

2 ANEMIA FERROPRIVA

Maria Julia Cavaler De Maman

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema02>

DEFINIÇÃO

É uma anemia que resulta de longo período de balanço negativo entre a quantidade de ferro biologicamente disponível e a necessidade orgânica desse oligoelemento (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1975). É importante lembrar que é um sintoma, por isso sua causa deve ser investigada (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

EPIDEMIOLOGIA

É a causa mais comum de anemia no Brasil (BAIOCCHI; PENNA, 2014) e a principal forma de carência nutricional, com maior prevalência nos países em desenvolvimento, sendo as populações mais afetadas mulheres em idade fértil e crianças. A idade de maior risco de desenvolver essa condição é entre seis e 24 meses, com risco duas vezes maior que entre 25 e 60 meses (OSÓRIO; LIRA; BATISTA-FILHO; ASHWORTH, 2001).

A prevalência de anemia ferropriva no Brasil é de 53%, sendo as regiões Norte e Centro-Oeste as que possuem maior número de pessoas com a doença (JORDÃO; BERNARDI; BARROS FILHO, 2009). Em nível mundial, até 10% da população ou mais de 500 milhões de pessoas vivem com a doença (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

FISIOPATOLOGIA

O ferro é um componente essencial da hemoglobina nas hemácias e da mioglobina nos músculos necessário para mecanismos celulares, como processos enzimáticos, síntese de DNA e geração de energia mitocondrial (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

Há duas formas de ferro provenientes da dieta: ferro heme (alimentos de origem animal, como carne vermelha, frango, frutos do mar e miúdos) e ferro não heme (alimentos de origem vegetal, como chá preto, cacau, cereais e frutas secas). O ferro heme é absorvido diretamente pela mucosa intestinal e não sofre nenhuma influência de outros alimentos, havendo uma absorção de 30%, enquanto na forma não heme o que é absorvido é o íon ferroso (Fe^{+2}), ou seja, uma taxa mais baixa de 10% (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016). Além disso, o ferro não heme é dissolvido em parte pelo pH ácido do estômago (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009) e sua absorção pode ser prejudicada por vários alimentos, como tanatos, fosfatos e fitatos (presentes em grãos integrais e sementes), além de alimentos ricos em cálcio.

Em um indivíduo adulto há de 3 a 5 gramas de ferro (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016). O ferro presente no organismo se distribui de acordo com a necessidade, sendo que uma parte, a maior, está incorporada à hemoglobina nos eritrócitos (2,1 gramas); outra, à mioglobina nos músculos (300 mg); e o restante se encontra nos depósitos de ferro do fígado (1 grama) e no interior dos macrófagos da medula e do baço (0,6 grama). Apenas de 3 a 7 mg circulam no plasma ligados à transferrina, com renovação a cada 3 a 4 horas. O ferro livre é muito tóxico porque tem capacidade de catalisar e formar radicais livres que causam dano celular. Sendo assim, a transferrina é a principal proteína associada ao ferro plasmático circulante, e a ferritina é a principal proteína associada ao ferro armazenado no interior das células (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

É necessária a ingestão alimentar de apenas 1 a 2 mg de ferro para manter a homeostase do ferro (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009), uma vez que o metabólito não é eliminado do organismo (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009; LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016), exceto em casos de descamação de pele e de mucosas e sangramento menstrual. Por isso, há o ciclo de reciclagem do ferro (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016). A dose diária necessária para a produção de hemácias e o metabolismo celular é de 20 a 25 mg (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016). A dieta ocidental contém cerca de 20 mg, e a absorção no duodeno é suficiente para obter a quantidade necessária, não havendo necessidade de suplementação em indivíduos sem deficiência. E por não existir um mecanismo de regulação da excreção do ferro, a ingesta excessiva pode levar a uma sobrecarga deletéria com concomitante lesão de órgãos (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

Ao entrar no organismo pela célula absorptiva intestinal, o ferro pode ou ficar armazenado ligado à ferritina ou circular pelo plasma ligado à transferrina, formando o complexo transferrina-ferro. Esse complexo é captado via receptor de transferrina pelos precursores eritroides, garantindo a captação preferencial do ferro, e explica por qual motivo a eritropoese prossegue normalmente até que ocorra uma deficiência crítica de ferro ligado à transferrina – o que reflete uma depleção do ferro total do organismo (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

