos não geraram custos extras à Fundação Hemominas (FH), uma vez que os dados analisados compunham os exames solicitados de rotina para o acompanhamento dos pacientes.

Com a exclusão dos pacientes portadores de HbS α e HbS β e considerando-se a idade do público alvo, a deficiência de ferro foi definida de acordo com as conclusões de Vichinsky *et al.*²⁷ acerca dos candidatos no que concerne à reposição de ferro, a partir dos seguintes critérios: (1) ferritina sérica <25mg/ml, (2) IST <16% associado ao VCM inferior a 70fl (para crianças entre seis meses e dois anos de idade), 73fl (para crianças entre dois e cinco anos).

A associação entre as variáveis e a doença falciforme foi verificada na análise bivariada (teste Qui-quadrado, razões de incidência e intervalos desconfiados de 95%), após a descrição da amostra, com posterior comparação dos resultados obtidos pela regressão de Poisson – um modelo probabilístico para variável resposta discreta, ou seja, uma ferramenta de regressão utilizada para dados de contagem no tempo ou no espaço.²⁸

Assim, aplicou-se o modelo de regressão de Poisson (MRP) para a idade como tempo de exposição, de acordo com o número de visitas de cada paciente, o que torna a interpretação dos parâmetros fornecidos em razão de incidências. Ao final, foram consideradas associações estatisticamente significativas com o desfecho as variáveis com ao menos uma categoria com p-valor <0,05 no teste de Wald.

O banco de dados foi elaborado em dupla digitação por meio do programa *Excel*® para posterior identificação de inconsistências. As análises estatísticas, por sua vez, foram realizadas no *software livre R* versão 3.3.2 (www.r-project.org) e seus pacotes adicionais, como o *TableOne*, versão para *Windows 7*. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da FH e financiado pela FAPEMIG, cujos processos e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) são, respectivamente, 004667/2014 e 26457914.3.0000.5118.

RESULTADOS

Das 38 crianças incluídas no estudo, 36,8% eram do sexo masculino (14/38). Destas, 57,9% crianças com hemoglobinopatia do tipo SC (22/38), 42,1% SS (16/38), sendo maioria as crianças do sexo feminino para SC 68% (15/22) e para SS 56% (9/16). A mediana da idade foi 3,00 anos (DP \pm 1,27) e a média da idade foi de 2,89 anos (DP \pm 1,43).

Considerando-se a estratificação da ADF pelo sexo, depreende-se que a idade média de acometimento por gênero masculino e feminino é, respectivamente, de 2,18 (DP=1,38) e 3,31 (DP=1,31) anos, com p-valor <0,05 (Tabela 1). Para as demais variáveis, que descrevem a distribuição da ADF por indivíduo, número de visitas ao HRJF e perfil eletroforético de hemoglobina para o tipo SS (PEHb SS), a estratificação entre os gêneros não apresentou resultados estatisticamente significativos (Tabela 2).

Tabela 1 - Estratificação da ADF em pacientes com DF pelo sexo.

Variáveis	Masculino (14)	Feminino (24)	P
Idade (DP)	2.18 (1.38)	3.31 (1.31)	<0.016
ADF (%)*	9 (64.3)	15 (62.5)	<1.000
PEHb SS(%)**	7 (50.0)	9 (37.5)	<0.680
Número de visitas (DP)	6.00 (4.44)	9.54 (6.18)	<0.069

*ADF: anemia por deficiência de ferro; **PEHb: eletroforético de hemoglobina SS

Avaliando a estratificação da incidência de ADF por PEHb SS, nota-se a existência de p-valores elevados para todas as variáveis analisadas, rejeitando a hipótese nula de igualdade entre as médias avaliadas.

Tabela 2 - Estratificação da ADF em pacientes com DF pelo PEHb.

