



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Nutrição

Juliana Omena Braga de Mendonça

Alterações no Metabolismo de Ferro em Pessoas com Doença Falciforme

Rio de Janeiro

2016

Juliana Omena Braga de Mendonça

Alterações no Metabolismo de Ferro em Pessoas com Doença Falciforme



Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do título de Mestre ao Programa de Pós-graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Marta Citelli dos Reis

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a. Josely Correa Koury

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CEH/A

M539 Mendonça, Juliana Omena Braga de.
Alterações no Metabolismo de Ferro em Pessoas com Doença Falciforme /
Juliana Omena Braga de Mendonça. – 2016.
82 f.

Orientadora: Marta Citelli dos Reis
Coorientadora: Josely Correa Koury
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Instituto de Nutrição.

1. Nutrição – Teses. 2. Doença falciforme – Teses. 3. Hecpidina – Teses. I.
Reis, Marta Citelli dos. II. Koury, Josely Correa. III. Universidade do Estado do
Rio de Janeiro. Instituto de Nutrição. IV. Título.

es

CDU 612.3

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Juliana Omena Braga de Mendonça

Alterações no Metabolismo de Ferro em Pessoas com Doença Falciforme

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Alimentação, Nutrição e Saúde.

Aprovado em 22 de julho de 2016.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Marta Citelli dos Reis (Orientadora)
Instituto de Nutrição - UERJ

Prof^a. Dr^a. Maria Stella Figueiredo
Faculdade de Medicina - UNIFESP

Prof^a. Dr^a. Flávia Fioruci Bezerra
Instituto de Nutrição – UERJ

Rio de Janeiro

2016

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, pelo incentivo e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo amparo nos momentos difíceis e por ter iluminado meus caminhos nesta trajetória.

Aos meus amados pais, por todo o carinho, conselhos e, principalmente, pela paciência em todos os momentos.

Aos meus familiares, pelas orações, apoio e incentivo.

Às minhas queridas orientadora e coorientadora, Prof.^a Dr.^a. Marta Citelli dos Reis e Prof.^a Dr.^a. Josely Correa Koury, respectivamente, pela oportunidade, confiança, incentivo, carinho e dedicação. Obrigada por estarem presentes sempre que precisei!

Ao Centro de Referência de Nutrição à Pessoa com Doença Falciforme (NUTRIFAL) e à Prof.^a Dr.^a Cláudia Cople, pela oportunidade concedida e pela confiança.

Aos alunos de Iniciação Científica e bolsistas de extensão do NUTRIFAL, pelo empenho e dedicação nas tarefas realizadas e por toda a ajuda durante este processo.

Ao Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e ao Instituto de Hematologia de Arthur Siqueira Cavalcanti (Hemorio) por permitirem a realização da pesquisa nas referidas instituições.

Ao Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) da Universidade Federal do Rio de Janeiro, em especial ao Prof. Dr. Marcos Fleury e à Patrícia Siqueira, pela realização dos exames laboratoriais.

Ao Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Celular do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes (IBRAG), bem como ao Laboratório Interdisciplinar de Avaliação Nutricional (LIAN) e ao Laboratório de Fisiopatologia e Bioquímica da Nutrição, pela utilização de seus espaços.

Aos técnicos Viviane, Érica, Luísa, Johnatan, Kenny, Lívia, Beto e Jomar, por toda a ajuda em diversos momentos desta caminhada.

Aos funcionários da secretaria do setor de Hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, pela colaboração sempre que foi preciso.

Aos professores que compuseram as bancas de qualificação e defesa, Prof.^a Dr.^a. Andrea Ribeiro Soares, Prof. Dr. João Alfredo de Moraes Gomes Silva, Prof.^a Dr.^a. Maria Stella Figueiredo e Prof.^a Dr.^a. Flávia Fioruci Bezerra, pelas valiosas contribuições para a construção desta dissertação.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde da UERJ.

Às queridas amigas e companheiras de NUTRIFAL Isabel Nascimento, Emília Delesderrier e Larissa Calixto-Lima pela cumplicidade e por todo o apoio durante esta caminhada.

