

Centro Universitário de Patos - UNIFIP
Curso de Medicina
v. 4, n. 4, out/dez 2019, p. 1351-1363.
ISSN: 2448-1394



INTERFERÊNCIA NO CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA NO DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS: REVISÃO DE LITERATURA

INTERFERENCE ON ALCOHOLIC DRINK CONSUMPTION IN ANEMIA DIAGNOSIS: REVIEW

Niedja Alves de Araújo
Centro Universitário de Patos - UNIFIP - Patos - Paraíba - Brasil
niedjaalves1989@yahoo.com.br

Laísa Vilar Cordeiro
Universidade Federal da Paraíba - UFPB - João Pessoa - Paraíba - Brasil
laisavilar@gmail.com

Vanessa Morais Muniz
Universidade Federal da Paraíba - UFPB - João Pessoa - Paraíba - Brasil
nessammuniz@hotmail.com

Aleson Pereira de Sousa
Universidade Federal da Paraíba - UFPB - João Pessoa - Paraíba - Brasil
aleson_155@hotmail.com

Abrahão Alves de Oliveira Filho
Universidade Federal de Campina Grande - UFCG - Patos - Paraíba - Brasil
abrahao.farm@gmail.com

RESUMO:

Objetivo: o presente estudo analisou a recente literatura reunindo informações sobre a interferência do consumo de bebidas alcoólicas no diagnóstico de anemias e seu significado clínico.

Método: trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada no ano de 2019. Para a sua produção, foram consultadas as bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Publicações Médicas (PubMed), Medline e biblioteca virtual Scientific Electronic Library online (SCIELO), foram utilizados os Descritores em Ciência da Saúde (DECS): *anemia, interferentes no hemograma e alcoolismo*.

Resultados: A interferência de fatores externos como: alimentação, medicação, processos patológicos, uso de substâncias tóxicas e principalmente bebidas alcoólicas, irão provocar hepatotoxicidade sobre os hepatócitos, haverá déficit de produção de novos eritrócitos e os de nível sistêmico ficaram por mais tempo em circulação, aumentando de tamanho e perdendo sua hemoglobina e capacidade total/eficaz de transporte. A anemia de etiologia alcoólica pode estar, ou não, associada a doença hepática, sendo que a sintomatologia relacionada com o alcoolismo ou hepatopatias é mais evidente do que a sintomatologia associada à anemia.

Conclusão: O hemograma é o exame sensível para diagnóstico da anemia, mas as bebidas alcoólicas podem ocasionar um falso-positivo para anemia macrocítica, uma vez que essa substância altera o funcionamento normal dos hepatócitos e sequestro elementos necessários no metabolismo e maturação eritrocitária. Para fim de diagnóstico

laboratorial de anemias o paciente deve evitar o consumo de bebidas alcoólicas e obedecer ao jejum recomendado pelo seu clínico.

Palavras-chaves: Anemia. Interferentes no Hemograma. Alcoolismo.

ABSTRACT:

Objective: this study analyzed the recent literature gathering information on the interference of alcohol consumption in the diagnosis of anemia. and its clinical significance.

Method: this is a narrative review of the literature conducted in 2019. For its production, the following databases were consulted: Virtual Health Library (VHL), Medical Publications (PubMed), Medline and Virtual Library Scientific Electronic Library (SCIELO), the Health Science Descriptors (DECS) were used: anemia, blood count interferences and alcoholism.

Results: the interference of external factors such as: food, medication, pathological processes, use of toxic substances and especially alcoholic beverages will cause hepatotoxicity on hepatocytes, there will be a deficit of production of new erythrocytes and those of systemic level were longer in circulation, increasing in size and losing its hemoglobin and total / effective transport capacity. Alcoholic anemia may or may not be associated with liver disease, and symptoms related to alcoholism or liver disease are more evident than symptoms associated with anemia.

Conclusion: the CBC is the sensitive test for diagnosis of anemia, but alcoholic beverages may cause a false positive for macrocytic anemia, as this substance alters the normal functioning of hepatocytes and sequester elements necessary in erythrocyte metabolism and maturation. For the purpose of laboratory diagnosis of anemia, the patient should avoid the consumption of alcohol and obey the fasting recommended by his clinician.

Keywords: Anemia. Interferences in the blood count. Alcoholism.

1. Introdução

A diminuição da hemoglobina (Hb) presente no sangue leva os pacientes a quadros de anemia, onde concentrações abaixo do limite inferior no intervalo de referência caracteriza este estado que pode ser patológico ou fisiológico (transitório), nas variantes de: gênero, faixa etária, etnia e altitude. Este quadro pode estar associado a uma redução no número de eritrócitos e no hematócrito (Hct), embora seja a concentração de hemoglobina que define a existência de anemia no indivíduo. Tanto a hemoglobina como o hematócrito, sofrem influência pelas variações do volume plasmático que quando aumentado, gera um efeito de hemodiluição, apresentado valores falsamente baixos de Hb e Hct, como acontece em caso de gravidez¹.