A hepcidina é um peptídeo secretado principalmente pelos hepatócitos e possui função importante no controle da disponibilidade do ferro aos tecidos, por se ligar à ferroportina, a qual é a única proteína conhecida que exporta o ferro. Altas concentrações de ferro no fígado e no plasma, inflamação e atividade física são fatores que aumentam a expressão de hepcidina e, conseqüentemente, diminuem as concentrações plasmáticas de ferro. O contrário acontece em situações de deficiência de ferro, eritro-

poiese e hipóxia, as quais diminuem a expressão do peptídeo e aumentam a concentração plasmática de ferro (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

O quadro 1 abaixo demonstra valores de diversas variáveis, que se diferem desde indivíduos normais até deficiência severa de ferro. Os valores em negrito são os que demonstram maior propensão a definir os vários estágios da deficiência de ferro. Assim, a presença ou a ausência de estoques de ferro (ferro reticuloendotelial medular) em um paciente não anêmico serve para distinguir, respectivamente, indivíduos normais e indivíduos com deficiência de ferro sem anemia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

Quadro 1 – Parâmetros laboratoriais da normalidade à deficiência severa de ferro

	Normal	Deficiência de ferro sem anemia	Deficiência de ferro com anemia leve	Deficiência severa de ferro com anemia grave
Ferro reticuloendotelial na medula	2+3+	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Ferro sérico (mcg/dL)	60-150	60-150	< 60	< 40
Capacidade total de ligação de ferro-transferrina, TIBC (mcg/dL)	300-600	300-390	350-400	> 410
Saturação de transferrina – Fe/TIBC (%)	20-50	30	< 15	< 10
Hemoglobina (g/dL)	Normal	Normal	9-12	6-7
Morfologia das células vermelhas	Normal	Normal	Normal ou leve hipocromia	Hipocromia e microcitose
Ferritina sérica (ng/mL ou mcg/L)	40-200	<40	<20	<10
Protoporfirina eritrocitária (ng/mL)	30-70	30-70	>100	100-200

Fonte: Adaptado de World Health Organization (2001).

CAUSAS DE DEFICIÊNCIA DE FERRO

As causas de deficiência de ferro e consequente anemia são diversas e podem ser divididas de acordo com sua origem: perda sanguínea, ingestão insuficiente, absorção inadequada e demanda aumentada.

> Sangramentos crônicos

Neoplasias (BAIOCCHI; PENNA, 2014), menorragia (responsável pela perda de 1 mg ao dia), hemorragia por trauma, hematêmese ou melena, hemoptise, hematúria, sangramento gastrointestinal oculto (gastrite, neoplasia, hemólise, telangiectasia, parasitas) (ANNIBALE; CAPURSO; CHISTOLINI *et al.*, 2001), hemodiálise (perda de até 2 g ao ano pela excessiva coleta de sangue para exames laboratoriais e pela perda de sangue no momento da terapia) (ESCHBACH; COOK; SCRIBNER; FINCH, 1977).

> Ingesta alimentar inadequada

Não é uma causa comum em países desenvolvidos, uma vez que uma refeição ocidental média contém a quantidade necessária de reposição de ferro e os mecanismos normais de absorção intestinal são altamente eficientes (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

> Causas disabsortivas

Como o ferro é absorvido no trato gastrointestinal superior, principalmente no duodeno, condições que afetam as células da mucosa, responsáveis por essa absorção, são as principais causadoras da deficiência de ferro, sendo consideradas as mais importantes a doença celíaca (BAIOCCHI; PENNA, 2014; OSÓRIO; LIRA; BATISTA-

FILHO; ASHWORTH, 2001), a gastrectomia (BAIOCCHI; PENNA, 2014; CAMASCHELLA, 2015), a gastrite atrófica e a infecção por *Helicobacter pylori* (CAMASCHELLA, 2015).

> Aumento da demanda

A perda de ferro durante a gestação, o parto e a lactação foi estimada em aproximadamente 1 g para cada um desses eventos (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

Outro fator importante é a doação de sangue, porém estudos recentes mostraram que doadores geralmente possuem uma reserva de ferro no organismo menor que a da população em geral, mas isso raramente se manifesta como anemia ferropriva (MAST; BIALKOWSKI; BRYANT *et al.*, 2016).

QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas da anemia ferropriva dependem da gravidade e da idade, das comorbidades, da cronicidade e da velocidade de instalação da condição. Em alguns casos, a anemia é assintomática e diagnosticada apenas com exames laboratoriais de rotina (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

A sintomatologia pode ser decorrente da anemia, sendo parecida com as outras anemias ou decorrente da deficiência de ferro. Os sintomas relacionados com a anemia são palidez cutânea, conjuntiva e de leito ungueal, fadiga, dispneia progressiva, cefaleia, vertigem, síncope, taquicardia, palpitação e sopro sistólico. Em casos graves, pode haver dispneia em repouso, angina *pectoris* e instabilidade hemodinâmica. A deficiência de ferro afeta principalmente células epiteliais, causando ressecamento e aspereza da pele, cabelos ressecados e da-

nificados, alopecia difusa e moderada e coiloníquia (unhas em forma de colher). A perda da papila lingual ocorre em deficiências leves e moderadas e a glossite atrófica em casos mais graves (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

A anemia ferropriva também está associada à síndrome das pernas inquietas (ALLEN; AUERBACH; BAHRAIN; AUERBACH; EARLEY, 2013) e a outras manifestações neurológicas, como irritabilidade, sonolência, dificuldade de concentração e alterações comportamentais (BAIOCCHI; PENNA, 2014). Outra manifestação comum é a perversão alimentar, também chamada pica, na qual o paciente sente desejo ou compulsão de ingerir alimentos com baixo ou nenhum valor nutricional (ALLEN; AUERBACH; BAHRAIN; AUERBACH; EARLEY, 2013), como argila ou sujeira (geofagia), papel, amido de lavanderia ou de arroz (amilofagia) ou gelo (pagofagia). Outras substâncias relatadas são giz, cinzas, carvão, talco e lascas de tinta (JOHNSON, 1990).

Em pacientes com perda sanguínea crônica, os sintomas geralmente não são muito consideráveis, uma vez que existem mecanismos compensatórios que fazem com que o corpo se adapte à deficiência gradativamente, surgindo os sintomas apenas quando houver deficiência grave ou aguda (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de anemia é definido quando os níveis de hemoglobina estão reduzidos no sangue, conforme sexo, idade, gestação, altitude e tabagismo. A definição segue conforme o quadro 2, abaixo (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

Quadro 2 – Classificação de anemia de acordo com valores de hemoglobina encontrados no hemograma

	Normal	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia severa
5 a 4 anos	≥ 11	10-10,9	7-9,9	< 7
5 a 11 anos	≥ 11,5	11-11,4	8-10,9	< 8
12 a 14 anos	≥ 12	11-11,9	8-10,9	< 8
Mulheres ≥ 15 anos	≥ 12	11-11,9	8-10,9	< 80
Gestantes ≥ 15 anos	≥ 11	10-10,9	7-9,9	< 7
Homens ≥ 15 anos	≥ 13	11-12,9	8-10,9	< 80

Fonte: Adaptado de Lopez, Cacoub, Macdougall e Peyrin-Biroulet (2016, p. 910).

No início, a anemia é normocítica e normocrômica, com VCM e HCM em níveis normais. Em deficiências de longa data, esses valores podem reduzir, tornando a anemia microcítica (VCM < 80 fL) e hipocrômica (VCM < 30 pg) (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

Para o diagnóstico de deficiência de ferro, deve-se solicitar o perfil do ferro (SIMPSON; MULL; LONGLEY; EAST, 2000). O teste mais sensível e específico para a sua identificação é a ferritina, que deve estar abaixo de 30 mcg/L (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016; SIMPSON; MULL; LONGLEY; EAST, 2000), porém possui limitação diagnóstica em casos de distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, doença maligna e doença hepática, em que os níveis são altos, independentemente do *status* de ferro, podendo ser 50 mcg/L, mas, mesmo assim, haver a deficiência (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

Com uma saturação de transferrina menor que 16%, há oferta de ferro insuficiente para suportar a eritropoiese normal (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016; SIMPSON; MULL; LONGLEY; EAST, 2000). Com o ferro sérico diminuído e a capacidade total de ligação do ferro aumentada, há redução da saturação de transferrina (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

De forma geral, há:

- Anemia;
- Anisocitose (RDW elevado);
- Normo ou hipocromia (HCM normal ou reduzido);
- Normo ou microcitose (VCM normal ou reduzido);
- Ferritina reduzida ($< 10 \mu\text{g/L}$);
- Índice de saturação de transferrina reduzido ($< 15\%$);
- Ferro sérico reduzido;
- TIBC elevado;
- Reticulócitos normais ou reduzidos;
- Presença de ovalócitos ou “hemácias em alvo”; e
- Trombocitose (achado relativamente comum em casos de sangramentos crônicos) (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

O padrão-ouro para diagnóstico desse tipo de anemia é o aspirado de medula óssea, porém é um teste invasivo, caro e desconfortável para o paciente, por isso fica reservado para casos muito específicos, quando outras técnicas não são capazes de diagnosticar a condição (LOPEZ; CACOUB; MACDOUGALL; PEYRIN-BIROULET, 2016).