Às também queridas Patrícia Marques, Júlia Almeida, Andressa de Leu e Mariana Manzano pelas boas risadas e momentos de descontração.

Ao Ministério da Saúde, pelo financiamento deste projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de mestrado concedida.

A todos os participantes que concordaram em participar deste estudo, pela confiança e disponibilidade. Sem vocês este trabalho não seria possível, muito obrigada!

Nós continuamos seguindo em frente, abrindo novas portas e fazendo coisas novas, porque somos curiosos...e a curiosidade continua nos conduzindo por novos caminhos. Siga em frente.

Walter Elias Disney

RESUMO

MENDONÇA, Juliana Omena Braga de. *Alterações no Metabolismo de Ferro em Pessoas com Doença Falciforme*. 2016. 82 f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Introdução: A doença falciforme (DF) é uma hemoglobinopatia caracterizada por inflamação e hemólise crônicas. A intensa eritropoiese e anemia inerentes à doença são fatores que potencialmente ocasionariam a redução da produção de hepcidina – hormônio responsável pela homeostase de ferro – acarretando o aumento da absorção intestinal deste micronutriente. Em contrapartida, o quadro inflamatório característico, bem como a sobrecarga de ferro observada em alguns pacientes, seriam capazes de induzir a transcrição deste hormônio, reduzindo a absorção de ferro. A lacuna no conhecimento a respeito do comportamento da hepcidina gera dificuldades para a elaboração de um protocolo nutricional específico para estas pessoas. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar o comportamento da hepcidina sérica em indivíduos com doença falciforme. **Métodos:** Estudo transversal realizado com 115 adultos, divididos nos grupos com DF e presença de sobrecarga de ferro (n=13; 41,0 ± 11,6 anos); com DF sem sobrecarga (n=59; 30,9 ± 10,7 anos); e indivíduos sem a doença (n=43; 29,4 ± 8,9 anos). Amostras de sangue foram coletadas para a avaliação dos seguintes parâmetros: hematócrito, hemoglobina, hemoglobinas S e fetal, hepcidina sérica, ferritina, ferro sérico, capacidade total de ligação de ferro (CTLF) e lactato desidrogenase (LDH). **Resultados:** A concentração de hepcidina sérica apresentou-se significativamente maior nos participantes com doença falciforme e sobrecarga de ferro em relação ao grupo com DF sem sobrecarga (12,0 ng/mL *versus* 4,2 ng/mL, respectivamente) e também ao grupo sem a referida doença (12,0 ng/mL *versus* 7,2 ng/mL, respectivamente). Em contrapartida, o grupo com DF sem sobrecarga de ferro apresentou menores concentrações de hepcidina sérica se comparado aos outros grupos estudados. Exceto no grupo com DF e sobrecarga de ferro, a ferritina correlacionou-se fortemente com a hepcidina, apresentando-se também como a principal variável capaz de influenciar na variabilidade deste hormônio nos demais grupos; hemoglobina S, LDH, sexo feminino e idade também apareceram como variáveis capazes de influenciar na variabilidade da concentração de hepcidina, porém com menor intensidade. **Conclusão:** A hepcidina sérica apresentou-se elevada nos indivíduos com doença falciforme e sobrecarga de ferro, sugerindo que o aumento da concentração deste hormônio poderia diminuir a absorção deste micronutriente, não havendo, então, a necessidade de restrição de alimentos ricos em ferro neste grupo.

Palavras-chave: Doença falciforme. Hepcidina. Sobrecarga de ferro.