A organização mundial da saúde (OMS) define anemia como uma condição em que a concentração de Hb está abaixo dos valores de referência, como consequência da deficiência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem da carência². No Brasil, a prevalência da anemia ainda não é bem definida, em 2011 a prevalência ficou entre 20 a 60% nas mulheres grávidas, dependendo da região do país^{3,4}.

As causas que podem levar o indivíduo ao quadro de anemia, variam entre: hemorragias, aumento da destruição de eritrócitos e diminuição da produção dos eritrócitos. Cada uma destas causas inclui diversos distúrbios como hemoglobinopatias, deficiências nutricionais (com ênfase para o ferro, vitamina B12 ou ácido fólico/folatos), doença hepática, neoplasias, infecções bacterianas e parasitemias, como a malária⁵.

O diagnóstico clínico da anemia se dá através da suspeita pela anamnese do paciente onde apresenta sinais como: palidez, visão de moscas volantes, fadiga, sonolência, fraqueza, angina, síncope e dispneia de esforço. O exame de laboratório clínico para diagnóstico da anemia é feito pela realização do hemograma, por meio da microscopia analisar o esfregaço sanguíneo, verificando o número, formato, coloração dos eritrócitos e na contagem de reticulócitos, sendo que em determinados casos pode ser necessário a realização de uma biópsia ou aspirado de medula óssea⁶.

O excesso no consumo de bebidas alcoólicas prejudica o funcionamento do organismo e causa alterações: hepáticas, gastrointestinais, cardiovasculares, imunológicas, neurológicas e hematológicas. O alcoolismo interfere na hematopoiese e tem um efeito hepatotóxico que pode levar a hepatite, cirrose ou esteatose hepática, podendo também manifestar-se pela presença de anemia macrocítica, pertencente à categoria das anemias não-megaloblásticas. A anemia de etiologia alcoólica pode estar, ou não, associada a doença hepática, sendo que a sintomatologia relacionada com o alcoolismo ou hepatopatias é mais evidente do que a sintomatologia associada à anemia⁷.

O objetivo deste estudo foi analisar a recente literatura publicada através de periódicos disponíveis nos sites da Lilacs, Scielo e Pubmed, reunindo informações no intuito de fornecer elementos que possam contribuir para o conhecimento científico sobre a interferência do consumo de bebidas alcoólicas no diagnóstico de anemias. Abordando aspectos fisiológicos e patológicos dos níveis de hemoglobina, além dos interferentes toxicológicos de substâncias como álcool sobre o organismo e sua dificuldade no diagnóstico de anemias em exames de hemograma realizados nos laboratórios de análises clínicas.

2. Material e Métodos

Este estudo é caracterizado como uma revisão narrativa da literatura realizada no ano de 2019. Para a sua produção, foram consultadas as bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Publicações Médicas (PubMed), Medline e biblioteca virtual Scientific Electronic Library online (SCIELO), foram utilizados os Descritores em Ciência da Saúde (DECS): *anemia, interferentes no hemograma e alcoolismo*.

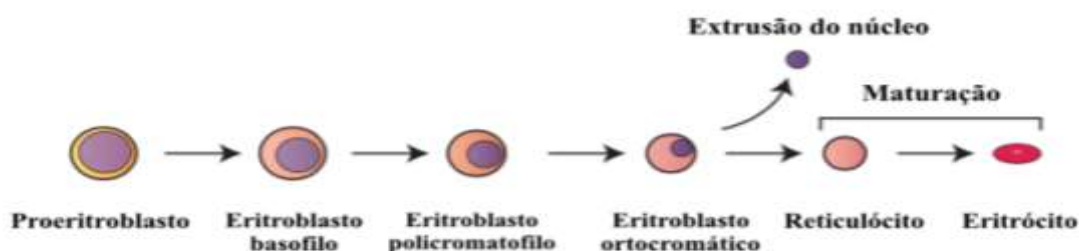
3. Desenvolvimento

3.1 Desenvolvimento do ciclo eritrocitário

As hemácias no sangue possuem meia vida de 120 dias e, após esse período, ela é retirada da circulação e substituída por novas células vermelhas. A eritropoiese é a nova formação de eritrócitos maduros a partir de *stem-cells hematopoiéticas* (HSC), que por estimulação do hormônio eritropoietina (EPO), iniciam o processo de diferenciação e maturação até ao eritrócito/hemácia maduro. A EPO é um hormônio glicoprotéico produzido majoritariamente nos rins (90%). Embora mesmo que reduzida, no fígado também há produção de EPO pelos hepatócitos^{8,9,10}.

A produção de EPO está inversamente correlacionada com a oxigenação dos tecidos. Quando há uma diminuição no oxigênio tecidual e sistêmico disponível, quer seja por diminuição do número de eritrócitos (Ert), diminuição da concentração de Hb ou deficiências na ligação da Hb ao oxigênio, há um aumento na produção de EPO e consequente aumento do número de eritrócitos¹⁰.