TRATAMENTO

É válido ressaltar que a anemia ferropriva é um sintoma, por isso devem ser investigadas incessantemente as causas da deficiência de ferro, principalmente em pacientes idosos, mulheres na pós-menopausa, homens acima de 50 anos e em falha terapêutica. Para adultos jovens em que a causa não foi identificada, deve-se investigar malig-

nidade gastrointestinal oculta por meio de endoscopia digestiva alta e colonoscopia (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

Independentemente de haver sintomas, todos os pacientes com deficiência de ferro, apresentando anemia ou não, devem ser tratados (CAMASCHELLA, 2015). A menos que a causa base da deficiência seja tratada e os estoques de ferro sejam repostos, se não houver tratamento para a depleção de ferro, haverá isquemia de órgãos e progressão da doença.

> Reposição oral de ferro

- **Vantagens:** eficaz para a maioria dos pacientes, baixo risco de eventos adversos graves, baixos custos iniciais (AUERBACH; DELOUGHERY, 2016).
- **Desvantagens:** efeitos colaterais gastrointestinais comuns, inadequados para perda de sangue grave ou contínua, administração por longos períodos (AUERBACH; DELOUGHERY, 2016).

A dose para a reposição oral de ferro depende da idade do paciente, do *deficit* estimado de ferro, da rapidez com que precisa de correção e dos efeitos colaterais. A dose diária recomendada é de 150 a 200 mg de ferro elementar, dividida em duas a quatro doses tomadas ao dia. Um comprimido de 325 mg de sulfato ferroso contém 65 mg de ferro elementar por comprimido; três comprimidos fornecerão 195 mg de ferro elementar, que é o recomendado (TOLKIEN; STECHER; MANDER *et al.*, 2015). Fórmula: ferro elementar = sulfato ferroso / 5 (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

Estudos recentes demonstraram que a dosagem em dias alternados pode resultar em melhor absorção do ferro que a dose diária (TOLKIEN; STECHER; MANDER *et al.*, 2015; SCHRIER, 2015). Assim,

pode-se receitar a dosagem nas segundas, quartas e sextas-feiras, por exemplo, caso o paciente consiga seguir corretamente o cronograma.

O sulfato ferroso deve ser administrado uma a duas horas antes das refeições, preferencialmente com uso associado à vitamina C ou a alimentos ácidos. Em casos de efeitos colaterais como pirose, diarreia, constipação, náuseas e vômitos, a administração pode ser feita junto com as refeições, porém é uma exceção (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

A resposta terapêutica é baseada no pico reticulocitário, de sete a 10 dias após o início do tratamento (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

> Indicações de ferro parenteral

- **Vantagens:** eficaz para a maioria dos pacientes, correção rápida da anemia e resolução dos sintomas, capacidade de administração de doses altas em uma única infusão, sem efeitos colaterais gastrointestinais (AUERBACH; DELOUGHERY, 2016).

- **Desvantagens:** infusão intravenosa monitorada, risco de reação alérgica, altos custos iniciais (AUERBACH; DELOUGHERY, 2016).

- **Indicações:** má absorção do ferro oral por doença celíaca, gastrectomia e síndromes disabsortivas, intolerância ao ferro oral, paciente não colaborativo, IRC em diálise (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

» Sacarato de hidróxido férrico (Noripurum IV): a posologia deverá ser calculada individualmente, conforme a necessidade de cada paciente, segundo a fórmula:

$$N = (\text{kg} \times \text{DHb} \times 0,66) / 20$$

» N = total de mL do medicamento a ser aplicado; Kg = peso do paciente em quilos; DHb = deficiência de hemoglobina (100% - % atual de Hb), considerando-se que o valor ideal de Hb é de 15 g/100 mL.

- Carboximaltose férrica (Ferrinjet): a dose cumulativa para a reposição de ferro é determinada com base no peso corporal e no nível de hemoglobina do doente. Ela não deve ser excedida.
- Hb < 10 mg/dL: 35 a < 70 kg – 1.500 mg; > 70 kg – 2.000 mg
- Hb > 10 mg/dL: 35 a < 70 kg – 1.000 mg; > 70 kg – 1.500 mg

Falha terapêutica: falha do incremento na hemoglobina a despeito da reposição adequada de ferro. Considerar: deficiências concomitantes (folato ou vitamina B12), sangramentos ocultos, doenças inflamatórias crônicas, outras doenças crônicas (infecções, neoplasias, insuficiência hepática ou renal), talassemias (BAIOCCHI; PENNA, 2014).