ABSTRACT

MENDONÇA, Juliana Omena Braga de. *Iron Metabolism Disorders in People with Sickle Cell Disease*. 2016. 82 f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Introduction: Sickle cell disease (SCD) is a type of hemoglobinopathy characterized by inflammation and chronic hemolysis. Intense erythropoiesis and inherent anemia may suggest that hepcidin reduction, which is the key regulator of iron metabolism, may result in increased iron absorption. In contrast, inflammatory condition and the iron overload due to chronic blood transfusions experienced by sickle cell patients would be able to induce the transcription of this hormone, leading to reduced absorption of this micronutrient. The lack of knowledge about hepcidin behavior on SCD impairs the development of a specific nutritional protocol for these people. The aim of this study was to evaluate the hepcidin behavior in people with SCD. **Methods:** Cross-sectional study with 115 adults divided into groups with SCD and iron overload (n=13; 41.0±11.6 years); SCD without iron burden (n=59; 30.9±10.7); and adults without SCD (n=43; 29.4±8.9). Blood samples were collected for evaluation of the following parameters: hematocrit, hemoglobin, hemoglobin S and fetal, serum hepcidin, ferritin, serum iron, total iron-binding capacity (TIBC) and lactate dehydrogenase (LDH). **Results:** Hepcidin was significantly higher in subjects with SCD with iron overload than SCD without iron burden group (12.0 ng/mL *versus* 4.2 ng/mL, respectively) and adults without SCD (12.0 ng/mL *versus* 7.2 ng/mL, respectively). In contrast, patients with SCD without iron burden has presented lower hepcidin concentration than other groups. Except in the SCD with iron overload group, ferritin was strong and positively correlated with serum hepcidin, appearing also as the main variable able to influence the variation of hepcidin levels; hemoglobin S, LDH, female gender and age also appear as variables able to influence the variability of this hormone, but with less intensity. **Conclusion:** Serum hepcidin is increased in individuals with SCD and iron overload, suggesting that high hepcidin concentration could decrease the iron absorption and, therefore, it would not be necessary to restrict iron rich foods from the diets of SCD individuals.

Keywords: Sickle cell disease. Hepcidin. Iron overload.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Regulação celular do ferro mediada pela hepcidina.....	27
Figura 2 -	Fluxograma do protocolo de estudo	36
Quadro 1 -	Valores de referência do Índice de Massa Corporal (IMC) propostos pela Organização Mundial de Saúde.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos grupos participantes do estudo	41
Tabela 2 - Características específicas dos participantes com doença falciforme	43
Tabela 3 - Características laboratoriais dos participantes do estudo	44
Tabela 4 - Correlação entre a hepcidina sérica (ng/mL) e variáveis contínuas por grupo.....	46
Tabela 5 - Comparação entre valores de hepcidina sérica (ng/mL) e variáveis categóricas por grupo.....	47
Tabela 6 - Regressão Linear Múltipla para hepcidina sérica nos grupos estudados.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	análise de variância (<i>analysis of variance</i>)
AVC	acidente vascular cerebral
Ca ²⁺	cálcio
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
Cl ⁻	cloro
CTLF	capacidade total de ligação de ferro à transferrina
Dcytb	redutase citocromo b duodenal
DF	doença falciforme
DMT-1	transportador de metal divalente 1
DNA	ácido desoxirribonucleico
DRI	Ingestão Diária de Referência (<i>Dietary Reference Intake</i>)
EDTA	ácido etilenodiaminotetraacético
EROs	espécies reativas de oxigênio
Fe ²⁺	ferro no estado ferroso
Fe ³⁺	ferro no estado férrico
FPN	ferroportina
HAMP	peptídeo antimicrobiano da hepcidina (<i>hepcidin antimicrobial peptide</i>)
Hb A	hemoglobina normal do adulto
Hb AS	traço falciforme
Hb F	hemoglobina fetal
Hb S	hemoglobina S
Hb SS	hemoglobinopatia SS (anemia falciforme)
HCP-1	proteína carreadora de heme 1

HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência (<i>High performance liquid chromatography</i>)
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IL-6	interleucina-6
IMC	índice de massa corporal
IRP	proteína reguladora de ferro (<i>iron regulatory protein</i>)
K ⁺	potássio
LACFAR	Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia
LDH	lactato desidrogenase
LEAP-1	peptídeo antimicrobiano expresso no fígado (<i>liver-expressed antimicrobial peptide</i>)
LIAN	Laboratório Interdisciplinar de Avaliação Nutricional
LIC	concentração hepática de ferro (<i>liver iron concentration</i>)
NO	óxido nítrico (<i>nitric oxide</i>)
NTBI	ferro não ligado à transferrina (<i>non-transferrin bound iron</i>)
NUTRIFAL	Centro de Referência de Nutrição à Pessoa com Doença Falciforme
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
RDA	Ingestão Dietética Recomendada (<i>Recommended Dietary Allowance</i>)
STOP	Estudo de Prevenção de AVC na Anemia Falciforme (<i>Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia</i>)
sTfR	receptor solúvel de transferrina (<i>soluble transferrin receptor</i>)
Tf	transferrina
TfR	receptor específico de transferrina (<i>transferrin receptor</i>)
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	15
1	REVISÃO DA LITERATURA	17
1.1	Doença falciforme	17
1.1.1	<u>Fisiopatologia da doença</u>	18
1.1.2	<u>Quadro clínico</u>	19
1.1.3	<u>Tratamento</u>	20
1.1.3.1	Toxicidade do ferro e o tratamento da sobrecarga de ferro na doença falciforme...	22
1.2	Metabolismo do ferro	22
1.2.1	<u>Absorção</u>	23
1.2.2	<u>Transporte de ferro e sua captação pelas células</u>	24
1.2.3	<u>Homeostase do ferro</u>	25
1.2.3.1	Hepcidina na doença falciforme	28
1.2.4	<u>Parâmetros de mensuração do ferro</u>	29
1.3	Restrição de ferro dietético na doença falciforme	30
2	JUSTIFICATIVA	32
3	OBJETIVOS	33
3.1	Objetivo Geral	33
3.2	Objetivos Específicos	33
4	METODOLOGIA	34
4.1	Desenho de estudo	34
4.2	Aspectos éticos	34
4.3	População do estudo	34
4.4	Métodos	35
4.4.1	<u>Etapas do Estudo</u>	35
4.4.2	<u>Análises Laboratoriais</u>	37
4.4.3	<u>Parâmetros Antropométricos</u>	38
4.4.4	<u>Ficha Clínica da Pesquisa</u>	39
4.4.5	<u>Avaliação da adequação da ingestão dietética de ferro</u>	39
4.4.6	<u>Financiamento</u>	39
4.5	Análise Estatística	40
5	RESULTADOS	41

5.1	Características gerais dos participantes do estudo	41
5.2	Características laboratoriais dos participantes do estudo	43
5.3	Relação entre a hepcidina sérica e variáveis estudadas	45
6	DISCUSSÃO	50
	CONCLUSÃO	56
	REFERÊNCIAS	57
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Participantes oriundos do Hospital Universitário Pedro Ernesto	64
	APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Participantes oriundos do Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio)	66
	APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Para os Participantes sem a Doença Falciforme	69
	APÊNDICE D – Ficha Clínica da Pesquisa de Participantes com a Doença Falciforme	71
	APÊNDICE E – Ficha Clínica da Pesquisa de Participantes sem a Doença Falciforme	74
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto	77
	ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio)	81

REFERÊNCIAS

- ADAMS, R. J.; BRAMBILLA, D. Discontinuing Prophylactic Transfusions Used to Prevent Stroke in Sickle Cell Disease. *The New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v. 353, n. 26, p. 2769-2778, 2005.
- ADAMS, R. J. et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *The New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v. 339, n. 1, p. 5-11, 1998.
- ANGELUCCI, E. et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica*, Pavia, v. 93, n. 5, p. 741-752, 2008.
- AULT, P.; JONES, K. Understanding Iron Overload: Screening, Monitoring, and Caring for Patients With Transfusion-Dependent Anemias. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, Pittsburgh, v. 13, n. 5, p. 511-517, 2009.
- BALLAS, S. K. et al. Definitions of phenotypic manifestations of sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, Hoboken, v. 85, n. 1, p. 6-13, 2010.
- BALLAS, S. K. Iron Overload Is a Determinant of Morbidity and Mortality in Adult Patients With Sickle Cell Disease. *Seminars in Hematology*, Filadélfia, v. 38, n. 1, Suppl. 1, p. 30-36, 2001.
- BALLAS, S. K. Sickle Cell Anaemia: Progress in Pathogenesis and Treatment. *Drugs*, Auckland, v. 62, n. 8, p. 1143-1172, 2002.
- BALLAS, S. K.; GUPTA, K.; ADAMS-GRAVES, P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood*, Washington, v. 120, n. 18, p. 3647-3656, 2012.
- BARSAGLINI, R. A.; PAZ, K. M.; LEMOS, P. L. Qualidade de vida e cuidado às pessoas com doença falciforme. *Interface – Comunicação, Saúde, Educação*, Botucatu, v. 19, n. 52, p. 195-199, 2015.
- BEKRI, S. et al. Increased Adipose Tissue Expression of Hepcidin in Severe Obesity Is Independent From Diabetes and NASH. *Gastroenterology*, Filadélfia, v. 131, n. 3, p. 788-796, 2006.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012a. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, DF, 12 de dezembro de 2012, p.59-62.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Doença falciforme: condutas básicas para o tratamento*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012b. 64 p.

- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes*. Brasília: ANVISA, 2002. 142 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *O que se deve saber sobre herança genética*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2014. 47 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme – PNAIPDF*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2005.
- BRITTENHAM, G. M. Iron-Chelating Therapy for Transfusional Iron Overload. *The New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v. 364, n. 2, p. 146-156, 2011.
- BROUSSE, V.; MAKANI, J.; REES, D. C. Management of sickle cell disease in the community. *British Medical Journal*, Londres, v. 348, g. 1765, p. 1-9, 2014.
- BUNN, H. F. et al. Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood*, Washington, v. 116, n. 5, p. 687-692, 2010.
- CHUNG, B. et al. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 Human Hepatoma Cells. *Journal of Nutrition*, Bethesda, v. 137, n. 11, p. 2366-2370, 2007.
- COATES, T. D. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, Nova Iorque, v. 72, [s.n.], p. 23-40, 2014.
- COOPER, N.; BUSSEL, J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, Hoboken, v. 133, n. 4, p. 364-374, 2006.
- DARBARI, D. S. et al. Circumstances of Death in Adult Sickle Cell Disease Patients. *American Journal of Hematology*, Hoboken, v.81,n., p.858-863, 2006.
- DE DOMENICO, I.; WARD, D. M.; KAPLAN, J. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders. *Journal of Molecular Cell Biology*, Oxford, v. 9, n. 1, p. 72-81, 2008.
- DIAZ, M. et al. The efficacy of a local ascorbic acid-rich food in improving iron absorption from Mexican diets: a field study using stable isotopes. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v. 78, n. 3, p. 436-440, 2003.
- DIGGS, L. M. Anatomic lesions in sickle cell disease. In: ABRAMSON, H.; BERTLES, J. F.; WETHERS, D. L. *Sickle cell disease: diagnosis, management, education, and research*. St. Louis: C. V. Mosby, 1973. p.189-229.
- EL BESHAWY, A. et al. Study of serum hepcidin in hereditary hemolytic anemias. *Hemoglobin*, Oxon, v.36, n.6, p.555-570, 2012.
- EZEH, C. et al. Heparin, haemoglobin and ferritin levels in sickle cell anaemia. *European Journal of Haematology*, Hoboken, v. 74, n. 1, p. 86-88, 2005.