Variáveis	SC (22)	SS (16)	P
Idade (DP)	2.62 (1.44)	3.27 (1.36)	<0.170
ADF (%)*	16 (72.7)	8 (50.0)	<0.274
Sexo = 1 (%)	15 (68.2)	9 (56.2)	<0.462
Número de visitas (DP)	7.64 (6.50)	9.06 (4.75)	<0.462

*ADF: anemia por deficiência de ferro

A incidência da ADF para o indicador estudado é de 57,89% paciente-ano (IC 95%: 40,82% – 73,69%) para os casos válidos. Na Tabela 3, aplica-se o MRP ajustado para sexo e hemoglobinopatia, considerando a idade (variável discreta) como uma variável de exposição, ou seja, mostra o tempo em que a criança ficou exposta aos eventos da doença (ADF).

Assim, observa-se que o sexo masculino tem uma razão de incidência 2,3 vezes maior (RI = 2,304; IC 95%: 1,178 – 4,505; p-valor = 0,15) que o sexo feminino, ou seja, crianças do sexo masculino apresentam 2,33 vezes mais chances de estarem expostas à doença quando comparadas com as do sexo feminino. Além disso, ao avaliar o tipo de hemoglobina, identifica-se que SC tem uma razão de incidência de ADF superior a três vezes (RI = 3,443; IC 95%: 1,826 – 6,490; p-valor=0,000) a razão de incidência dos pacientes do tipo SS, ou seja, crianças com hemoglobinopatia SC possuem três vezes mais chances de contrair a doença do que quando comparadas com a razão de incidência para o tipo SS.

Tabela 3 - Modelo multivariado para Incidência de ADF considerando idade uma variável *offset*.

	Intervalo de confiança de Wald 95% para a Razão de incidência de ADF		Razão de incidência de ADF	Teste de hipótese Sig. (p-valor)
	Inferior	Superior		
Sexo				
[MASCULINO]	1,178	1	,015	2,304
[FEMININO]	.	.	.	1
Hemoglobinopatia				
[SC]	1,826	1	,000	3,443
[SS]	.	.	.	1

DISCUSSÃO

A ADF gera uma série de agravos sistêmicos à saúde, com repercussões em todo o organismo, configurando-se como um problema epidemiológico de grande relevância em saúde pública.^{16,21,29,30} Diante dessa situação, no ano de 1999, o MS firmou o Compromisso Social para Redução da Anemia por Deficiência de Ferro no Brasil. A iniciativa para reduzir danos incluiu, entre outras ações, a distribuição de suplementos no Sistema Único de Saúde e a fortificação das farinhas de milho e de trigo produzidas no país.³¹

Apesar de alguns estudos citarem os impactos positivos dessas políticas, como efeitos benéficos no desenvolvimento de habilidades motora e cognitivas da população infantil, há algumas controvérsias.^{6-12,32} Martins,^{17,18} por exemplo, considera que a fortificação universal de ferro não é eficaz e expõe crianças saudáveis ou com doenças de base ao risco de toxicidade e de sobrecarga de ferro. Szarfarc,³³ por sua vez, considera que a fortificação das farinhas não apresenta resultados estatisticamente significativos. Ainda fomentando a dúvida, Eickmann *et al.*⁵ afirmam que os estudos sobre o desenvolvimento psicomotor infantil são pouco conclusivos e variam de acordo com os parâmetros utilizados por cada autor.

Em contraponto, Lozoff *et al.*,⁵⁻¹⁰ numa coorte que acompanhou crianças chilenas do período de lactância até os 10 anos de idade com ADF, evidenciaram significativa diminuição da velocidade de condução neuronal central, além de resposta inadequada do cortisol ao estresse, alterações da cognição e da memória. O estudo revela um retardo da mielinização associado à hipofunção do sistema dopaminérgico e do hipocampo, particularmente, no período de rápido desenvolvimento do SNC dos lactentes. Essa redução do desempenho neuronal provoca efeitos deletérios que persistem em longo prazo, apesar da correção medicamentosa da ADF, resultando na possibilidade de um dano duradouro nos indivíduos acometidos. Essas informações apontam para a necessidade de uma atenção redobrada em relação à ADF.

