



Deficiência de ferro: consequências biológicas e propostas de prevenção

Umbelino, D.C.¹; Rossi, E.A.¹

¹Departamento de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara, SP, Brasil.

Recebido 13/11/06 / Aceito 30/11/06

RESUMO

A deficiência de ferro é, isoladamente, a deficiência nutricional mais comum no mundo. Embora afete adultos, particularmente mulheres em idade reprodutiva e durante a gestação, as maiores vítimas são as crianças menores de dois anos de idade. Atinge principalmente a população de países em desenvolvimento que possui menor acesso a dietas equilibradas e a serviços de saúde e é mais exposta a condições sanitárias precárias. A deficiência de ferro tem impacto sobre a resposta imune, a capacidade de trabalho de adultos e o desenvolvimento cognitivo de crianças. O combate e a prevenção da deficiência de ferro é uma das prioridades na promoção da saúde. As estratégias para se alcançar este objetivo incluem a avaliação e correção da deficiência de ferro em gestantes, a estimulação ao aleitamento materno, a realização de profilaxia com sulfato ferroso oral em prematuros e recém nascidos de baixo peso, o enriquecimento de alimentos e o envolvimento da comunidade.

Palavras-chave: deficiência de ferro; anemia; efeitos adversos; prevenção

INTRODUÇÃO

O ferro é um metal de transição, considerado um nutriente essencial para humanos desde 1860. A extensão da sua utilidade biológica está na capacidade de existir em diferentes estados de oxidação e de formar muitos complexos diferentes (Lönnerdal & Dewey, 1996). Como constituinte da hemoglobina, o ferro é requerido para o transporte de oxigênio e dióxido de carbono, estando assim, diretamente envolvido no processo de respiração celular (Guyton, 1991; Krause & Mahan, 1991).

A deficiência de ferro é, isoladamente, a mais comum das deficiências nutricionais do mundo. Estimativas recentes situam em mais de cinco bilhões o número de pessoas portadoras desta deficiência, ressaltando-se que metade das pessoas afetadas apresentam-se anêmicas, a manifestação mais severa da deficiência de ferro (Black, 2003).

Atualmente a anemia por deficiência de ferro não

pode ser considerada uma simples carência, facilmente combatida com uma terapia adequada, deve ser entendida como uma enfermidade sistêmica que afeta vários órgãos e sistemas, possivelmente de forma irreversível (Lönnerdal & Dewey, 1996; Walter, 1996).

Embora atinja adultos, principalmente mulheres em idade reprodutiva e durante a gestação, as maiores vítimas são as crianças com idade entre seis e 24 meses, período em que ocorre um crescimento acelerado. A deficiência de ferro tem impacto sobre a capacidade de trabalho de adultos, resposta imune e infecções, podendo também alterar o desenvolvimento psicomotor, o processo de aprendizado e a concentração das crianças (Walter, 1996).

A elevada incidência e as graves consequências da deficiência de ferro fizeram com que Organizações Nacionais e Internacionais estabelecessem como meta a eliminação dessa carência nutricional (International Conference on Nutrition, 1992; World Health Organization, 2001; Brasil, 2002; Brasil, 2005b).

Esta revisão visa contemplar vários tópicos, incluindo as características do metabolismo, importância biológica, epidemiologia e consequências biológicas da deficiência de ferro, e, finalmente, discutir a aplicação destas informações na prevenção e no combate desta carência nutricional.

FUNÇÕES

Os compostos de ferro presentes no organismo humano podem ser agrupados em duas categorias: os que exercem funções metabólicas ou enzimáticas (hemoglobina, mioglobina e enzimas), e os associados com o ferro de reserva.

Cerca de 67% do ferro total do organismo está presente na hemoglobina, que é constituída por quatro subunidades, cada qual com um grupo heme associado. Essa molécula tem somente quatro átomos de ferro, considerados essenciais pois se combinam com oxigênio nos pulmões e o libera nos tecidos (Krause & Mahan, 1991; Anderson, 2005).

A mioglobina, encontrada nas células musculares, contém cadeia polipeptídica única e um grupo heme idêntico ao da hemoglobina. Serve para armazenar e aumentar a taxa de difusão de oxigênio pela célula durante o exercício físico,

*Autor correspondente: Elizeu Antonio Rossi - Departamento de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Rodovia Araraquara-Jaú, km 1 - Caixa Postal 502 - CEP 14801-902 - Araraquara - SP, Brasil - Fone: (16) 3301-6922 E-mail: rossiea@fctfar.unesp.br

tornando a contração muscular mais eficiente (Anderson, 2005).

O ferro enzimático corresponde à cerca de 0,2% do ferro corporal total, sendo encontrado na forma de proteínas-heme, contendo um complexo ferroporfirina (como as citocromos que atuam no transporte de elétrons na cadeia respiratória), ferroflavoproteínas e enzimas que requerem ferro como cofator (Anderson, 2005).

A ferritina e a hemossiderina são os compostos férricos de reserva e estão envolvidos na manutenção da homeostase do ferro no organismo (Krause & Mahan, 1991).

O ferro atua também em processos metabólicos como na síntese de purinas (compostos estruturais do DNA e RNA), carnitina, colágeno e neurotransmissores (dopamina, serotonina e norepinefrina) (Anderson, 2005).

INGESTÃO DIÁRIA RECOMENDADA

As quantidades recomendadas de ingestão de ferro são baseadas nas perdas fisiológicas e no aumento de ferro corporal devido ao crescimento. A Tabela 1 apresenta os valores de Ingestão Diária Recomendada (IDR) de ferro adotados no Brasil (Brasil, 2005b).

Um homem adulto saudável perde aproximadamente 1mg de ferro por dia. Considerando que apenas de 10 a 15% do ferro presente na dieta é absorvido, recomenda-se uma ingestão média de 14mg de ferro por dia, quantidade esta que varia de acordo com o sexo e o estágio da vida. No caso de uma mulher adulta, ocorre perda adicional de cerca de 0,5mg de ferro por dia, correspondente ao fluxo menstrual mensal. No Brasil a IDR de ferro para mulheres em idade reprodutiva não é especificada, porém o Food and Nutrition Board recomenda a ingestão de 18mg de ferro por dia nesta fase (Food and Nutrition Board, 2001).