- FERTRIN, K. Y. et al. Erythropoiesis-driven regulation of hepcidin in human red cell disorders is better reflected through concentrations of soluble transferrin receptor rather than growth differentiation factor 15. *American Journal of Hematology*, Hoboken, v. 89, n. 4, p. 385-390, 2014.
- FLANAGAN, J. M. et al. Microarray analysis of liver gene expression in iron overloaded patients with sickle cell anemia and beta-thalassemia. *American Journal of Hematology*, Hoboken, v. 84, n. 6, p. 328-334, 2009.
- GANZ, T.; NEMETH, E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta*, Amsterdã, v. 1823, n. 9, p. 1434-1443, 2012
- GANZ, T.; NEMETH, E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *American Journal of Physiology - Gastroenterology and Liver Physiology*, Bethesda, v. 290, n. 2, p. G199-203, 2006.
- GANZ, T. Molecular Control of Iron Transport. *Journal of the American Society of Nephrology*, Nova Iorque, v. 18, n. 2, p. 394-400, 2007.
- GREEN, R. A. et al. Body Iron Excretion in Man: A Collaborative Study. *The American Journal of Medicine*, Nova Iorque, v. 45, n. 3, p. 336- 353, 1968.
- HARMATZ, P. et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood*, Washington, v. 96, n. 1, p. 76-79, 2000.
- HENTZE, M. W.; MUCKENTHALER, M. U.; ANDREWS, N. C. Balancing acts: Molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*, Cambridge, v. 117, n. 3, p. 285-297, 2004.
- HENTZE, M. T. et al. Two to tango: Regulation of mammalian iron metabolism. *Cell*, Cambridge, v. 142, n. 1, p. 24-38, 2010.
- HERRICK, J. B. Peculiar Elongated and Sickle-Shaped Red Blood Corpuscles in a Case of Severe Anemia. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v. 6, n. 5, 517-521, 1910.
- HOFFBRAND, A. V.; TAHER, A.; CAPPELLINI, M. D. How I treat transfusional iron overload? *Blood*, Washington, v. 120, n. 18, p. 3657-3669, 2012.
- HURRELL, R. F.; REDDY, M.; COOK, J. D. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *British Journal of Nutrition*, Cambridge, v. 81, n. 4, p. 289-295, 1999.
- IANNOU, G. N. et al. The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Gastroenterology*, Filadélfia, v. 126, n. 5, p. 1293-1301, 2004.
- INATI, A.; KHORIATY, E.; MUSALLAM, K. M. Iron in Sickle-Cell Disease: What Have We Learned Over the Years? *Pediatric Blood Cancer*, Hoboken, v.56, n.2, p. 182-190, 2011.

- INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). *Dietary Reference Intakes (DRI) for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington DC: National Academy Press; 2001.
- JOSEPHSON, C. D. et al. Transfusion in the Patient With Sickle Cell Disease: A Critical Review of the Literature and Transfusion Guidelines. *Transfusion Medicine Reviews*, Filadélfia, v. 21, n. 2, p. 118-133, 2007.
- KALCKMANN, S. et al. Racismo Institucional: um desafio para a equidade no SUS? *Saúde e Sociedade*, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 146-155, 2007.
- KARAFIN, M. S. et al. Erythropoietic drive is the strongest predictor of hepcidin level in adults with sickle cell disease. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, San Diego, v, 55, n. 4, p. 304-307, 2015.
- KATO, G. et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood*, Washington, v. 107, n. 6, p. 2279-2285, 2006.
- KEARNEY, S. L. et al. Urinary Hepcidin in Congenital Chronic Anemias. *Pediatric Blood & Cancer*, Hoboken, v. 48, n. 1, p. 57-63, 2007.
- KOHGO, Y. et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International Journal of Hematology*, Tóquio, v. 88, n. 1, p. 7-15, 2008.
- KRAUSE, A. et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters*, Hoboken, v.480, n.2-3, p.147-150, 2000.
- KROOT, J. J. et al. Regulation of serum hepcidina levels in sickle cell disease. *Haematologica*, Pavia, v. 94, n. 6, p. 885-887, 2009.
- KULAKSIZ, H. et al. The iron-regulatory peptide hormone hepcidina: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *Journal of Endocrinology*, Bristol, v. 184, n. 2, p. 361-370, 2005.
- LEW, V. L.; BOOKCHIN, R. M. Ion transport pathology in the mechanism of sickle cell dehydration. *Physiological Reviews*, Bethesda, v. 85, n. 1, p.179-200, 2005.
- MAZUMDAR, M. et al. Preventing Stroke Among Children With Sickle Cell Anemia: An Analysis of Strategies That Involve Transcranial Doppler Testing and Chronic Transfusion. *Pediatrics*, Elk Grove Village, v. 20, n. 4, p. e1107-1116, 2007.
- MC DERMID, J. M.; LÖNNERDAL, B. Iron. *Advances in Nutrition*, Bethesda, v. 3, n.4, p. 532-533, 2012.
- MELONI, A. et al. Cardiac iron overload in sickle-cell disease. *American Journal of Hematology*, Hoboken, v. 89, n. 7, p. 678-683, 2014.