Figura 1. Esquema de eritropoiese



Fonte: Adaptado Dzierzak e Philipsen¹¹.

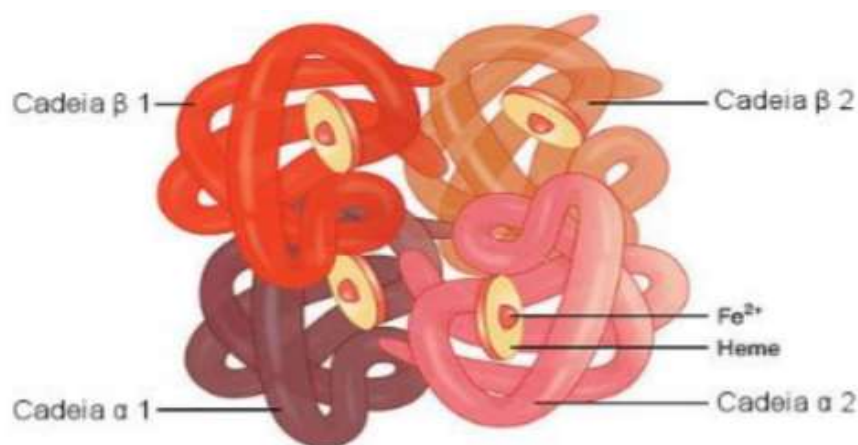
O primeiro precursor eritróide, presente na medula óssea é o pró-eritroblasto, que ao sofrer divisões celulares dá origem a eritroblastos basófilos, eritroblastos policromatófilos, eritroblastos ortocromatófilos, reticulócitos e Ert maduros, como pode ser visto na figura 1. O Ert maduro consiste numa célula com forma de disco bicôncavo, anucleado, sem presença de organelas citoplasmáticas e com conteúdo de hemoglobina para realizar transporte de O₂ dos tecidos, possuindo uma membrana plasmática que lhe confere a flexibilidade necessária para a passagem em vasos sanguíneos de menor calibre¹¹.

A Mioglobina (Mb) e a Hb são hemoproteínas pertencentes a família das proteínas globulares. Estas proteínas são caracterizadas por terem a cadeia polipeptídica enrolada de forma esférica ou globular possuindo vários tipos de estruturas secundárias. Outro aspecto importante que caracteriza as proteínas globulares, seu posicionamento das

cadeias aminoacídicas laterais, que se refletem na estrutura e estabilidade das interações hidrofóbicas. Os grupos laterais hidrofóbicos estão localizados no interior das moléculas, ficando distantes da exposição à água, e grande parte dos grupos laterais hidrofílicos (polares) fica à superfície das moléculas¹².

As hemeproteínas são constituídas por um grupo prostético, o heme e por uma parte proteica, a globina. São responsáveis por diversos tipos de atividade catalítica e desempenham várias funções nos sistemas biológicos¹³. A hemoglobina (Hb) principal molécula presente nos Ert possui uma estrutura composta por quatro grupamentos heme e quatro cadeias globínicas (proteína), como pode ser visto na figura 2 ¹⁴.

Figura 2. Molécula de Hemoglobina – Hb



Fonte: Adaptado de Reichert et al.¹⁴.

Na confecção do esfregaço sanguíneo para realização da análise da lâmina de hemograma, a área de distensão, formam uma única camada, corada de tom rosado com a área central descorada, que representa cerca de um terço da célula. O Ert permanece na corrente sanguínea por cerca de 120 dias atuando e exercendo suas funções biológicas, até ser substituído majoritariamente no baço. A sua membrana plasmática é composta por uma bicamada fosfolipídica, proteínas, enzimas e antígenos de superfície⁵.

Defeitos que afetem as proteínas presentes na membrana plasmática conduzem à alteração na forma do eritrócito, visíveis em casos de esferocitose hereditária e eliptose. Alterações na forma do eritrócito podem resultar igualmente de defeitos no citoesqueleto, polimerização, cristalização ou da precipitação de Hb. O Ert maduro apresenta em média 7,6 µm de diâmetro e 2 µm de espessura celular, no entanto, estas medidas correspondem a Ert de indivíduos adultos, sendo que nos Ert fetais ou de neonatos, as medidas diferem^{7,15}.

Com o passar dos dias, os eritrócitos tendem a perder a sua flexibilidade de membranas e a sofrer alterações na sua superfície, como desintegração da estrutura proteica, e na manutenção da integridade celular. Estas alterações, causadas pela

Journal of Medicine and Health Promotion. 2019; 4(4): 1351-1363.

senescência dos Ert, leva ao seu processo de destruição (hemocaterese), no qual, os Ert são retirados da circulação e ocorre fagocitose e degradação dos eritrócitos pelos macrófagos presentes, majoritariamente, no baço¹⁶.