As necessidades dietéticas de ferro aumentam durante a gestação, pois a mulher necessita deste elemento para repor as perdas basais usuais, permitir a expansão das células vermelhas, prover ferro à placenta e ao feto e repor as perdas de sangue durante o parto. Durante a lactação a perda de ferro varia de 0,15 a 0,30mg/dia, quantidade inferior

à perda menstrual, que é freqüentemente ausente durante a lactação. Desta forma, as necessidades de ferro durante a lactação são semelhantes às quantidades recomendadas para mulheres não grávidas (Recommended Dietary Allowances, 1989).

ABSORÇÃO DO FERRO

O ferro está presente nos alimentos na forma heme (fontes animais) e não-heme (fontes vegetais). Entre as fontes dietéticas de ferro merecem destaque as carnes vermelhas e vísceras, mariscos, ovos e vegetais como brócolis, couve e espinafre (Franco, 1996).

O ferro heme representa 5 a 10% do ferro dietético, porém sua absorção pode chegar a 25% comparada a apenas 5% para o ferro não-heme (Powell et al., 1999; Awad & William, 2000; Anderson, 2005).

A absorção do ferro heme ocorre na mucosa das células intestinais como complexo de ferroporfirina intacto, sendo pouco afetada pela composição dos alimentos e secreções gastrintestinais. No citosol o ferro ferroso é enzimaticamente removido do ferro heme e combina-se com a apoferritina para formar a ferritina. Esta proteína atua como estoque intracelular de ferro e o transporta até a membrana basolateral, onde por transporte ativo o ferro é movido para o sangue.

Diferentemente do que ocorre com o ferro heme o ferro não-heme precisa, primeiramente, ser ionizado pela secreção gástrica para a forma ferrosa ou férrica para ser absorvido. Ao passar para o duodeno, onde o pH é perto da neutralidade, a maior parte da forma férrica é precipitada enquanto o ferro ferroso, mais solúvel em pH 7, permanece disponível para absorção. O ferro não-heme (iônico) entra na mucosa dos enterócitos por difusão facilitada, dirigida para o interior por um gradiente de concentração, e segue a via de transporte e passagem para o sangue idêntica à descrita para o ferro heme (Anderson, 2005).

O ácido ascórbico é o promotor mais eficaz da absorção de ferro, e recentemente, foi demonstrado que também pode influenciar no transporte e armazenamento do ferro no organismo (Lynch, 1997; Cook & Reddy, 2001). A absorção de ferro não heme é também aumentada pela presença de carne, vitamina A, ácido cítrico, málico, tartárico, láctico e outros ácidos orgânicos (Ballot et al., 1987; Garcia-Casal et al., 1998). Por outro lado, substâncias como taninos, polifenóis, fitatos e fibras alimentares foram relacionadas como inibidoras da absorção de ferro (Hallberg et al., 1989). A presença de processos patológicos no trato gastrintestinal como, dispepsia, diarreias, parasitoses, síndrome da má-absorção e processos infecciosos, podem retardar ou inibir a absorção de ferro (Annibale et al., 2000; Konno et al., 2000; Savilahti, 2000; Ruhl & Everhart, 2001).

Após sua absorção, o ferro passa a circulação ligado a uma proteína transportadora denominada transferrina, capaz de ligar dois átomos de ferro através de seus receptores. Estes receptores cedem ferro para a medula óssea para ser incorporado em novas moléculas de hemoglobina, para outros tecidos que requerem ferro e para os locais de

Tabela 1 - Ingestão Diária Recomendada (IDR) de ferro.

Estágio da Vida	Ferro (mg/d)*
<i>Adultos</i>	14
<i>Lactentes</i>	
0-6 meses	0,27
7-11 meses	9,00
<i>Crianças</i>	
1-3 anos	6,00
4-6 anos	6,00
7-10 anos	9,00
<i>Gestantes</i>	27
<i>Lactantes</i>	15

* 10% de biodisponibilidade
Fonte: Brasil, 2005b.

armazenamento. Depois da liberação, a transferrina torna-se novamente disponível para transportar o ferro (Aires, 1991).

A quantidade de transferrina livre no sangue parece regular a absorção de ferro da membrana intestinal. A transferrina é geralmente saturada com ferro até um terço de sua capacidade total. Em indivíduos que apresentam níveis de ferro normal no organismo a transferrina permanece saturada, ocorrendo menor absorção e maior perda de ferro nas células mucosas por descamação. Enquanto que naqueles que apresentam deficiência de ferro, a transferrina é menos saturada e maior quantidade de ferro é absorvida a partir da mucosa intestinal. O fenômeno inverso é verificado em pessoas que apresentam excesso de ferro, ou seja, eleva-se a excreção e limita-se a absorção, demonstrando a existência de um mecanismo de auto-regulação da absorção do ferro (Krause & Mahan, 1991; Anderson, 2005).

A homeostase de ferro no organismo é mantida pelo processo de absorção, pois apenas pequenas quantidades são excretadas. O excesso de ferro é armazenado sob a forma de ferritina, sendo facilmente mobilizado quando as necessidades corporais deste mineral aumentam. Quantidades menores de ferro são armazenadas como hemossiderina, uma forma de depósito mais estável e menos acessível. O ferro do corpo é perdido através de sangramento e, em quantidades muito pequenas, pela excreção fecal, transpiração e esfoliação normal do cabelo e da pele (Anderson, 2005; Finch, 1994).

ESTÁGIOS DA DEFICIÊNCIA DO FERRO

A deficiência de ferro se instala quando ocorre balanço negativo entre a quantidade de ferro incorporado a partir da dieta e as necessidades de ferro decorrentes de perdas e necessidades fisiológicas. Na maioria das vezes, isto acontece em consequência do consumo insuficiente de ferro na dieta, podendo também se desenvolver ou se agravar devido a perdas patológicas.

Uma vez estabelecido o balanço corporal negativo de ferro, a deficiência desenvolve-se em etapas consecutivas com aumento gradativo de sua severidade: i) Depleção das reservas de ferro: diante da situação de balanço negativo de ferro, o organismo utiliza as reservas corporais para produção de hemoglobina. A taxa de hemoglobina se situa dentro da normalidade, mas ocorre diminuição da ferritina sérica; ii) Eritropoiese limitada pela falta de ferro ou deficiência de transporte: a progressiva utilização das reservas de ferro leva à redução da saturação da transferrina e dos níveis de ferro sérico. A taxa de hemoglobina ainda se mantém normal; iii) Anemia ferropriva: além de todas as anormalidades descritas nas fases anteriores, a taxa de hemoglobina cai, e os eritrócitos tornam-se microcíticos e hipocrômicos (Krause & Mahan, 1991; Anderson, 2005).