- MENA, N. P. et al. Heparin inhibits apical iron uptake in intestinal cells. *American Journal of Physiology - Gastroenterology and Liver Physiology*, Bethesda, v. 294, n. 1, p. G192-198, 2008.
- MERLE, U. et al. The Iron Regulatory Peptide Heparin is Expressed in the Heart and Regulated by Hypoxia and Inflammation. *Endocrinology*, Washington, v. 148, n. 6, p. 2663-2668, 2007.
- MODELL, B.; DARLISON, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization*, [Genebra], v. 86, n. 6, p. 480-487, 2008.
- NAOUM, P. C. Célula Falciforme. In: _____. *Doença dos Eritrócitos*. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia, 2013, p. 162- 261.
- NAOUM, P. C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São José do Rio Preto, v. 22, n. 1, p. 05-22, 2000.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Heart, Lung, And Blood Institute. Division of Blood Diseases and Resources. *The Management of Sickle Cell Disease*. 4 ed. Bethesda, MD: NIH Publication n. 02-2117, 2002.
- NEMETH, E. et al. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*, Washington, v.101, n.7, p.2461-2463, 2003.
- NEMETH, E. et al. Heparin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science*, Nova Iorque, v.306, n.5704, p.2090-2093, 2004.
- NICOLAS, G. et al. The gene encoding the iron regulatory peptide heparin is regulated by anemia, hypoxia and inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, Ann Arbor, v. 110, n. 7, p. 1037-1044, 2002.
- ODIÈVRE, M. H. et al. Pathophysiological insights in sickle cell disease. *Indian Journal of Medical Research*, Mumbai, v. 134, n. 4, p. 532-537, 2011.
- OHENE-FREMPONG, K. et al. Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. *Blood*, Washington, v.91, n.1, p.288-294, 1998.
- OLIVIERI, N. F. Progression of Iron Overload in Sickle Cell Disease. *Seminars in Hematology*, Filadélfia, v. 31, n. 1, Suppl. 1, p.57-62, 2001.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). *WHO expert committee on Physical status: The use and interpretation of anthropometry*. Genebra: [s.n.], 1995.
- PARK, C. H. et al. Heparin: a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of Biological Chemistry*, Bethesda, v. 276, n.11, p.7806-7810, 2001.
- PEGELOW, C. H. et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *The Journal of Pediatrics*, Nova Iorque, v. 126, n. 6, p. 896-899, 1995.