Apesar dos impactos e da alta prevalência da ADF e da DF, existem poucos estudos correlacionando-as, uma vez que, de forma geral, há dificuldades na interpretação de métodos laboratoriais para identificação da sobreposição de ambas as patologias. Isso se deve ao fato de que os parâmetros habitualmente utilizados na avaliação laboratorial das anemias habitualmente sofrem distorções em pacientes com DF devido a alterações próprias da doença, como processos inflamatórios e infecciosos, hemólises contínuas

e anormalidades hepáticas, constituindo-se também como empecilho no presente estudo.^{23,34,35}

No entanto, conforme citado anteriormente, Vichinsky *et al.*²⁷ consideram como parâmetros ideais para a caracterização da concomitância de ADF e de DF ferritina sérica, VCM e IST. Inclusive, neste estudo, a ferritina se destaca como o melhor parâmetro, com especificidade de 100%, apresentando ponto de corte de 25mg/ml (ao invés de 12mg/ml, como usado em crianças normais), pelo fato de sofrer elevações em processos inflamatórios agudos ou crônicos, referencial anteriormente consagrado nos estudos de Siimes *et al.*³⁶ e Bentley *et al.*² O VCM, ao se afastar da possibilidade de talassemia, apresentou especificidade de 97%. O IST, por apresentar-se diminuído em processos inflamatórios crônicos, indicou pior desempenho, com especificidade de 87%, apesar de ser considerado bastante preditivo para a ADF, mesmo isoladamente.

Apesar de a análise combinada de parâmetros se constituir no padrão referencial consensualmente aceito, as limitações impostas por cada teste bioquímico de forma isolada podem ser suplantadas pela especificidade que podem adquirir se forem excluídas outras comorbidades. Assim, King *et al.*¹⁶ propõem que o VCM, isoladamente, também pode ser um parâmetro fiel e específico (95% de especificidade), adquirindo elevado valor preditivo positivo de 66,6% quando comparado ao IST (20,7%) e ao ferro sérico (14,6%).¹⁶ Uma possibilidade que, por ser mais prática e menos onerosa, pode viabilizar pesquisas científicas populacionais abrangentes, particularmente, em regiões carentes.

No presente estudo, que utilizou os critérios propostos por Vichinsky *et al.*,²⁷ a incidência encontrada sugere que 57,89% da população alvo apresentou ao menos um episódio de ADF ao ano, com maior incidência no genótipo SC e no gênero masculino. Além disso, considerando-se a média da idade das crianças acometidas, a identificação dessa comorbidade foi mais precoce nos pacientes do sexo masculino, uma vez que a idade média de acometimento por gênero masculino e feminino de, respectivamente, de 2,18 (1,38) e 3,31 (DP=1,31) anos, com p-valor <0,05.

Esses dados são concordantes com a literatura e alertam sobre o impacto do desenvolvimento somático e cognitivo de crianças tão precocemente acometidas.^{16,23,24} Dentre estudos que abordam este tema, destaca-se uma publicação nacional que evidenciou uma prevalência de ADF de 17,8% em lactentes portadores de DF acompanhados pelo serviço.^{20,29,37} A maior incidência observada no presente estudo, na comparação com a publicação nacional, decorre provavelmente do maior período de acompanhamento dos pacientes e da exclusão dos hemotransfundidos.

Outros estudos clássicos revelam variações significativas na prevalência de ADF em diferentes populações de falcêmicos, relatando estoques corporais de ferro: (1) normais em uma população falcêmica afro-americana; (2) aumentados em um grupo nigeriano que compara os níveis de ferritina de HbSS com um controle HbAA e (3) significativamente diminuídos em crianças com DF na Jamaica (8,5%), no Iêmen (25%) e na Índia (67%).^{16,22-24,38} Possivelmente, a diferença entre os resultados apresentados relaciona-se diretamente às condições socioeconômicas em que as populações estudadas estão inseridas, ao tipo de estudo epidemiológico e ao tamanho das amostras populacionais observadas.