A medida da concentração de hemoglobina constitui o teste laboratorial mais comum para a detecção seletiva da anemia por deficiência de ferro. Este teste é aceitável quer conceitualmente, uma vez que a anemia ferropriva se traduz

por concentrações subnormais de hemoglobina, quer operacionalmente, devido à facilidade e baixo custo da dosagem. A determinação de ferritina sérica (FS), saturação da transferrina (ST), protoporfirinas eritrocitárias livres (PEL) e o cálculo dos índices hematimétricos, como o volume corpuscular médio (VCM), a hemoglobina corpuscular média (HMC) e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), são comumente utilizados para diagnosticar a deficiência de ferro (Dallmann, 1996). O *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES II) propôs dois modelos para avaliar a carência de ferro que seguem uma combinação de parâmetros. O "modelo VCM" que utiliza a ST, PEL e o VCM e o "modelo da ferritina" que adota a ST, PEL e FS. Segundo estes critérios o indivíduo é considerado deficiente em ferro quando dois ou mais parâmetros apresentam-se anormais (American Society for Clinical Nutrition, 1985).

EPIDEMIOLOGIA DA DEFICIÊNCIA DO FERRO

A deficiência de ferro é um problema nutricional com elevada prevalência mundial, sendo as crianças menores de dois anos de idade e as mulheres em idade reprodutiva os grupos mais vulneráveis a esta carência (Lönnerdal & Dewey, 1996).

Embora seja um problema de magnitude mundial, sua prevalência é mais acentuada em países em desenvolvimento devido ao baixo consumo de carnes, a pouca disponibilidade de suplementos e de alimentos enriquecidos com ferro e a alta frequência de infecções e parasitas gastrointestinais (Calvo & Gnazzo, 1990; Taylor et al., 1993; Lönnerdal & Dewey, 1996).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e a Organização das Nações Unidas (ONU) a prevalência média de anemia em crianças menores de quatro anos em países industrializados é de 20,1%, e de 39,0% em países em desenvolvimento. No grupo das gestantes as prevalências encontradas, por estas instituições, foram de 22,7% e 52,0% em países industrializados e em desenvolvimento, respectivamente. Estima-se ainda que para cada pessoa com anemia, exista, pelo menos, mais uma com deficiência de ferro (World Health Organization, 2001).

Os dados sobre a prevalência da anemia no Brasil ainda são poucos e dispersos. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a anemia por carência de ferro no Brasil atinge cerca de 50% de crianças em idade pré-escolar, 20% de adolescentes e 15 a 30% de gestantes (Brasil, 2000).

A evolução da anemia entre crianças menores de cinco anos na cidade de São Paulo foi estabelecida pela comparação dos dados obtidos nas pesquisas "Saúde e Nutrição das Crianças de São Paulo I e II" realizadas nos anos 1984/ 1985 e 1995/1996, pelo Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde da Universidade de São Paulo (NUPENS/USP). Este estudo evidenciou aumento significativo na prevalência de anemia (de 35,6% para 46,9%) e redução na concentração média de hemoglobina (11,6g/dl

para 11,0g/dl). A evolução desfavorável foi observada em ambos os sexos, em todas as faixas etárias e em todos os níveis econômicos, tendendo a ser mais grave para o terço mais pobre da cidade. Determinantes distais (renda e escolaridade) e proximais (tipo de aleitamento) da anemia evoluíram favoravelmente entre os inqueritos, não sendo capazes de explicar o aumento da enfermidade. A quantidade de ferro na dieta permaneceu estável e inferior às necessidades diárias, justificando a elevada prevalência, porém, não explicando seu aumento (Monteiro, et al., 2000).

Um estudo realizado em lactentes de seis a 12 meses, atendidos na rede pública de saúde do município de Viçosa, Minas Gerais, verificou que 60,8% das crianças apresentavam anemia ferropriva (Silva et al., 2002).

Em Pelotas, no Rio Grande do Sul, observou-se que a prevalência de anemia em crianças menores de seis anos de idade, atendidas pela Pastoral da Criança foi de 53%. Os fatores positivamente associados à anemia foram a baixa idade da criança, família numerosa e classe social inferior. Por outro lado, a disponibilidade de água encanada em casa e o maior peso ao nascer foram fatores protetores (Santos, et al., 2004).

Um trabalho conduzido na região Centro-Oeste, no município de Goiânia, Goiás, indicou que 60,9% dos lactentes entre seis e 12 meses de idade, atendidos pela Unidade Pública de Saúde, eram anêmicos. A principal etiologia da anemia foi a ferropriva, cuja prevalência variou de 87% a 97,8% de acordo com os parâmetros e critérios adotados no diagnóstico (Handler et al., 2002).

Em Belém, cidade localizada na região Norte do país, 55,1% dos lactentes de seis a 24 meses de idade, atendidos pelo Centro de Saúde-Escola, eram portadores de anemia ferropriva (Neves et al., 2005).

No Nordeste brasileiro estes números são ainda mais alarmantes. Segundo os dados do estudo conduzido no município de Caruaru, Pernambuco, em 1999, 77,5% das crianças entre seis e 23 meses de idade, atendidas nas Unidades de Saúde da Família, eram anêmicas (Ferreira et al., 2003).

O empobrecimento da população e a falta de recursos para adquirir alimentos saudáveis não são as únicas causas da anemia. Apesar da pobreza ser um forte empecilho para uma dieta diversificada, com alimentos ricos em ferro, acredita-se que a má educação alimentar e o hábito de comer fora de casa são fatores determinantes do problema, o que explicaria sua elevada prevalência também em países desenvolvidos.

CONSEQUÊNCIAS BIOLÓGICAS DA DEFICIÊNCIA DO FERRO

O estudo das consequências biológicas da deficiência de ferro em humanos é particularmente difícil, pois normalmente, essa carência está associada à privação de outros nutrientes, cujos efeitos são inter-relacionados. Existe ainda um problema de ordem ética com o estudo observacional de pessoas com diagnóstico de deficiência de ferro, e que durante o protocolo, não recebem tratamento adequado (Oppenheimer, 2001).