3.2 Processo patológico das anemias

A sintomatologia do desenvolvimento do processo patológico da anemia se dá através da suspeita pela anamnese do paciente onde apresenta sinais como: palidez, visão de moscas volantes, fadiga, sonolência, fraqueza, angina, síncope e dispneia de esforço. Ao se realizar o exame de hemograma constata-se o quadro de anemia através da diminuição Hb, para concentrações abaixo do limite inferior do intervalo de referência, que varia consoante: gênero, faixa etária, etnia e altitude⁶.

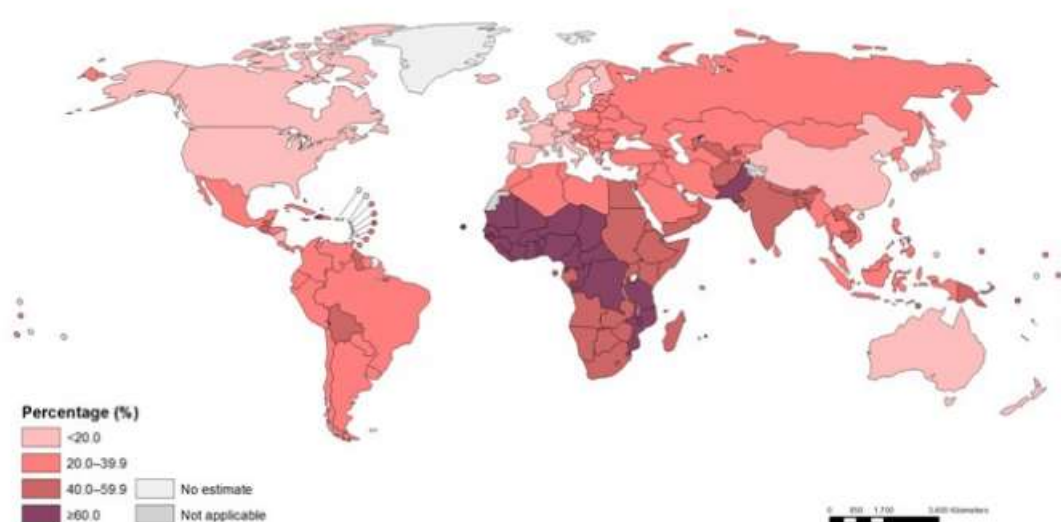
Parâmetros do hemograma são adotados para classificar o quadro do paciente com anemia, onde pode estar associado a uma redução no número de eritrócitos e no Hct, embora seja a concentração de Hb que define a existência de anemia no indivíduo. Tanto a Hb como o Hct, sofrem influência pelas variações do volume plasmático que quando aumentado, gera um efeito de hemodiluição, apresentado valores falsamente baixos de Hb e Hct, como acontece em caso de gravidez¹.

Define-se anemia como uma condição em que a concentração de Hb está abaixo dos valores de referência, como consequência da deficiência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem da carência; apresenta uma prevalência a nível mundial de cerca de 24,8%².

No Brasil, a prevalência da anemia ainda não é bem definida, em 2011 a prevalência ficou entre 20 a 60% nas mulheres grávidas, dependendo da região do país³. Além disso, estudos apontam que o quadro anêmico é mais prevalente no sexo feminino (20,8%), idosos (21%), grávidas (54,2%) e adultos jovens com idades compreendidas entre os 18 aos 34 anos (22,8-30,5%)^{17,18}.

Segundo dados revelados Organização Mundial de Saúde (OMS)³ em 2015, mulheres grávidas e crianças de 06-59 semanas possuem maior incidência de casos de anemia para os continentes da África e America do Sul, como pode ser visto na figura 3(a,b,c)^{3,4}.

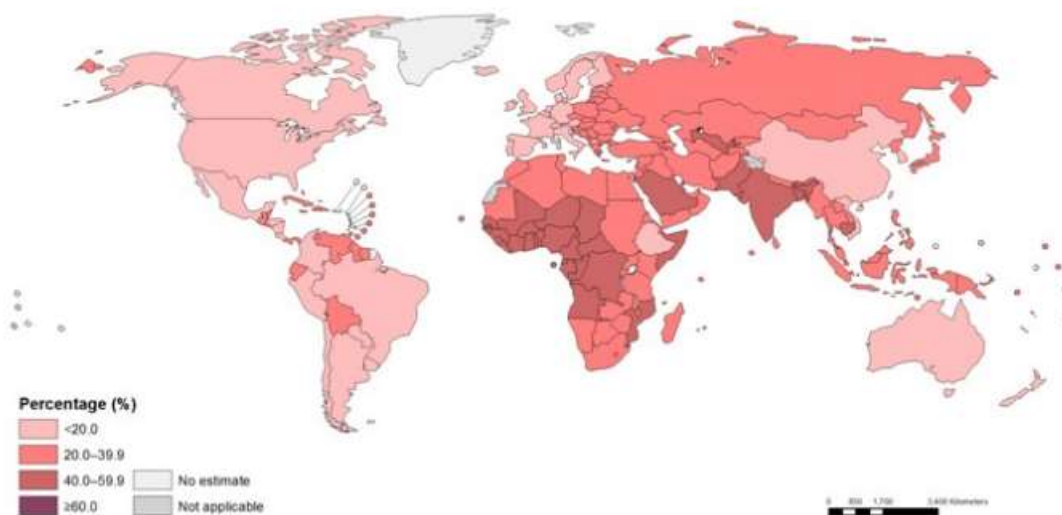
Figura 3 A. Estimativas globais de anemia em lactentes e crianças 06 a 59 meses (2011).