Os dados obtidos na literatura indicam, em associação com as informações apresentadas no presente estudo, que há a necessidade de uma revisão dos paradigmas correlacionados à suplementação profilática de ferro na população falcêmica pediátrica. O atual contexto desperta para um risco aumentado de agravamento da doença de base pela ferrope- nia, tendo em vista que o atual protocolo restringe a pres- crição do ferro à população portadora de DF. Conclui-se, assim, sobre a importância da realização de novos trabalhos multicêntricos que possam suscitar maiores reflexões sobre a possibilidade de elaboração de protocolos mais adequados a esta nova realidade.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer pelos apoios da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) da Fundação Hemominas.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Almeida CAN, Ricco RG, Ciampo LAD, Souza AM, Pinho AP, Oliveira JED. Fatores associados a anemia por deficiência de ferro em crianças pré-escolares brasileiras. *J Pediatr*. 2004;80(3):229-34. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v80n3/en_v80n3a12.pdf>. Acesso 10 Fev 2017.
- Bentley R, Meganathan R. Biosynthesis of vitamin K (menaquinone) in bacteria. *Microbiol Rev*. 1982;46(3):241-80. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC281544/pdf/microrev00014-0005.pdf>>. Acesso 04 Mar 2017.
- Borracci RA, Calderón G, Seoane MR, Perez AC, Doval HC. Ethical Review and Informed Consent in Cardiovascular Research Reports in Argentina. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(5):317-21. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v90n5/en_02.pdf>. Acesso 5 Mar 2017.
- Bouchair N, Manigne P, Kanfer A, Raphalen P, Montalembert M, Hagege I, et al. [Prevention of sickle cell crises with multiple phlebotomies]. *Arch Pediatr*. 2000;7(3):249-55. French.
- Eickmann SH, Brito CMM, Lira PIC, Lima MC. Efetividade da suplementação semanal com ferro sobre a concentração de hemoglobina, estado nutricional e o desenvolvimento de lactentes em creches do Recife, Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(Suppl 2):S303-11. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v24s2/15.pdf>>. Acesso em 12 Fev 2017.
- Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, McClish DK, Manuel M, Chacon ME. Behavior of infants with iron-deficiency anaemia. *Child Dev*. 1998;69(1):24-36.
- Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev*. 2016;64(5 Pt 2):S34-S91. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1540447/pdf/nihms11317.pdf>>. Acesso 15 Fev 2017.
- Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics*. 2003;112(4):846-54.
- Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med*. 1991;325(10):687-94. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199109053251004>>. Acesso em 5 Mar 2017.
- Lozoff B, Smith J, Liberzon T, Angulo-Barroso R, Calatroni A, Jimenez E. Longitudinal analysis of cognitive and motor effects of iron deficiency in infancy. *Pediatr Res*. 2004;55:23A.
- Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, Peirano PD, Gregas M, Lozoff B, et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr*. 2012;160(6):1027-33. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3360801/>>. Acesso 6 Mar 2017.
- Braga JAP, Vitalle MSS. Deficiência de ferro na criança. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(Suppl 2):38-44. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32s2/aop54010.pdf>>. Acesso 05 Mar 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde o Programa Nacional de Triagem Neonatal. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 7 jun. 2001b. Seção 1, p. 33. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html>. Acesso 17 Mar 2017.
- Carvalho SC, Carvalho LC, Fernandes JG, Santos MJS. Em busca da equidade no sistema de saúde brasileiro: o caso da doença falciforme. *Saúde Soc*. 2014;23(2):711-8. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/sausoc/v23n2/0104-1290-sausoc-23-2-0711.pdf>>. Acesso 17 Mar 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_PCDT_DoencaFalciforme_CP_2016_v2.pdf>. Acesso 04 Mar 2017.
- King L, Reid M, Forrester TE. Iron deficiency anaemia in Jamaican children, aged 1-5 years, with sickle cell disease. *West Indian Med J*. 2005;54(5):292-6.
- Martins JM. Considerations on the food fortification policy in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):158-63. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v33n2/v33n2a17.pdf>>. Acesso 08 Mar 2017.
- Martins JM. Universal iron fortification of foods: the view of a hematologist. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(6):459-63. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3545435/pdf/rbhh-34-459.pdf>>. Acesso 09 Mar 2017.
- Koduri PR. Iron in sickle cell disease: a review why less is better. *Am J Hematol*. 2003;73(1):59-63.
- Rodrigues PC, Norton RC, Murao M, Januario JN, Viana MB. Iron deficiency in Brazilian infants with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2011;87(5):405-11. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v87n5/en_v87n05a07.pdf>. Acesso 10 Mar 2017.
- Mohanty D, Mukherjee MB, Colah RB, Wadia M, Ghosh K, Chotray GP, et al. Iron deficiency anaemia in sickle cell disorders in India. *Indian J Med Res*. 2008;127(4):366-9.