Estas limitações, apesar de dificultar, não impediram a identificação dos efeitos da deficiência de ferro nos diferentes estágios do desenvolvimento humano.

A consequência mais óbvia da deficiência de ferro é a anemia e todas as suas seqüelas: fraqueza, fadiga, palidez e taquicardia. No entanto, evidências científicas indicam que essa deficiência pode afetar adversamente processos metabólicos, como a síntese de DNA, o metabolismo de várias enzimas e o transporte de elétrons, provocando alterações na capacidade de trabalho, na resposta imune e nas funções cognitivas do lactente e da criança (Baynes & Bothwell, 1990).

Deficiência de ferro e capacidade de trabalho

A capacidade de trabalho é medida pela capacidade aeróbica, resistência e produtividade. No entanto, o estudo dos efeitos da deficiência de ferro torna-se difícil devido a complexidade de fatores envolvidos na modulação desta atividade.

Uma revisão crítica de 29 pesquisas científicas, realizada por Haas & Brownlie (2001), demonstrou forte efeito causal entre anemia por deficiência de ferro e capacidade de trabalho em animais e humanos. O mecanismo proposto para explicar este efeito inclui a redução no transporte de oxigênio associado à anemia e a diminuição na capacidade oxidativa celular.

A deficiência de ferro sem anemia causa redução mais sutil na capacidade de trabalho, porém, o segmento da população acometido é muito maior. Portanto, as consequências econômicas e sociais dos diferentes níveis de deficiência de ferro justificam os investimentos necessários para corrigir esta carência e melhorar o capital humano.

Deficiência de ferro e resposta imune

A revisão da literatura apresenta-se conflitante a respeito da relação entre a deficiência de ferro e a susceptibilidade à infecção. Existem mecanismos que demonstram que a deficiência de ferro favorece a instalação de infecções, enquanto outros evidenciam que uma pequena carência de ferro protege o organismo de infecções. A tendência atual é aceitar que tanto a sobrecarga quanto a deficiência de ferro resultam em mudanças na resposta imune.

Estudos *in vitro* indicam que a deficiência de ferro reduz alguns aspectos da imunidade mediada por células, incluindo alterações funcionais em linfócitos, macrófagos e neutrófilos. Na deficiência de ferro o número de neutrófilos e a sua capacidade de fagocitar bactérias são normais, mas estes são incapazes de destruir certos tipos de bactérias fagocitadas, favorecendo o desenvolvimento da infecção. A imunidade humoral não é afetada pela deficiência de ferro e a significância da hipoferremia no crescimento de microrganismos é incerta (Chandra, 1973; Krantman et al, 1982; Scrimshaw & San Giovanni, 1997; Oppenheimer, 2001).

Por outro lado, alguns microrganismos precisam de ferro para seu crescimento, observando-se aumento na sua

virulência quando aumenta a biodisponibilidade de ferro. Estudos utilizando modelo animal sugerem que organismos que passam parte do seu ciclo vital intracelularmente, como o protozoário causador da malária (*Plasmodium*), as micobactérias, *Salmonella* invasiva e *Yersinia*, apresentam crescimento e virulência prejudicados pela deficiência de ferro e são beneficiados pela terapia com este mineral (Oppenheimer, 2001). Particularmente em relação a *Yersinia* enterocolítica, a habilidade de capturar íons ferro é um dos fatores que diferenciam as cepas de alta e baixa virulência (Baumler et al., 1993). A captura de ferro ocorre por dois mecanismos: um através dos sideróforos, que quelam o ferro ligado a proteínas eucarióticas e o transporta a receptores específicos na membrana externa bacteriana, liberando-o no citoplasma, e o outro consiste em utilizar o ferro ligado à proteína heme. O yersinióforo, um sideróforo endógeno, é sintetizado somente pela *Y. enterocolítica* de alta virulência (1B/O:8), enquanto os sideróforos exógenos são sintetizados por outras bactérias ou adquiridos durante a administração de certas drogas (Carniel, 1995; Falcão & Falcão, 2006).

Em 1977, Barry & Reeve estudaram os efeitos da administração de ferro dextran intramuscular em recém-nascidos polinésios durante um período de dois anos. A incidência de septicemias neonatais neste período foi de 22 por 1000, sendo reduzida a 1,8 por 1000 depois de interrompida a administração de ferro. Alguns parâmetros como a não determinação da frequência de infecções antes da administração de ferro e a não existência de um grupo controle, enfraqueceram as conclusões dos autores que atribuíram o aumento das mortes por septicemia ao tratamento com ferro.

As possíveis evidências de efeito protetor da baixa concentração de ferro na morbidade causada pela malária são indiretas e inconclusivas. Oppenheimer et al (1984, 1986) verificaram que crianças com redução na concentração de hemoglobina ao nascer foram menos susceptíveis à malária e outras infecções durante o primeiro ano de vida. Porém, esta relação pode, alternativamente, ser resultado do efeito associado à talassemia - α , uma hemoglobinopatia comum na população estudada, que causa anemia e protege contra a malária e outras infecções.

A divergência e a contradição nos resultados relatados podem ser explicadas, em parte, pelas diferenças no grau de exposição e predisposição a infecções. As populações de países tropicais em desenvolvimento estão expostas a outras deficiências nutricionais e este fato pode elevar de forma significativa a suscetibilidade a infecções. Além disso, mesmo que exista uma associação clara entre deficiência de ferro e infecção pode ser difícil distinguir os efeitos das causas, pois não só a deficiência de ferro pode levar a infecção como a infecção pode levar a deficiência de ferro por prejudicar sua absorção (Walter, 1996).

Deficiência de ferro na gestação e função cognitiva no lactente e na criança

Em mulheres gestantes, especialmente nas adolescentes, a deficiência de ferro está relacionada ao aumento da

morbidade e mortalidade materna e fetal e ao nascimento de bebês com baixo peso (Bhargava, 1991).

O ferro é utilizado pelas células cerebrais, estando envolvido na função e síntese de neurotransmissores. Youdim et al (1989) estudaram os efeitos da deficiência de ferro na bioquímica do cérebro e observaram diminuição significativa da neurotransmissão dopaminérgica resultante da redução do número de receptores D_2 dopamina. Como conseqüências foram constatadas modificações em reações bioquímicas e comportamentais dopamina-dependentes, na qual a mais importante é a redução no processo de aprendizagem.

