

Revista de Saúde Pública

Journal of Public Health

Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro

Parameters for the assessment of iron status

Adriana A Paiva^a, Patrícia HC Rondó^a e Elvira M Guerra-Shinohara^b

^aDepartamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. ^bDepartamento de Análises Clínicas e Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro

Parameters for the assessment of iron status

Adriana A Paiva^a, Patrícia HC Rondó^a e Elvira M Guerra-Shinohara^b

^aDepartamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. ^bDepartamento de Análises Clínicas e Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Descritores

Anemia ferropriva, diagnóstico[#].
Deficiência de ferro, sangue[#]. Estado nutricional.

Keywords

Anemia, iron-deficiency, diagnosis[#].
Iron deficiency, blood[#]. Nutritional status.

Resumo

A avaliação do estado nutricional de ferro em indivíduos e populações tem sido alvo de muitas pesquisas científicas, uma vez que existem algumas questões ainda indefinidas. Através de um levantamento bibliográfico, mediante consulta às bases de dados Medline, Lilacs e Dedalus, foram selecionadas publicações científicas em português e inglês, no período de 1972 a 1998, que se referiam aos parâmetros hematológicos e bioquímicos utilizados na avaliação do estado nutricional de ferro. Os parâmetros disponíveis refletem os três diferentes estágios da carência de ferro, a qual se manifesta de forma gradual e progressiva no organismo, até o desenvolvimento da anemia ferropriva. De forma geral, não possuem boa sensibilidade e especificidade quando considerados isoladamente, apresentando vantagens e limitações que devem ser examinadas no momento da escolha. No sentido de se aumentar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico do estado nutricional de ferro, têm-se utilizado combinações dos diferentes parâmetros disponíveis, considerando-se a contribuição de cada um, de acordo com as características dos indivíduos estudados, as facilidades metodológicas e o custo do processo.

Abstract

The assessment of iron status at individual and populational levels has been the target of many studies because some issues still need to be defined. A Medline, Lilacs and Dedalus literature review was carried out for the period of 1972 to 1998 and scientific publications in both English and Portuguese relating hematological and biochemical parameters were used in the assessment of iron status. The parameters reflect the three different stages of iron storage deficiency, which occur in a gradual and progressive way leading to the development of anaemia. In general, when used alone, these parameters are neither sensitive nor specific for detecting iron deficiency anaemia. Moreover, some advantages and limitations should be taken into consideration for the choice of the appropriate parameter. To improve both sensitivity and specificity, different parameters have been used in association and their specific contribution is determined according to the characteristics of the study population, methodological issues and the costs involved in the process.

INTRODUÇÃO

O ferro é um dos micronutrientes mais estudados e melhor descritos na literatura, desempenhando importantes funções no metabolismo humano, tais como transporte e armazenamento de oxigênio, reações de liberação de energia na cadeia de transporte de elétrons, conversão de ribose a desoxirribose, co-fator de algumas reações enzimáticas e inúmeras outras reações metabólicas essenciais.⁸ A maior quantidade de ferro do organismo encontra-se na hemoglobina; o restante distribui-se na composição de outras proteínas, enzimas e na forma de depósito (ferritina e hemossiderina).³¹

A deficiência de ferro é considerada a carência nutricional mais prevalente em todo o mundo, afetando principalmente lactentes, pré-escolares, adolescentes e gestantes.^{8,9,27,29} A anemia, diminuição anormal na concentração de hemoglobina no sangue,²² é considerada a principal consequência da deficiência de ferro. Em sua fase mais avançada, está associada a sintomas clínicos como fraqueza, diminuição da capacidade respiratória e tontura. Mesmo na ausência de anemia, a deficiência de ferro pode acarretar distúrbios neurocognitivos.⁸

A maioria dos estudos tem se preocupado não somente em avaliar a presença de anemia em populações mas também em identificar o estado nutricional de ferro, utilizando parâmetros laboratoriais variados para avaliar o ferro em estoque e circulante e buscando estratégias para aumentar a especificidade e a sensibilidade dos mesmos, considerando os diferentes estágios da carência de ferro a as peculiaridades específicas de cada grupo populacional.