Fonte: Adaptado de OMS³ e Teodoro et al.⁴, 2019.

Crianças com faixa etária entre 06-59 semanas possui maior prevalência de casos de anemia nos continentes: África, America do Sul, America Central, Ásia e parte dos países europeus, visto figura 3a. Logo estes países que compõem a maior parte dos continentes em destaque são subdesenvolvidos, sugerindo que a desigualdade e baixa renda da população levem a uma carência na alimentação que aumenta os casos de anemia em crianças menores de 01 ano.

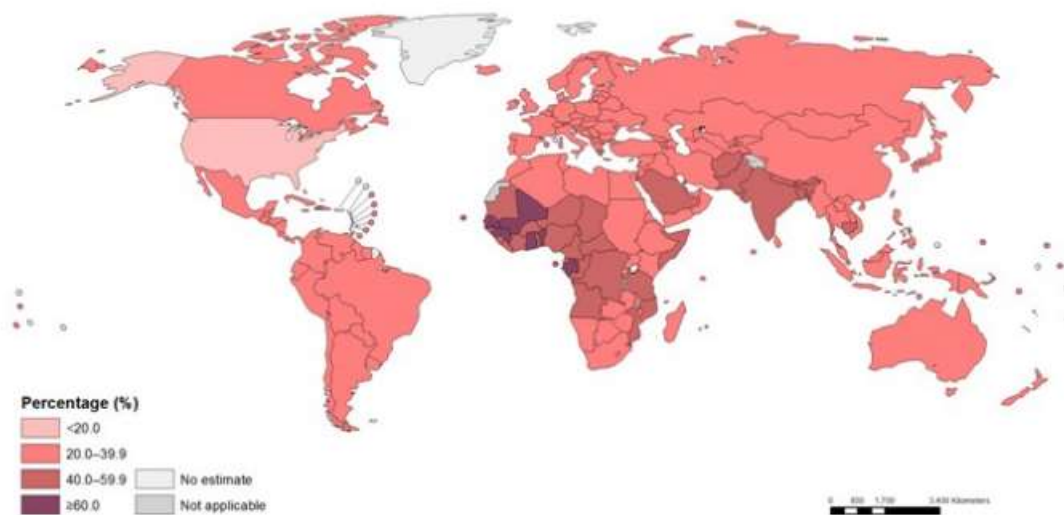
Figura 3 B. Estimativas globais de anemia em mulheres com idade reprodutiva 15-49 anos (2011).



Fonte: Adaptado da OMS³ e Teodoro et al.⁴.

Mulheres em idade reprodutiva de 15-49 anos possuem maior prevalência de casos de anemia nos continentes: África, Ásia e parte dos países europeus, visto figura 3b.

Figura 3 C. Estimativas globais de anemia em gestantes de 15 a 49 anos, 2011.



Fonte: Adaptado da OMS³ e Teodoro et al.⁴.

O panorama sobre mulheres gestantes com idade entre 15-49 anos possuem maior prevalência de casos de anemia nos continentes: África, América do sul, América Central, Ásia, Oceania, Europa e países como Canadá, visto figura 3c. Os países que compõem a maior parte dos continentes em destaque são subdesenvolvidos e desenvolvidos, logo se observa que provavelmente algum outro fator externo pode influenciar no caso do surgimento da anemia gestacional e não só apenas a carência na alimentação da população.

A diminuição severa da concentração de Hb pode levar ao compromisso das necessidades determinadas pela concentração de oxigênio nos tecidos. Para muitas abordagens práticas, uma diminuição do Hct é considerada equivalente a uma diminuição da concentração de Hb, mas esta simplificação nem sempre é correta, dado que há casos com contagem de Ert normal, mas que apresentam anemia devido ao baixo teor de Hb ou por presença de Hb não funcional⁷.

3.3 Efeitos fisiológicos de bebidas alcoólicas sobre eritrócitos

O consumo de álcool é um hábito socialmente aceito, mesmo quando este consumo extrapole para doses muito elevadas. Por esta razão, o alcoolismo é atualmente um problema de saúde pública mundial, sendo doença encontrada em indivíduos de diferentes níveis socioeconômicos e de diferentes grupos étnicos, tendo repercussões