A distribuição de ferro no cérebro do rato e do homem é semelhante, acumulando-se deste a gestação até à idade adulta precoce, sendo os animais jovens mais sensíveis à deficiência. As ratas que apresentam deficiência de ferro entre a gestação e o 21^o dia após o nascimento não mais recuperam a concentração normal deste mineral no cérebro, mesmo depois de muito tempo de terapia, enquanto as ratas que apresentam carência próxima à idade adulta recuperam os níveis cerebrais de ferro entre uma e três semanas de tratamento. Este período em que a rata fica mais exposta às conseqüências da deficiência de ferro é chamado de "janela de vulnerabilidade" e em humanos deve situar-se entre seis meses e dois anos de idade, onde ocorre o último surto de desenvolvimento cerebral e a manifestação das capacidades mentais e motoras fundamentais (Dallman & Spirito, 1977).

Estudos realizados em lactentes e crianças confirmam a associação da anemia ferropriva durante os dois primeiros anos de vida a modificações comportamentais e atraso no desenvolvimento psicomotor. Estes efeitos parecem persistir após vários meses de terapia e não se sabe ao certo se são reversíveis e em que grau (Walter et al, 1989; Halterman et al., 2001).

Walter et al (1989) e Lozoff et al. (1987) observaram o efeito da administração de ferro na função cognitiva de crianças com idades entre três e 23 meses, subdivididas, segundo o grau de deficiência de ferro, em não anêmicas, deficientes em ferro, porém não anêmicas e anêmicas. O desenvolvimento comportamental e cognitivo das crianças foi avaliado utilizando-se as escalas Bayley de desenvolvimento infantil, que possibilita determinar o desenvolvimento psicomotor dos três aos 30 meses de idade e o seu caráter universal permite a comparação entre estudos. Os resultados mostraram que apenas as crianças anêmicas diferiram significativamente ($p < 0,0001$) das outras duas categorias em relação ao desenvolvimento mental e motor. Após três meses de tratamento oral com ferro os escores psicomotores das crianças anteriormente anêmicas não foram elevados ao nível dos controles não anêmicos, apesar da sensível melhora na condição de ferro. Estes resultados sugerem que quando a deficiência de ferro progride para a anemia surgem efeitos adversos na performance mental e motora os quais persistem pelo menos três meses após a correção da anemia.

Com o objetivo de verificar se as conseqüências da deficiência de ferro persistem além da primeira infância, Lozoff et al (1992) observaram o desempenho pré-escolar de crianças costarriquenhas e chilenas com cinco anos de

idade e que haviam sido anêmicas durante a primeira infância. Uma avaliação abrangente com testes psicomotores mostrou que essas crianças apresentavam, em muitos testes, escores inferiores aos das crianças não anêmicas durante a mesma fase.

A deficiência de ferro também está relacionada à redução na performance acadêmica de crianças maiores, como demonstrado em uma investigação utilizando dados de 5398 crianças com idades entre seis e 16 anos. Testes matemáticos padronizados evidenciaram que as crianças com deficiência de ferro, anêmicas ou não, exibiam escores inferiores aos das crianças não deficientes. Estes resultados sugerem que a deficiência de ferro, mesmo sem anemia, pode levar a um risco no desenvolvimento cognitivo (Haltermann et al., 2001).

Apesar da coerência dos resultados, é importante ressaltar que outros fatores nutricionais relacionados com a absorção de ferro podem influenciar, de forma independente, a função cerebral. Entre estes fatores estão a baixa ingestão de ácido ascórbico que afeta a biodisponibilidade do ferro dietético e também influencia diretamente vários processos metabólicos no cérebro, a presença de fitato na dieta que inibe não só a absorção de ferro como também de zinco que pode afetar a performance mental e, finalmente, um estado de deficiência de ferro pode elevar a absorção de chumbo o qual, por sua vez, pode afetar a função cerebral (Hallberg et al., 1989).

Os mecanismos específicos e a significância das mudanças comportamentais decorrentes da deficiência de ferro não são completamente compreendidos. Mais estudos são necessários para esclarecer os efeitos da deficiência de ferro isoladamente, para avaliar a reversibilidade destes efeitos e para determinar a importância da deficiência de ferro moderada em crianças.

Alterações nos tecidos epiteliais

A estrutura e função dos tecidos epiteliais são afetadas quando a deficiência de ferro evolui para a anemia ferropriva grave. Ocorrem alterações nos tecidos da língua, boca, estômago e unhas que se tornam finas, planas e coiloníquias. Na boca as alterações incluem atrofia das papilas gustativas, ardência e vermelhidão, podendo adquirir uma aparência lisa e brilhante (Krause & Mahan, 1991).

PREVENÇÃO E COMBATE DA DEFICIÊNCIA DE FERRO

A prevenção e o combate da deficiência de ferro é uma das prioridades na promoção da saúde devido as suas graves conseqüências biológicas e implicações econômicas e sociais. As estratégias propostas para alcançar este objetivo variam de acordo com o estágio de desenvolvimento do paciente.

Durante a gestação, apesar da absorção de ferro estar moderadamente elevada, a quantidade absorvida da dieta e a mobilização do ferro de reserva, em geral, não é suficiente para suprir a demanda imposta, recomendando-se, além da orientação nutricional, a suplementação medicamentosa

preventiva (Siimes, 1996).

O aleitamento materno é uma forma eficaz de prevenir a deficiência de ferro em crianças nascidas a termo. Apesar da concentração de ferro no leite humano ser baixa quando comparada com a existente em uma alimentação diversificada, a sua biodisponibilidade é 50% a 100% superior a de qualquer outro alimento. Como a maioria do ferro é transferida durante o último trimestre da gestação, os recém-nascidos prematuros necessitam de suplementação medicamentosa durante o primeiro ano de vida (Recommended Dietary Allowances, 1989; Krause & Mahan, 1991).

A absorção gastrointestinal de ferro tem um papel imprescindível na regulação do balanço de ferro e falhas nas funções reguladoras normais deste mecanismo podem levar à deficiência. Alterações na absorção de ferro podem estar relacionadas a distúrbios gastrointestinais, como diarreias e parasitoses, síndrome da má absorção e processos infecciosos (Annibale et al., 2000; Konno, et al., 2000; Savilahti, 2000; Ruhl & Everhart, 2001). O controle de doenças crônicas e a sanitização adequada, que reduz a prevalência de doenças infecciosas e inflamatórias, podem garantir uma melhor absorção de ferro e prevenir sua deficiência.