O propósito do presente trabalho é reunir informações a respeito dos parâmetros disponíveis para avaliar o estado nutricional de ferro em indivíduos e populações. Através de um levantamento bibliográfico, mediante consulta às bases de dados Medline (National Library of Medicine, USA), Lilacs (Bireme, Brasil) e Dedalus (USP, Brasil), foram selecionadas publicações científicas em português e inglês, no período de 1972 a 1998, que referiam-se aos parâmetros hematológicos e bioquímicos utilizados na avaliação do estado nutricional de ferro.

Diagnóstico do estado nutricional de ferro

Teoricamente, a carência de ferro ocorre no organismo de forma gradual e progressiva, considerando-se três estágios até que a anemia se manifeste. O primeiro estágio, *depleção de ferro*, afeta os depósitos e representa um período de maior vulnerabilidade

de em relação ao balanço marginal de ferro, podendo progredir até uma deficiência mais grave, com consequências funcionais. O segundo estágio, *deficiência de ferro*, é referido como uma eritropoiese ferro-deficiente e caracteriza-se por alterações bioquímicas que refletem a insuficiência de ferro para a produção normal de hemoglobina e outros compostos férricos, ainda que a concentração de hemoglobina não esteja reduzida. O terceiro e último estágio, *anemia ferropriva*, caracteriza-se pela diminuição dos níveis de hemoglobina, com prejuízos funcionais ao organismo, tanto mais graves quanto maior for essa redução.^{2,3,8-11,19,27,31}

Existem diversos parâmetros hematológicos e bioquímicos que refletem os três estágios da carência de ferro e podem ser utilizados isoladamente ou associados no diagnóstico do estado nutricional de ferro em indivíduos ou populações. Quando utilizados isoladamente, nenhum deles é suficientemente sensível ou específico.^{2-4,8,9,11,12,19}

O único método quantitativo para medir as reservas de ferro "*in vivo*" é a flebotomia, mediante o cálculo das reservas de ferro, após indução da deficiência do mineral na hemoglobina circulante.^{8,11} Entretanto, esse tipo de avaliação é inviável em nível populacional ou mesmo individual, por se tratar de um método invasivo.

O parâmetro considerado como "padrão ouro" para o diagnóstico do estado de ferro "*in vitro*" é a hemossiderina na medula óssea (determinada pelo método de coloração de Perls), uma vez que a ausência de ferro na medula é indiscutivelmente indicativo de depleção. É também um método invasivo, pois utiliza material proveniente de mielograma ou biópsia, não sendo apropriado para triagem.³⁰

A ferritina sérica (FS) é um parâmetro utilizado para avaliar as reservas de ferro corporais, sendo considerada medida útil por utilizar sangue periférico e apresentar forte correlação com o ferro em depósito nos tecidos, além do fato de ser avaliada por métodos com alta precisão (radioimunoensaio, enzimoimunoensaio ou quimioluminescência).^{9,12,30} O método utilizado na determinação da FS deve ser especificado, pois existem achados que apontam diferenças significativas entre os valores na FS quando determinada por diferentes métodos.¹⁵

Valores reduzidos na concentração de FS são um forte indicador de depleção de ferro, e valores elevados podem ser observados na presença de infecções, neoplasias, doenças hepáticas, leucemias, ingestão de álcool e hipertireoidismo.³

A FS utilizada como único parâmetro na avaliação do estado nutricional de ferro de uma população não constitui bom indicador, pois não fornece informação a respeito da prevalência de anemia. Também apresenta limitações na infância ou gestação, quando os valores médios observados são geralmente próximos àqueles considerados deficientes.⁸

Baseando-se somente na concentração de FS, não existe consenso sobre o ponto de corte para caracterizar o indivíduo com depleção de ferro. Alguns estudos têm adotado valores inferiores a 10, 12 ou 20 µg/L.^{2,6,8,9,12,18,19,23} Na gestação, tem-se freqüentemente admitido o ponto de corte de 10 µg/L para caracterizar a depleção de ferro.^{6,23,25} Cada µg/L de FS representa cerca de 8 a 10 mg de ferro armazenado.^{4,5}