- PIGEON, C. et al. A New Mouse Liver-specific Gene, Encoding a Protein Homologous to Human Antimicrobial Peptide Hepcidin, Is Overexpressed during Iron Overload. *Journal of Biological Chemistry*, Bethesda, v. 276, n. 11, p. 7811-7819, 2001.
- PLATT, O. S. et al. Mortality in Sickle Cell Disease: Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *The New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v. 330, n. 23, 1994.
- PORTER, J. B.; GARBOWSKI, M. The Pathophysiology of Transfusional Iron Overload. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, Filadélfia, v. 28, n. 4, p. 683-701, 2014.
- REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. *Lancet*, Nova Iorque, v. 376, n. 9757, p. 2018-2031, 2010.
- REMACHA, A. et al. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. *Blood Transfusion*, Milão, v. 11, n. 1, p. 128-139, 2013.
- RHEA, J. M.; MOLINARO, R. Pathology consultation on HbA1c methods and inferences. *American Journal of Clinical Pathology*, Cary, v. 141, n. 1, p. 5-16, 2014.
- SANI, M A. et al. The iron status of sickle cell anaemia patients in Illorin, North Central Nigeria. *Advances in Hematology*, [S.l.], v. 2015, p. 1-5, 2015.
- SHARP, P.; SRAI, S. K. Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World Journal of Gastroenterology*, Pleasanton, v. 13, n. 35, p. 4716-4724, 2007.
- SHAYEGHI, M. et al. Identification of an Intestinal Heme Transporter. *Cell*, Cambridge, v. 122, n. 5, p. 789-801, 2005.
- SKIKNE, B. S. Serum transferrin receptor. *American Journal of Hematology*, Hoboken, v. 83, n. 11, p. 872-875, 2008.
- SMILEY, D.; DAGOGO-JACK, S.; UMPIERREZ, G. Therapy Insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. *Nature Clinical Practice: Endocrinology & Metabolism*, Nova Iorque, v. 4, n. 2, p. 102-109, 2008.
- STEINBERG, M. H. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. *British Medical Journal*, Londres, v. 129, n. 4, p. 465-481, 2005.
- STEINBICKER, A. U.; MUCKENTHALER, M. U. Out of Balance: Systemic Iron Homeostasis in Iron-Related Disorders. *Nutrients*, Basileia, v. 5, n. 8, p. 3034-3061, 2013.
- STUART, M. J.; NAGEL, R. L. Sickle-cell disease. *Lancet*, Nova Iorque, v. 364, n. 9442, p. 1343-1360, 2004.
- SULTANA, C. et al. Interaction of sickle erythrocytes with endothelial cells in the presence of endothelial cell conditioned medium induces oxidant stress leading to transendothelial migration of monocytes. *Blood*, Washington, v. 92, n. 10, p. 3924-3935, 1998.

- TALAAT, R. M. et al. Alterations in immune cell subsets and their cytokine secretion profile in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Clinical and Experimental Immunology*, Hoboken, v. 176, n. 2, p. 291-300, 2014.
- TAKAMI, T.; SAKAIDA, I. Iron regulation by hepatocytes and free radicals. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, Kyoto, v. 48, n. 2, p. 103-106, 2011.
- THEURL, I. et al. Autocrine formation of hepcidina induces iron retention in human monocytes. *Blood*, Washington, v. 111, n. 4, p. 2392-2399, 2008.
- THURET, I. Post-transfusional iron overload in the haemoblonipathies. *Comptes Rendus Biologies*, Paris, v. 336, n. 3, p. 164-172, 2013.
- VILLELA, N. B.; ROCHA, R. *Manual básico para atendimento ambulatorial em nutrição*. 2ª edição revisada. Salvador: EDUFBA, 2008, 120 p.
- WANG, Q. et al. Lipopolysaccharide Induces a Significant Increase in Expression of Iron Regulatory Hormone Hepcidin in the Cortex and Substantia Nigra in Rat Brain. *Endocrinology*, Washington, v. 149, n. 8, p. 3920-3925, 2008.
- WARD, R. An update on disordered iron metabolism and iron overload. *Hematology*, Amsterdã, v. 15, n. 5, p. 311-317, 2010.
- WARE, R. E.; AYGUN, B. Advances in the use of hydroxyurea. *Hematology/ American Society of Hematology Education Program*, Washington, [s.v.], [s.n.], p. 62-69, 2009.
- WORWOOD, M. Serum transferrin receptor assays and their application. *Annals of Clinical Biochemistry*, Thousand Oaks, v. 39, Pt. 3, p. 221-230, 2002.
- ZAGO, M. A. Anemia Falciforme e Doenças Falciformes. In: BRASIL. *Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2001. p. 13-35.
- ZEMEL, B. S. et al. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v. 75, n. 2, p. 300-307, 2002.
- ZENNADI, R. et al. Sickle red cells induce adhesion of lymphocytes and monocytes to endothelium. *Blood*, Washington, v. 112, n. 8, p. 3474-3483, 2008.
- ZHANG, A. S.; ENNS, C. A. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis. *Hematology/ American Society of Hematology Education Program*, Washington, p. 207-214, 2009.
- ZHU, A.; KANESHIRO, M.; KAUNITZ, J. D. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Digestives Diseases and Sciences*, Dordrecht, v. 55, n. 3, p. 548-559, 2010.