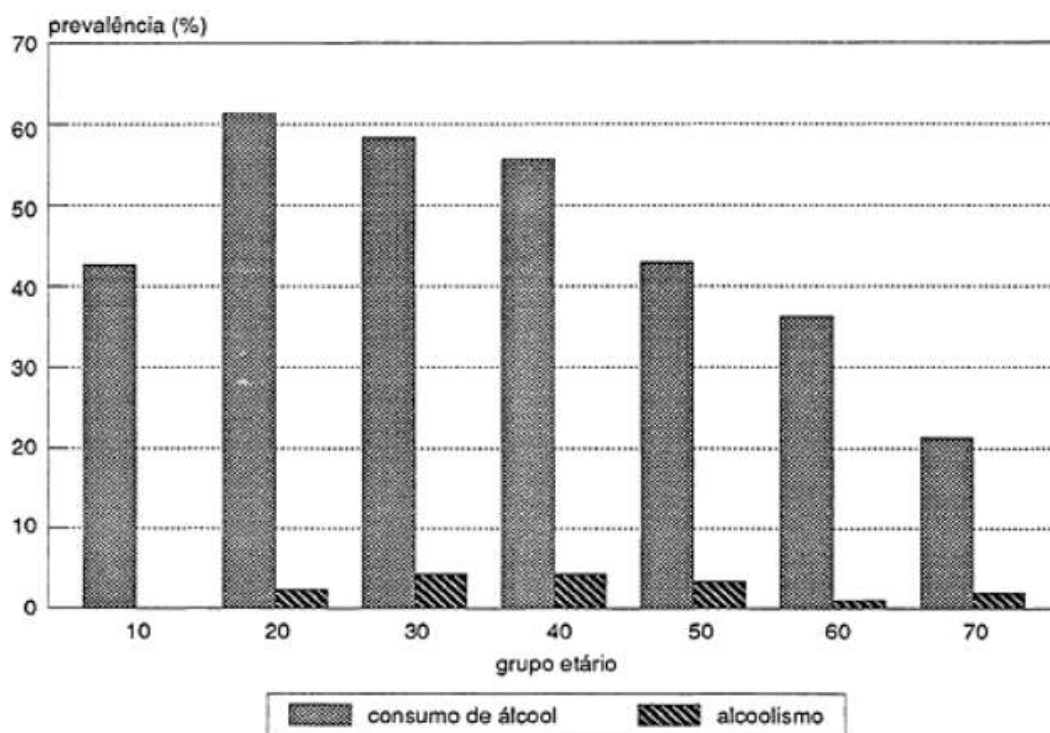
Journal of Medicine and Health Promotion. 2019; 4(4): 1351-1363.

negativas e sérias consequências principalmente a nível orgânico, social e psicológico¹⁹. A utilização do álcool pelo homem possui várias finalidades como: diminuir a ansiedade, promover maior contato social, além disso, a substância ativa das bebidas alcoólicas, o etanol, produz inicialmente um estado de euforia e desinibição, seguindo-se um efeito depressivo sobre o sistema nervoso^{20,21}.

O álcool etílico ou etanol é uma substância psicoativa, absorvida no trato gastrointestinal passando por vários processos bioquímicos no organismo humano. Assim sendo, seu uso inadequado pode trazer graves consequências orgânicas, psicológicas e sociais, caracterizando a condição conhecida como alcoolismo, hoje tratada como síndrome de dependência do álcool²².

Epidemiologicamente o alcoolismo é considerado uma síndrome multifatorial, que envolve em sua etiologia fatores genéticos e familiares, sociais, psicológicos, renda familiar e nível social²³. A figura 4 destaca a faixa etária onde há predomínio de alcoolismo nos brasileiros, a prevalência acima de 50% está na faixa etária de 20 – 40 anos idade²⁴. Considerada a idade fértil para mulheres, caso que justifica maior incidência de casos de anemia para gestantes e seus filhos crianças entre 06 e 59 semanas.

Figura 4. Prevalência do consumo de álcool e alcoolismo em grupos etários brasileiros.



Fonte: Adaptado Almeida e Coutinho²⁴.

Uma das principais consequências orgânicas associadas com o alcoolismo é a Doença Hepática Alcoólica Crônica (DHAC), sendo o seu diagnóstico precoce difícil, uma vez que nem sempre é fácil fazer relação direta entre o consumo de álcool e a doença hepática. Há muitas alterações orgânicas associadas ao consumo excessivo de álcool, principalmente a nível da medula óssea²⁵.

As alterações nas linhas eritróide, granulocítica e megacariocítica, isoladamente ou concomitantemente, assim como alterações hematológicas a nível periférico, sendo as mais evidentes a anemia, a leucopenia, trombocitopenia e aumento no volume globular médio (VGM)¹⁹.

3.4 Técnicas de diagnóstico das anemias

As causas que levam um paciente a quadros de anemia variam entre hemorragias, aumento da destruição de eritrócitos e diminuição da produção dos Ert. Cada uma destas causas inclui diversos distúrbios como hemoglobinopatias, deficiências nutricionais (especialmente de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico/folatos), doença hepática, neoplasias, infeções bacterianas e parasitemias, como a malária²⁶.