Quando as reservas de ferro estão exauridas, qualquer declínio adicional no ferro corporal é acompanhado por uma redução na concentração do ferro sérico (FeS < 13 µmol/L).^{8,30} Esse é portanto um parâmetro bastante utilizado, apesar de ser muito instável. A concentração de FeS está alterada na presença de processos infecciosos, podendo diminuir em poucas horas após o desencadeamento de uma infecção.⁸

A capacidade total de ligação do ferro (CTLF), que também é utilizada para avaliar o ferro circulante, aumenta na deficiência de ferro mas diminui na inflamação, fornecendo assim evidência para diferenciação das duas situações. Porém, deve ser avaliada criteriosamente, uma vez que pode se encontrar dentro da faixa de normalidade quando ambas, inflamação e deficiência, coexistem.⁸ A CTLF pode aumentar antes mesmo das reservas de ferro estarem completamente exauridas, refletindo depleção das reservas; no entanto, é menos sensível que a FS.¹¹ A faixa normal de CTLF varia entre 45 e 70 µmol/L (250 - 390 µg/dL).³⁰

Em função da reduzida especificidade e sensibilidade da concentração do FeS e da CTLF, costuma-se considerar a relação entre as duas medidas (FeS/CTLF), ou seja, a saturação da transferrina (ST). Esse índice também possui algumas limitações, incluindo a não especificidade para diagnosticar a deficiência de ferro, modificando-se na presença de infecção.¹⁹

A precisão da ST é limitada, pois depende das variações nas concentrações do FeS e da CTLF.¹¹ Na gestação, a ST encontra-se reduzida, uma vez que a CTLF está comumente aumentada e o FeS reduzido.^{8,11}

A ST é de grande valor no diagnóstico diferencial de talassemia e da anemia ferropriva. Ambas as patologias apresentam uma microcitose e

hipocromia, mas a ST é invariavelmente elevada na talassemia.⁸

Uma redução na ST de 15% a 16% indica suprimento insuficiente de ferro para a produção de células vermelhas;^{8,19} por sua vez, a elevação de 20% a 25% é útil para excluir a deficiência de ferro.¹¹

Outro parâmetro de avaliação do ferro disponível aos tecidos é a protoporfirina eritrocitária livre (PEL), uma vez que a redução no suprimento de ferro para os eritrócitos resulta em aumento na concentração da protoporfirina livre no interior dessas células.^{9,12} Grande parte dessa protoporfirina (95%) liga-se ao zinco, formando um complexo chamado de zinco-protoporfirina.^{12,16,17,19} Assim, a concentração de protoporfirina pode ser determinada diretamente no sangue ou através da medida de zinco-protoporfirina, cuja dosagem tem sido preferencialmente escolhida pela maioria dos pesquisadores, na medida em que sua determinação é feita de forma simples e rápida, com a ajuda de aparelhos que medem a fluorescência da protoporfirina (hematofluorômetros), utilizando apenas uma gota de sangue e emitindo o resultado em poucos minutos.^{8,9,14,16,17,19,24}

Importante vantagem da medida da zinco-protoporfirina frente à ST é a sua maior estabilidade, sensibilidade e especificidade, somente aumentando após várias semanas de uma eritropoiese ferro-deficiente.^{5,9} No entanto, essa medida também encontra-se elevada na intoxicação por chumbo, podendo apresentar valores tão altos quanto 1.000 µmol/mol de heme.¹⁸

Em nível clínico, a zinco-protoporfirina não tem sido utilizada, pois parece não apresentar correlação com outros parâmetros. Estudos mostram que isso pode ocorrer em decorrência de erros de mensuração e sugerem que a determinação de zinco-protoporfirina em eritrócitos previamente lavados aumenta a segurança do diagnóstico. Tais estudos verificaram também que esse complexo encontra-se elevado em indivíduos com problemas renais e pode ainda sofrer interferência de alguns medicamentos e da concentração de bilirrubina. Entretanto, evidências sugerem que, em indivíduos normais, a lavagem prévia dos eritrócitos seja desnecessária.^{16,18,19}

O ponto de corte usualmente utilizado para a zinco-protoporfirina, acima do qual caracterizaria uma deficiência de ferro, é 60 µmol/mol de heme, variando entre 40 e 70 µmol/mol de heme.^{14,16-19}

Recentemente, tem sido proposta a utilização da medida de receptores de transferrina como parâmetro para detecção da deficiência de ferro, mesmo na

ausência de anemia. Kohgo et al²¹ (1986) inicialmente propuseram a dosagem de receptores de transferrina por radioimunoensaio; posteriormente, Flowers et al¹³ (1989) sugeriram a medida por enzaimunoensaio (ELISA).