A administração de ferro medicinal ou a adição de ferro ao produto alimentício apresentam eficácia reconhecida na prevenção e tratamento da deficiência de ferro (Torres et al., 1996). A suplementação medicinal tem a vantagem de produzir mudanças rápidas nos níveis de ferro e direcioná-lo àqueles segmentos da população que mais necessitam. Entretanto, a adição de ferro ao produto alimentício é considerada a melhor forma de se combater a deficiência de ferro em longo prazo, pois, não requer cooperação individual e o custo inicial e de manutenção é menor quando comparado ao programa de suplementação medicamentosa (Baltussen et al., 2004).

O Programa Nacional de Suplementação de Ferro, instituído no Brasil pela Portaria nº. 730, de 13 de maio de 2005, preconiza a suplementação universal de crianças de seis a 18 meses de idade, gestantes a partir da 20ª semana gestacional e mulheres até o 3º mês após o parto, como forma de prevenir a anemia ferropriva (Brasil, 2005a).

Em países industrializados, como os Estados Unidos, Canadá e vários países da Europa, a prática do enriquecimento ou fortificação de alimentos é recomendada e estimulada como uma forma de repor as perdas nutricionais que ocorrem durante o processamento e prevenir carências específicas (Ramakrishnan & Yip, 2002). No Brasil, a partir de 18 de junho de 2004 se tornou obrigatória a adição de ferro nas farinhas de trigo e de milho, devendo cada 100g de farinha fornecerem, no mínimo, 4,2 mg de ferro (Brasil, 2002).

O produto alimentício utilizado como veículo no enriquecimento deve ser acessível à parcela da população mais vulnerável à deficiência, consumido constantemente, apresentar baixa probabilidade de ser ingerido em altas quantidades e a adição de ferro não deve elevar o seu custo final. Produtos que contenham outros nutrientes que são afetados pela adição de ferro ou substâncias que inibem a

sua absorção devem ser evitados.

O enriquecimento com ferro é tecnicamente difícil, pois, as formas biodisponíveis são quimicamente reativas e freqüentemente produzem efeitos indesejáveis quando adicionadas aos alimentos. Desta forma, torna-se indispensável a utilização de fontes de ferro e de tecnologias que minimizem tais efeitos (Cook & Monsen, 1983).

Os sais solúveis de ferro, como o sulfato ferroso heptahidratado ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), são os mais absorvidos, porém freqüentemente produzem mudanças de cor ao formar complexos com compostos sulfurados, polifenóis e outras substâncias e catalisam reações de oxidação, resultando em odores e sabores indesejáveis. Devido a sua alta biodisponibilidade e baixo custo, os sais solúveis de ferro são utilizados para enriquecer alimentos estocados por tempo limitado. Compostos onde o ferro se encontra quelado, como o ferro aminoácido quelato e o sódio-ferro-etilenodiaminotetracético (NAFeEDTA), apresentam boa biodisponibilidade, entretanto com o inconveniente de serem mais caros (Viteri, et al., 1978; Pineda, 1994).

Recentemente, pesquisadores do nosso Laboratório de Tecnologia de Alimentos -LABTEC- da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara/UNESP, realizaram um estudo com o objetivo de enriquecer, com ferro, produtos derivados da soja, os quais pudessem representar uma nova alternativa de alimentos destinados ao controle da deficiência deste mineral. Foram avaliados o pão, o "leite", o sorvete e a "paçoca", todos processados na Unidade de Desenvolvimento e Produção de Derivados de Soja -UNISOJA - uma planta piloto instalada como extensão do LABTEC. Como fontes de ferro foram testados o $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, o NAFEDTA e o ferro aminoácido quelato. O estudo demonstrou ser viável o enriquecimento com ferro de todos os produtos, desde que se empregue o ferro na forma quelada (NAFeEDTA e ferro aminoácido quelato). A adição de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ conferiu características sensoriais desagradáveis ao "leite" e ao sorvete, o que foi constatado através das baixas médias obtidas nos testes sensoriais. Entretanto, o mesmo sal não reduziu a aceitação do pão e da "paçoca", sugerindo que estes produtos possuem a capacidade de mascarar as alterações provocadas pelo $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Mendonça, 2006).

As mesmas fontes de ferro foram estudadas, por outros pesquisadores do nosso grupo, no enriquecimento de um produto fermentado a base de soja, tipo iogurte. Os produtos foram enriquecidos com 12 mg de ferro elementar por litro e avaliados quanto ao tempo de fermentação, pH, acidez titulável, viscosidade, consistência e propriedades sensoriais. Os resultados evidenciaram que somente o $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ teve sua utilização comprometida por alterar adversamente as características sensoriais do produto. As demais formas testadas ((NAFeEDTA e ferro aminoácido quelato) não causaram alterações significativas ($p \geq 0,05$) nos parâmetros avaliados, mostrando-se adequadas para o processo de enriquecimento (Umbelino et al, 2001b).

A técnica da microencapsulação, utilizada para separar componentes reativos ou incompatíveis, constitui uma alternativa para prevenir os efeitos indesejáveis causados

pelos sais solúveis de ferro. O processo de obtenção de minerais encapsulados envolve a formação de lipossomas - vesículas microscópicas formadas pela dispersão de fosfolípidios em água que apresentam analogia constitucional e estrutural com as membranas celulares. Na tentativa de obter uma fonte de ferro biodisponível e que apresentasse características tecnológicas e sensoriais adequadas para o enriquecimento do "iogurte" de soja, foi desenvolvido, em nosso laboratório, um composto onde o $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ se encontra microencapsulado em membrana fosfolipídica. Os lipossomas foram preparados pelo método de hidratação do filme lipídico, sendo testadas as concentrações de 30, 15 e 8 mM de Epikuron 200SH (lecitina de soja hidrogenada e altamente purificada) e 1,0 e 0,5mg de ferro/ml. Os lipossomas foram analisados quanto à cinética de formação, eficiência de encapsulação e influência nas propriedades sensoriais do "iogurte". Os melhores resultados foram obtidos com 15mM de Epikuron 200SH e 1,0mg de ferro/ml. O "iogurte" de soja enriquecido com $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ microencapsulado apresentou elevada aceitação em relação a todos os atributos sensoriais avaliados e vida de prateleira comparável aos produtos não enriquecidos. Estes resultados demonstram que o processo de microencapsulação foi capaz de prevenir a oxidação do $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, responsável pelo aparecimento de sabores e odores indesejáveis que comprometem a aceitação dos produtos enriquecidos com ferro (Umbelino et al., 2001a).