O diagnóstico da anemia assenta na determinação do hemograma, na microscopia do esfregaço sanguíneo e na contagem de reticulócitos, sendo que em determinados casos pode ser necessário a realização de uma biópsia ou aspirado de medula óssea⁶. Quadros de anemia apresenta-se nos esfregaços sanguíneos em laboratórios de diagnóstico clínico através da visualização de: hemácias com tamanho e formas alteradas, pouco coradas, número de hemácias reduzidas.

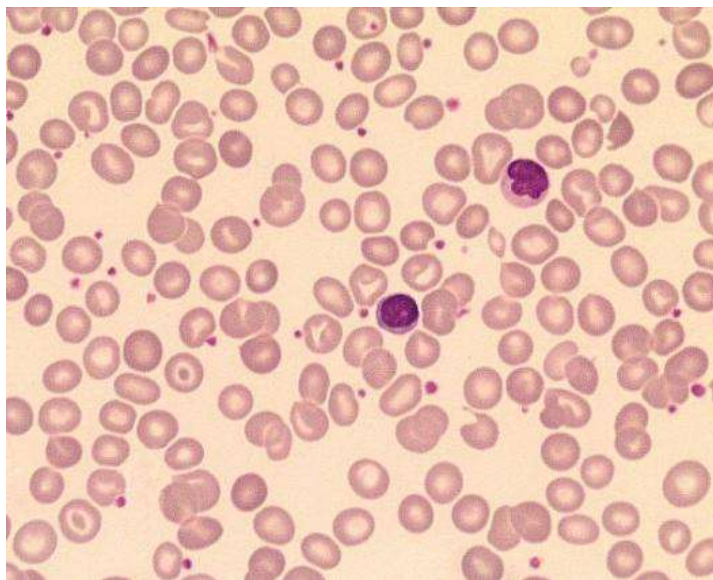
Quando a história clínica, a análise do hemograma, esfregaço sanguíneo e a contagem de reticulócitos, não são suficientes para o esclarecimento do surgimento da anemia, se faz necessário a realização de outros exames auxiliares de dosagens: ferritina, ferro sérico, vitamina B12, ácido fólico ou folatos, além de marcadores séricos para a detecção da presença/ausência de hemólise (Desidrogenase I LDH, bilirrubina), testes de função hepática, renal, tireoide e se necessário, a aspiração e biópsia medular⁵.

Através do estudo do esfregaço sanguíneo é possível a observação da morfologia eritrocitária, que permite a obtenção de diversas informações úteis na determinação do diagnóstico e da etiologia da anemia, permitindo também diferenciar a anemia macrocítica em anemia megaloblástica ou não-megaloblástica²⁷.

A anemia macrocítica pode ser caracterizada pela presença de macrócitos de contorno oval, poiquilocitose, anisocitose, que em associação com a presença de hipersegmentação dos neutrófilos, remete caracteristicamente para as anemias megaloblásticas, ou pela presença de macrócitos redondos, que caracteriza a doença hepática, alcoolismo ou casos de infiltração medular; o esfregaço pode ser visto na figura

5. Na anemia megaloblástica, podem estar igualmente presentes, eosinófilos hipersegmentados, pontuado basófilo e corpos de Howell-Jolly¹⁵.

Figura 5. Esfregaço sanguíneo de hemograma com hemácias macrocíticas hipocrômicas - Anemia Megaloblástica.



Fonte: Adaptado Failace e Fernandes⁷.

Neste sentido, a interferência de fatores externos como: alimentação, medicação, processos patológicos, uso de substâncias tóxicas e principalmente bebidas alcoólicas, irão provocar efeito tóxico sobre hepatócitos, haverá déficit de produção de novos Ert e os de nível sistêmico ficaram por mais tempo, aumentando de tamanho e perdendo sua Hb e capacidade total/eficaz de transporte. A anemia de etiologia alcoólica pode estar, ou não, associada a doença hepática, sendo que a sintomatologia relacionada com o alcoolismo ou hepatopatias é mais evidente do que a sintomatologia associada à anemia⁷.

4. Considerações Finais

As alterações do hemograma e da morfologia eritrocitária que determinam a presença de quadro de anemias macrocíticas, se devido à ingestão excessiva de álcool, apresentam alterações noutros parâmetros analíticos, entre os quais valores de ácido fólico ou folato eritrocitário normal ou baixo, sendo que a deficiência de folatos nos alcoólicos é comum, que pode ser justificado por uma dieta inadequada, má absorção, redução das reservas de folato no organismo (devido à diminuição da capacidade do fígado), e de aumento da excreção de folatos pela urina. A ingestão continuada de álcool, é frequentemente associada a anomalias nos parâmetros hepáticos, como as transaminases (ALT e AST) e gama-glutamil-transferase (GGT).

Logo, o exame de hemograma é sensível para diagnóstico da anemia, mas outros fatores podem levar a falsos-positivos ou falsos-negativos; as bebidas alcoólicas podem ocasionar um falso-positivo para anemia macrocítica, uma vez que essa substância altera o funcionamento normal dos hepatócitos e sequestro elementos necessários no metabolismo e maturação eritrocitária. Para fim de diagnóstico laboratorial de anemias o paciente deve evitar o consumo de bebidas alcoólicas e obedecer ao jejum recomendado pelo seu clínico antes da realização do exame.