Os citados receptores encontram-se aumentados na deficiência de ferro, nas anemias hemolíticas autoimunes e β -talassemias; e apresentam-se reduzidos em anemias aplásicas.^{4,20,26} Estudos apontam uma boa sensibilidade desses receptores,^{1,7,20,26,28} tendo sido demonstrada uma boa correlação entre eles com outros parâmetros, como CTF, FeS e FS.²⁰

Skikne et al²⁶ (1990) sugeriram a utilização da relação receptores de transferrina/ferrina sérica ao invés dos dois parâmetros isoladamente, uma vez que, na deficiência de ferro a concentração da FS encontra-se reduzida e a dos receptores de transferrina aumentada. Os autores ressaltam a vantagem de que ambas as dosagens são realizadas pelo mesmo método (ELISA), diferindo apenas nos reagentes usados. Os receptores oferecem particular vantagem em avaliar o estado de ferro em segmentos da população nos quais a prevalência de anemia é elevada, como em crianças e gestantes.

Estudos realizados em gestantes apontam a vantagem desse parâmetro em detectar a deficiência de ferro nesse tipo de população. Os achados mostram que a concentração de receptores de transferrina, ao contrário dos outros parâmetros, não é afetada pela gestação nem por processos infecciosos e inflamatórios.^{4,8,28}

Flowers et al.¹³ (1989) observaram, em indivíduos normais, uma média de valores de receptores de transferrina de 5,6 mg/L, com uma variação entre 2 mg/L, 8 mg/L e 8,5 mg/L. Os níveis médios em indivíduos com anemia falciforme e anemia por deficiência de ferro foi de 33 mg/L e 18 mg/L, respectivamente.

As alterações no tamanho e na cor das células vermelhas proporcionam uma informação útil em relação ao estado nutricional de ferro, e o uso de contadores eletrônicos tem melhorado a confiabilidade do diagnóstico.

Apesar de serem comumente utilizados para avaliar a deficiência de ferro, os índices de células vermelhas (hematimétricos) são mais úteis em diagnosticar a carência de ferro após a manifestação da anemia, uma vez que células hipocrômicas e microcíticas aparecem em maior quantidade no sangue após um decréscimo na concentração de hemoglobina.^{10,16} Em relação à sensibilidade, tais índices são intermediários

entre aqueles que avaliam a eritropoiese ferro-deficiente e os que detectam anemia.⁸ Os índices hematimétricos comumente utilizados são: volume corpuscular médio (VCM), que avalia o tamanho médio dos eritrócitos; amplitude de variação do tamanho dos eritrócitos ou "red distribution width" (RDW), que avalia a variabilidade no tamanho dos eritrócitos; hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), que avaliam a concentração de hemoglobina no eritrócito.

O VCM abaixo de 80 fL (fentolitros) parece ser um indicador confiável da redução da síntese de hemoglobina. Entretanto, esse indicador, por considerar o tamanho médio das células vermelhas, não fornece uma idéia da variabilidade do tamanho dessas células no sangue periférico. Por isso, deve ser utilizado em conjunto com o RDW. Esse último tem-se mostrado útil também na diferenciação da deficiência de ferro da talassemia menor e das infecções crônicas; contudo, essa questão ainda é indefinida.⁸

O estágio final da carência de ferro está associado a um significativo decréscimo na concentração de hemoglobina. Esse é, portanto, o parâmetro universalmente utilizado para definir anemia. Porém, não possui boa especificidade e sensibilidade para avaliar o estado nutricional de ferro, uma vez que pode se encontrar alterado em condições de infecção e inflamação, hemorragia, hemoglobinopatias, desnutrição protéico-calórica, deficiência de folato e/ou vitamina B₁₂, uso de medicamentos, desidratação, gestação e tabagismo.^{3,8,9,12} Além disso, a concentração de hemoglobina é limitada por sua ampla variabilidade entre indivíduos, variando com o sexo, faixa etária e raça. Em crianças, a concentração de hemoglobina modifica-se com o progredir da idade, exibindo diferenças significativas no padrão das mudanças entre os sexos.⁵