22. Akodu SO, Diaku-Akinwumi IN, Kehinde OA, Njokanma OF. Serum Iron Status of Under-Five Children with Sickle Cell Anaemia in Lagos. *Anemia*. 2013;2013:254765. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/anemia/2013/254765/>>. Acesso 10 Mar 2017.
23. Al-Saqladi AW, Bin-Gadeem HA, Brabin BJ. Utility of plasma transferrin receptor, ferritin and inflammatory Markers in children with sickle cell disease. *Paediatr Int Child Health*. 2012;32(1):27-34.
24. Mohanty D, Mukherjee MB. Sickle cell disease in India. *Curr Opin Hematol*. 2002;9(2):117-22.
25. Lulla RR, Thompson AA, Liem RI. Elevated soluble transferrin receptor levels reflect increased erythropoietic drive rather than iron deficiency in pediatric sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(1):141-4.
26. Kassim A, Thabet S, Al-Kabban M, Al-Nihari K. Iron deficiency in Yemeni patients with sickle-cell disease. *East Mediterr Health J*. 2012;18(3):241-5.
27. Vichinsky E, Kleiman K, Eby S, Lutin B. The diagnosis of iron deficiency anaemia in sickle cell disease. *Blood*. 1981;58(5):963-8. Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/58/5/963.full.pdf?ssoc-checked=true>>. Acesso 02 Mar 2017.
28. Brandt PT, Williams JT. A linear poisson autoregressive model: The Poisson AR(p) model. *Polit Anal*. 2001;9(2):164-84. Disponível em: <<http://www.utdallas.edu/~pbrandt/pests/parp.pdf>>. Acesso 02 Mar 2017.
29. Chang Y, Hung SH, Ling W, Lin HC, Li HC, Chung SD. Association between ischemic stroke and iron deficiency anemia: a population based study. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e82952. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857285/pdf/pone.0082952.pdf>>. Acesso 16 Mar 2017.
30. Dias ACP, Szarfarc SC. Intervenção nutricional alternativa no controle da anemia em crianças e mães. *Rev Esp Saude*. 2013;14(1-2):7-13. Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/espacoparasaude/article/view/9998/pdf_2>. Acesso 16 Mar 2017.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Programa Nacional de Suplementação de Ferro – Manual de Condutas Gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_suplementacao_ferro_condutas_gerais.pdf>. Acesso 09 Mar 2017.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 55, de 29 de janeiro de 2010. Dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Falciforme. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0055_29_01_2010.html> Acesso em 17 Mar 2017.
33. Szarfarc SC. Políticas públicas para o controle da anemia ferropriva. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(Suppl 2):2-7. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32s2/aop65010.pdf>>. Acesso 17 Mar 2017.
34. Castro O, Poillon WN, Finke H, Massac E. Improvement of sickle cell anemia by iron-limited erythropoiesis. *Am J Hematol*. 1994;47(2):74-81.
35. Castro O, Medina A, Gaskin P, Kato GJ, Gordeuk VR. Iron deficiency decreases hemolysis in sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(1):51-3. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n1/aop0909.pdf>>. Acesso 02 Abr 2017.
36. Siimes MA, Addiego JE Jr, Dalmann PR. Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. *Blood*. 1974;43(4):581-90. Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/43/4/581.full.pdf>>. Acesso 02 Abr 2017.
37. Mataratzis PSR, Accioly E, Padilha PC. Deficiências de micronutrientes em crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(3):247-56. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n3/aop78010.pdf>>. Acesso 3 Abr 2017.
38. Stettler N, Zemel BS, Kawcak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Iron status in children with sickle cell disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2001;25(1):36-8.