A redução da deficiência de ferro depende da conscientização dos profissionais da saúde em relação à gravidade da situação e do envolvimento da comunidade, sendo os melhores resultados obtidos com a associação de mais de uma estratégia.

CONCLUSÕES

A deficiência de ferro é amplamente distribuída em nosso meio e suas conseqüências incluem redução na capacidade de trabalho, no desenvolvimento físico e mental dos lactentes e crianças e alteração da resposta imune.

Quando se considera que o desenvolvimento de um país é dependente dos recursos naturais e humanos, tem-se que encarar a deficiência de ferro como um problema social e econômico, uma vez que, uma população doente representa sérios problemas ao Estado.

As conseqüências e os fatores causais da deficiência de ferro são multissetoriais e a melhora nesta situação necessita de uma ação conjunta que mobilize vários setores da sociedade.

ABSTRACT

Iron deficiency: biological consequences and prevention strategies

Iron deficiency is the commonest nutritional deficiency in the world. Although it affects adults, particularly

women of reproductive age and during gestation, the most vulnerable group is children under two years of age. It affects mainly people living in developing countries, who have less access to balanced diets and health services and are exposed to precarious sanitary conditions. Iron deficiency has an impact on the immunity, adult work capacity and the cognitive development of children. Combating and preventing iron deficiency is one of the priorities in promoting public health. The strategies to achieve this end include the evaluation and correction of iron deficiency in pregnant women, the encouragement of breast feeding, oral iron supplementation in premature and newborn babies of low birth-weight, food enrichment and mobilization of the community.

Keywords: iron deficiency; anemia; adverse effects; prevention.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aires, MM. *Fisiologia*. 5.ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 1991. 800p.
- 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.
- Anderson JB. Minerais. In: Mahan LK, Escott-Stump S, Krause MV. *Alimentos, nutrição e dietoterapia*. São Paulo: Roca; 2005. p.107-45.
- Annibale B, Capurso G, Martino G, Grossi C, Delle Fave G. Iron deficiency anaemia and helicobacter pylori infection. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:515-9.
- Awad JR, William M. Metabolismo do heme e do ferro. In: Devlin TM. *Manual de bioquímica com correlações clínicas*. 4.ed. São Paulo: Edgard Blucher; 2000. p.837-55.
- Ballot H, Baynes RD, Bothwell TH, Gillooly M, Macfarlane BJ. The effect of fruit juices and fruits on the absorption of iron from a rice meal. *Br J Nutr* 1987; 57:331-43.
- Baltussen R, Knai C, Sharan M. Iron fortification and iron supplementation are cost-effective interventions to reduce iron deficiency in four sub regions of the world. *J Nutr* 2004; 134:2678-84.
- Barry DMD, Reeve AW. Increased gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. *Pediatrics* 1977; 60:908-12.
- Baumler RA, Koelenil R, Stojiljkovic I, Heesemann J, Braun V, Hantke K. Survey of newly characterized iron uptake systems of *Yersinia enterocolitica*. *Zentralbl Bakteriol* 1993; 278:416-24.
- Baynes RD, Bothwell TH. Iron Deficiency. *Annu Rev Nutr* 1990; 10:133-48.
- Bhargava SK. Relationship of maternal serum ferritin with fetal serum ferritin, birth weight and gestation. *J Trop Pediatr* 1991; 37:149-51.
- Black MM. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *J Nutr* 2003; 133:3927-31.
- Brasil. Resolução n.15 de 21 de fevereiro de 2000. Fortificação de ferro em farinhas de milho e trigo. *Diário Oficial da União*, 25 fev 2000. Disponível em: URL:<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1294> [10 out 2006].
- Brasil. Resolução n. 344 de 13 de dezembro de 2002. Regulamento técnico para a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. *Diário oficial da União*, 18 dez 2002. Disponível em: URL:<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1679> [10 out 2006].
- Brasil. Portaria nº 730, de 13 de maio de 2005a. Institui o Programa Nacional de Suplementação de Ferro, destinado a prevenir a anemia ferropriva e dá outras providências. *Diário oficial da União*, 17 mai 2005. Disponível em: URL:<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18512> [10 out 2006].
- Brasil. Resolução n. 269 de 22 de setembro de 2005b. Regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais. *Diário oficial da União*, 26 set 2005. Disponível em: URL:<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18828> [02 jan 2006].
- Calvo EB, Gnazzo M. Prevalence of iron deficiency in children aged 9-24mo. from a large urban area of Argentina. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:534-40.
- Carniel E. Chromosomal virulence factors of *Yersinia*: an update. *Contrib Microbiol Immunol* 1995; 13:218-24.
- Chandra RK. Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency. *Arch Dis Child* 1973; 48:864-6.
- Cook JD, Monsen ER. Iron fortification: an update. *Am J Clin. Nutr* 1983; 38:648-59.
- Cook JD, Reed MB. Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:93-8.
- Dallman PR, Spirito RA. Brain iron in the rat extremely slow turnover in normal rats may explain long-lasting effects of early iron deficiency. *J Nutr* 1977; 107:1075-81.
- Dallman PR. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro no lactente e na criança pequena. *An Nestlé* 1996; 52:18-24.
- Falcão JP, Falcão DP. Importância da *Yersinia enterocolitica* em microbiologia médica. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2006; 27:9-19.
- Ferreira MLM, Ferreira LOC, Silva AA, Batista Filho M. Efetividade da aplicação de sulfato ferroso em doses semanais no programa saúde da família em Caruarú, Pernambuco,