Tem-se observado que o hematócrito fornece informações similares à concentração de hemoglobina, podendo ser utilizado conjuntamente no diagnóstico de anemia.⁵

Os critérios indicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para diagnosticar anemia baseiam-se na concentração de hemoglobina, considerando-se anêmicos homens, mulheres em idade fértil e gestantes com valores inferiores a 13 g/dL, 12 g/dL e 11 g/dL, respectivamente.²²

Em nível populacional tem-se freqüentemente utilizado uma combinação dos diferentes parâmetros, no sentido de aumentar a especificidade do diagnóstico

de deficiência de ferro. Já na década de 70, Cook & Finch⁹ (1979) alertavam para a conveniência de se utilizar uma associação de diversos parâmetros para identificar tal deficiência. Os citados autores propuseram um modelo diagnóstico com provas múltiplas, indicando a avaliação em conjunto da hemoglobina, ST, PEL e FS. Através de um estudo epidemiológico, observaram que, considerando os três últimos parâmetros referidos, se apenas um estava anormalmente baixo e os outros dois normais, a prevalência de deficiência de ferro era discretamente maior (10,9%) que aquela caracterizada apenas com a utilização da hemoglobina (8,3%). Entretanto, quando dois dos três parâmetros encontravam-se abaixo do normal, a prevalência aumentava para 28%; e quando os 3 parâmetros estavam anormais, aumentava para 63%. Os autores concluíram que seria razoável considerar pelo menos dois parâmetros além da hemoglobina, para melhor caracterizar a deficiência de ferro.

O segundo “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES II) propôs a utilização de dois modelos básicos para avaliar a carência de ferro em populações. O “modelo VCM” utilizava a ST, PEL e o VCM; o “modelo da ferritina” adotava a ST, PEL e FS. Utilizando-se esses modelos, o indivíduo era considerado deficiente em ferro quando dois ou mais parâmetros apresentavam-se anormais.^{2,9}

Não existe porém parâmetro ou combinação ótimos para o diagnóstico do estado nutricional de ferro. A escolha do parâmetro a ser utilizado depende de diversos fatores, entre os quais algumas características inerentes ao indivíduo ou grupo populacional (idade; gestação), a prevalência e severidade da deficiência de ferro, a incidência de doenças inflamatórias e in-

fecciosas e a frequência de doenças hematológicas (hemoglobinopatias, leucemias etc).^{11,19} Além disso, não podem ser desconsiderados fatores tais como o volume da amostra de sangue requerido, o custo, a complexidade da metodologia e a suscetibilidade a erros laboratoriais.¹⁹

A alternativa para países em desenvolvimento, onde nem sempre é possível o uso de vários parâmetros combinados, é utilizar a concentração de hemoglobina isoladamente; entretanto, deve-se considerar que nesse caso o diagnóstico de anemia não é específico para deficiência de ferro.³¹

CONCLUSÕES

Na determinação do estado nutricional de ferro de indivíduos ou populações, convém considerar que:

1. a avaliação da deficiência de ferro no organismo é melhor realizada por uma combinação de vários parâmetros hematológicos e bioquímicos. Na sua impossibilidade, a alternativa é o uso isolado da dosagem de hemoglobina;
2. a escolha de quais parâmetros utilizar deve levar em consideração as características inerentes ao indivíduo ou grupo populacional, a prevalência e severidade da deficiência de ferro, a incidência de doenças inflamatórias e infecciosas, a frequência de doenças hematológicas, o volume da amostra de sangue requerido, o custo e a complexidade da metodologia utilizada e a suscetibilidade a erros laboratoriais;
3. a adoção dos pontos de corte para cada parâmetro deve ser feita criteriosamente, considerando-se sempre o tipo de população avaliada, com base em recomendações da OMS e estudos científicos, bem como nas características da metodologia utilizada.