> Instabilidade Hemodinâmica

Em pacientes graves (Hb < 7 g/dL), em que há risco de vida pela anemia, o tratamento é a transfusão de hemácias devido ao fato de a reposição de ferro ser uma terapia de médio e longo prazo. Desde que não haja sangramento contínuo, o padrão de administração a um adulto para cada unidade de concentrado de hemácias são 300 mL de volume total e 200 mg de ferro na forma de hemoglobina, sendo a resposta esperada o aumento na hemoglobina de 1 g/dL e no hematócrito de três pontos percentuais.

Quando o paciente recuperar a estabilidade hemodinâmica, deve-se avaliar a necessidade de suplementação de ferro e investigar a causa base do sangramento.

REFERÊNCIAS

ALLEN, R. P.; AUERBACH, S.; BAHRAIN, H.; AUERBACH, M.; EARLEY, C. J. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. **American Journal of Hematology**, v. 88, n. 4,

p. 261-264, apr. 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.23397>>. Acesso em: 16 set. 2019.

ANNIBALE, B.; CAPURSO, G.; CHISTOLINI, A. *et al.* Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. **Am. J. Med.**, v. 111, p. 439, 2001.

AUERBACH, M.; DELOUGHERY, T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**, v. 1, p. 57-66, dec. 2016.

AUERBACH, M.; SCHRIER, S. Treatment of iron deficiency is getting trendy. **Lancet Haematol.**, v. 4, n. 11, p. e500-e501, nov. 2017.

BAIOCCHI, O. C. C. G.; PENNA, A. M. D. **Guia de Bolso de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2014.

CAMASCHELLA, C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**, p. 8-13, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637694>>. Acesso em: 15 set. 2019.

CAMASCHELLA, C. Iron-deficiency anemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 372, n. 19, p. 1832-1843, 2015.

COOK, J. D.; SKIKNE, B. S. Iron deficiency: definition and diagnosis. **J. Intern. Med.**, v. 226, n. 5, p. 349-355, nov. 1989.

ESCHBACH, J. W.; COOK, J. D.; SCRIBNER, B. H.; FINCH, C. A. Iron balance in hemodialysis patients. **Ann. Intern. Med.**, 87, n. 6, p. 710-713, dec. 1977.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil: Medicina**. Vol. II. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

JOHNSON, B. E. Pica. *In*: WALKER, H. K.; HALL, W. D.; HURST, J.W. (Eds). **Clinical Methods: The History, Physical and Laboratory Examinations**. 3. ed. Boston: Butterworths, 1990.

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**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 90-98, mar. 2009.

LOPEZ, A.; CACOUB, P.; MACDOUGALL, I. C.; PEYRIN-BIROULET, L. Iron deficiency anaemia. **Lancet**, v. 387, n. 10021, p. 907-916, feb. 2016. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673615608650?token=380C9318BFB61648BA9F5C7F5D139B3B99861C72DF91DA8E562BA6FF25523B0865619A083F8D8CD8C0440BBF3535045A>>. Acesso em: 15 set. 2019.

MAST, A. E.; BIALKOWSKI, W.; BRYANT, B. J. *et al.* A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors. **Transfusion**, v. 56, p. 1588, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. **Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carência de hierro**: Informe ADI/OIEA/OMS. Série de Informes Técnicos, 580. Genebra: OMS, 1975.

OSÓRIO, M. M.; LIRA, P. I.; BATISTA-FILHO, M.; ASHWORTH, A. Prevalence of anemia in children 6-59 months old in the state of Pernambuco, Brazil. **Rev. Panam. Salud Publica**, v. 10, p. 101-107, 2001.

SCHRIER, S. L. So you know how to treat iron deficiency anemia. **Blood.**, v. 126, n. 17, p. 1971, oct. 2015.

SIMPSON, E.; MULL, J. D.; LONGLEY, E.; EAST, J. Pica during pregnancy in low-income women born in Mexico. **West J. Med.**, v. 173, n. 1, p. 20-24, 2000.

TOLKIEN, Z.; STECHER, L.; MANDER, A. P. *et al.* Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 10, n. 2, p. e0117383, feb. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Iron deficiency anemia:** assessment, prevention and control. A guide for programme managers. WHO/NDH/01.3. Geneve: WHO/NHD, 2001.