Deficiência de ferro

- Brasil. *Cad Saúde Pública* 2003; 19(2):375-81.
- Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994; 84:1697-702.
- Food and Nutrition Board. Dietary Reference intakes (DRI's): recommended intakes for individuals, vitamins and elements. National Academic Press, Washington, D.C. 2001. Disponível em: <http://www.nap.edu> [05 fev 2006].
- Franco G. *Tabela de composição dos alimentos*. 9.ed. São Paulo: Atheneu; 1996. p.232-7.
- Garcia-Casal MN, Layrisse M, Solano L, Baron MA, Arguello F, Llovera D, Ramirez J, Leets L, Tropper E. Vitamin A and beta-carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J Nutr* 1998; 128:646-650.
- Guyton AC. *Tratado de fisiologia médica*. 8.ed. São Paulo: Guanabara; 1991. p.316-8.
- Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001; 13 (Suppl): 676-90.
- Hallberg L, Brune M, Rossander L. Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:140-4.
- Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficient and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in United States. *Pediatrics* 2001; 107:1381-6.
- Handler MC, Juliano Y, Sigulem DM. Anemia do lactente: etiologia e prevalência. *J Pediatr*. 2002; 78(4):321-6.
- International Conference On Nutrition. *World Declaration and Plan of Action for Nutrition*. Rome: FAO, 1992. 41p.
- Konno M, Muraoka S, Takahashi, M, Imai T. Iron-deficiency anemia associated with *heliobacter pylori gastritis*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:52-6.
- Krantman HL, Young SR, O'Donnell CM, Rachelefsky GS, Stiehm, ER. Immune function in pure iron deficiency. *Am J Dis Child* 1982; 136:840-4.
- Krause MV, Mahan LK. Cuidado nutricional em anemias. In: Krause MV, Mahan LK. *Alimentos nutrição e dietoterapia*. 7.ed. São Paulo: Roca, 1991. p.581-8.
- Lönnerdal B, Dewey KG. Epidemiologia da deficiência de ferro no lactente e na criança. *An Nestlé* 1996; 52:11-7.
- Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW. Iron deficiency anemia and iron therapy: effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987; 79:981-95.
- Lozoff B, Jimenez E, Wolf A. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1992; 326:575-6.
- Lynch SR. Interaction of iron with other nutrients. *Nutr Rev* 1997; 55:102-10.
- Mendonça JE. *Estudo da viabilidade sensorial do enriquecimento com ferro de vários produtos derivados da soja e a quantificação de seus teores em isoflavonas* [Dissertação]. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP; 2006.
- Monteiro CA, Szarfarc SC, Mondini L. Tendência secular da anemia na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). *Rev Saúde Pública* 2000; 34(Suppl 6):62-72.
- Neves MBP, Silva EMK, Morais MB. Prevalência e fatores associados à deficiência de ferro em lactentes atendidos em um centro de saúde-escola em Belém, Pará, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21(6):1911-8.
- Oppenheimer SJ, Macfarlane SBJ, Moody JB, Bunari O, Williams TE, Harrison C, Hendrickse RG. Iron and infection in infancy. Report on field studies in Papua New Guinea. 1. Demographic description and pilot surveys. *Ann Trop Paediatr* 1984; 4:135-43.
- Oppenheimer SJ, Gibson FD, Macfarlane SBJ, Moody JB, Harrison C, Spencer A, Bunari O. Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria. Report on clinical studies in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; 80: 603-12.
- Oppenheimer SJ. Iron and Its Relation to Immunity and Infectious Disease. *J Nutr* 2001; 131(Suppl):616-35.
- Pineda O. El uso del hierro aminoquelado en el control de la deficiencia de hierro y de anemia ferropriva. In: Resúmenes de lo congreso latinoamericano de nutrición; 1994 Nov 15; Caracas.
- Powell JJ, Jugdaohisigh R, Thompson RP. The regulation of mineral absorption in the gastrointestinal tract. *Proc Nutr Soc* 1999; 158:147-53.
- Ramakrishnan U, Yip R. Experiences and challenges in industrialized countries: control of iron deficiency in industrialized countries. *J Nutr* 2002; 132(Suppl):820-4.
- Recommended Dietary Allowances, 10 ed. Washington: Academy Press; 1989. p.195-205.
- Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of iron-deficiency anaemia with esophagitis and hiatal hernia: hospital findings from a prospective population based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:322-6.
- Santos I, Cesar JÁ, Minten G, Valle I, Neumann NA, Cercato E. Prevalência e fatores associados à ocorrência de anemia entre menores de seis anos de idade em Pelotas, RS. *Rev Bras Epidemiol* 2004; 7(4):403-15.
- Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(Suppl):61-6.
- Scrimshaw NS, San Giovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(Suppl):464-77.
- Siimes M. Prevenção da deficiência de ferro na criança. *An Nestlé* 1996; 52:36-9.
- Silva DG, Franceschini SCC, Priore SE, Ribeiro SMR,

Deficiência de ferro

Szarfarc SC, Souza SB, Almeida LP, Lima NMM de, Maffia VCC. Anemia ferropriva em crianças de 6 a 12 meses atendidas na rede pública de saúde do município de Viçosa, Minas Gerais. *Rev Nutr* 2002; 15(3):301-8.

Taylor PG, Martines-Torres C, Méndez-Castellano H. The relationship between iron deficiency and anaemia in venezuelan children. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:215-8.

Torres AA, Lobo NF, Sato K, Queiroz SS. Fortificação de leite fluido na prevenção e tratamento da anemia carencial ferropriva em crianças menores de 4 anos. *Rev Saúde Pública* 1996; 30:350-7.

Umbelino DC, Rossi EA, Cardello HMAB. Estudo do efeito do processo de microencapsulação do FeSO₄.7H₂O nas propriedades sensoriais do "iogurte" de soja. *Alim Nutr* 2001a; 12:103-14.

Umbelino DC, Cardello HMAB, Rossi EA. Efeito de diferentes sais de ferro sobre as características sensoriais do "iogurte" de soja. *Arch Latinoam Nutr* 2001b, 51:199-203.

Viteri FE, Garcia-Ibanez R, Torun B. Sodium iron NaFeEDTA as an iron fortification compound in Central America. Absorption studies. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:961-71.

Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989; 84:87.

Walter T. Conseqüências não hematológicas da deficiência de ferro. *An Nestlé* 1996; 52:25-35.

World Health Organization. Iron deficiency anaemia: Assessment, Prevention, and Control - A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001. Disponível em: URL:http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/who_NHD_01.3.pdf [02 out 2006]

Youdim MBH, Ben-Shachar D, Yehuda S. Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain and behavior. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:607-17.