Referências

1. Kujovich, J. L. Evaluation of anemia. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2016;43(2): 247-264.
2. Castro, T. G. D., Silva-Nunes, M., Conde, W. L., Muniz, P. T., Cardoso, M. A. Anemia e deficiência de ferro em pré-escolares da Amazônia Ocidental brasileira: prevalência e fatores associados. *Cadernos de Saúde Pública*. 2011;27:131-142.
3. OMS. A prevalência global de anemia em 2011. Genebra: Organização Mundial da Saúde. 2015.
4. Teodoro, L et al. Avaliação da anemia gestacional no contexto da gestante domiciliante de zona rural/Evaluation gendering anemia in the context of domestic gestant of rural area. *Brazilian Journal of Health Review*. 2019;2(2):1151-1171.
5. Gonçalves, M. T. P. Mecanismos, diagnóstico laboratorial e tratamento da anemia macrocítica. [Dissertação]. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2018.
6. Powell, D. J., Achebe, M. O. Anemia for the primary care physician. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2016;43(4):527-542.
7. Failace, R. Hemograma: manual de interpretação. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2015.
8. Ganz, T. Macrophages and systemic iron homeostasis. *Journal of innate immunity*, 2012;4(5-6):446-453.
9. Prentice, A. M. Clinical implications of new insights into hepcidin-mediated regulation of iron absorption and metabolism. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2017;71(Suppl. 3):40-48.
10. Longo, D.L., Kasper, D.L., Jameson J.L., Fauci, A.S., Hauser, S.L., Loscalzo J. Harrison – Medicina Interna. 18ª ed. Porto Alegre: McGraw Hill: Artmed; 2013.
11. Dzierzak, E., Philipsen, S. Erythropoiesis: development and differentiation. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2013;3(4):a011601.
12. Nelson, D. L., Cox, M. M. Lehninger Princípios de Bioquímica. 3ª ed. Barcelona: Ed Omega; 2006.
13. Ozaki, S. I., Matsui, T., Roach, M. P., Watanabe, Y. Rational molecular design of a catalytic site: engineering of catalytic functions to the myoglobin active site framework. *Coordination Chemistry Reviews*. 2000;198(1):39-59.
14. Reichert, C. O., Da Cunha, J., Levy, D., Maselli, L. M. F., Bydlowski, S. P., Spada, C. Hepcidin: homeostasis and diseases related to iron metabolism. *Acta haematologica*. 2017;137(4):220-236.
15. Bain, B. J. Células Sanguíneas: Um Guia Prático. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.
16. McPherson, R. A., Pincus, M. R. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods E-book. 23ª ed. Amsterdam, Elsevier Health Sciences; 2017.
17. De Benoist, B., Cogswell, M., Egli, I., McLean, E. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005; WHO Global Database of anaemia; 2008.
18. Fonseca, C., Marques, F., Robalo Nunes, A., Belo, A., Brilhante, D., Cortez, J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. *Internal medicine journal*. 2016;46(4):470-478.
19. Gualandro, S. F. M. Efeitos diretos e indiretos do etanol sobre o eritron: estudo em alcoolistas sob regime ambulatorial. [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1992.

20. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M. Farmacologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan; 1995.
21. Dias, A. P., Campos, J. A. D. B., Faria, J. B. Indicadores antropométricos do estado nutricional em alcoolistas crônicos na internação e na alta médica. Alimentos e Nutrição Araraquara. 2009;17(2): 181-188.
22. Costa, J. S., Silveira, M. F., Gazalle, F. K., Oliveira, S. S., Hallal, P. C., Menezes, A. M. B., Macedo, S. Consumo abusivo de álcool e fatores associados: estudo de base populacional. Revista de Saúde Pública. 2004;38:284-291.
23. Figlie, N., Fontes, A., Moraes, E., Payá, R. Filhos de dependentes químicos com fatores de risco bio-psicossociais: necessitam de um olhar especial?. Archives of Clinical Psychiatry. 2004;31(2): 53-62.
24. Almeida L, Coutinho E. S. Prevalence of alcoholic beverage consumption and alcoholism in a metropolitan region of Brazil. RevSaude Publica. 1993;27:23-9.
25. Latvala, J., Parkkila, S., Niemelä, O. Excess alcohol consumption is common in patients with cytopenia: studies in blood and bone marrow cells. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2004;28(4):619-624.
26. Manning, L. R., Russell, J. E., Padovan, J. C., Chait, B. T., Popowicz, A., Manning, R.S., Manning, J. M. As hemoglobinas humanas embrionárias, fetais e adultas têm diferentes intensidades de interface nas subunidades. Correlação com o tempo de vida na célula vermelha. Proteinscience. 2007;16(8):1641-1658.
27. Ford, J. Red blood cell morphology. International journal of laboratory hematology. 2013;35(3):351-357.