REFERÊNCIAS

1. Akesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1241-6.
2. [ASCN] American Society for Clinical Nutrition. Summary of a report on assessment of the iron nutritional status of the United States (Expert Scientific Working Group). *Am J Clin Nutr* 1985;42:1318-30.
3. Beard JL, Dawson H, Piñero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev* 1996;54:295-317.
4. Beard JL. Iron deficiency: assessment during pregnancy and its importance in pregnant adolescents. *Am J Clin Nutr* 1994;59 Suppl:502s-10s.
5. Beaton GH, Corey PN, Steele C. Conceptual and methodological issues regarding the epidemiology of iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1989;50:575-88.
6. Bhargava M, Iyer PU, Kumar R, Ramji S, Kapani V, Bhargava SK. Relationship of maternal serum ferritin with foetal serum ferritin, birth weight and gestation. *J Trop Pediatr* 1991;37:149-51.
7. Carriaga MT, Skikne BS, Finley B, Cutler B, Cook JD. Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1077-81.
8. Cook JD, Baynes RD, Skikne BS. Iron deficiency and the measurement of iron status. *Nutr Res Rev* 1992;5:189-202.

9. Cook JD, Finch CA. Assessing iron status of a population. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2115-9.
10. Cook JD. Adaptation in iron metabolism. *Am J Clin Nutr* 1990;51:301-8.
11. Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982;19:6-18.
12. Cook JD. *Iron: methods in hematology*. London: Churchill Livingstone; 1980. v 1.
13. Flowers CH, Skikne BS, Covell Am, Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med* 1989;114:368-77.
14. Garret S, Worwood M. Zinc protoporphyrin and iron-deficient erythropoiesis. *Acta Haematol* 1994;91:21-5.
15. Guerra-Shinohara EM, Paiva RP, Santos HG, Sumita NM, Mendes ME, Nuñez LM et al. Determinação da ferritina sérica por dois métodos imunológicos automatizados. *Rev Bras Anal Clin* 1998;30(2):39-40.
16. Hastka J, Lassere JJ, Schwarzbeck A, Strauch M, Hehlmann R. Washing erythrocytes to remove interferents in measurements of zinc protoporphyrin by front-face hematofluometry. *Clin Chem* 1992;38:2184-9.
17. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Hehlmann R. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. *Clin Chem* 1994;40:768-73.
18. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Reiter A, Hehlmann R. Laboratory tests of iron status: correlation or common sense? *Clin Chem* 1996;42:718-24.
19. [INACG] International Nutritional Anemia Consultive Group. *Measurement of iron status [report]*. Washington (DC); 1985.
20. Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, Kato J, Tsushima N, Sasaki K et al. Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. *Blood* 1987;6:1955-8.
21. Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushizaki I. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986;64:277-81.
22. Organización Mundial de la Salud. *Anemias nutricionales*. Ginebra; 1972. (Serie de Informes Técnicos, 456).
23. Raman L. Serum ferritin in the evaluation of iron stores in women and children. *Nutr News* 1991;12(1):1-6.
24. Siegel RM, LaGrone DH. The use of zinc protoporphyrin in screening young children for iron deficiency. *Clin Pediatr* 1994;Aug:473-8.
25. Singla PN, Tyagi M, Kumar A, Dash D, Shankar R. Fetal growth in maternal anaemia. *J Trop Pediatr* 1997;43:89-92.
26. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;9:1870-6.
27. Szarfarc SC, Stefanini MLR, Lerner BR. Anemia nutricional no Brasil. *Cad Nutr* 1995;9:5-24.
28. Van Den Broek NR, Letsky EA, White AS, Shenkin A. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998;103:817-24.
29. Vannuchi H, Freitas MLS, Szarfarc SC. Prevalência de anemias nutricionais no Brasil. *Cad Nutr* 1992;4:7-26.
30. Worwood M. Iron deficiency anaemia. In: Dacie SJV, Lewis SM, editors. *Practical haematology*. Hong Kong: Churchill Livingstone; 1995. p. 437-44.
31. Yip R, Dallman PR. Hierro. In: Organización Panamericana de la Salud. International Life Sciences Institute. *Conocimientos actuales sobre nutrición*. 7th ed. Washington (DC); 1997. (OPS - Publicación Científica, 565).