

Série de Publicações ILSI Brasil

FUNÇÕES PLENAMENTE  
RECONHECIDAS DE NUTRIENTES

FERRO

Mauro Fisberg

*Pediatra nutrólogo. Professor associado e coordenador clínico do Centro de Atendimento e Apoio ao Adolescente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).  
Coordenador Científico da Força-Tarefa Estilos de Vida Saudável - ILSI Brasil*

Josefina Aparecida Pellegrini Braga

Pediatra hematologista. Professora adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Teresa Negreira Navarro Barbosa

Pediatra nutrólogo. Professora adjunta da disciplina de Pediatria da Universidade de Santo Amaro (Unisa)

Fernanda de Oliveira Martins

Nutricionista e bióloga. Mestre em Saúde Pública pela Faculdade de Saude Pública da Universidade de São Paulo (USP).  
Nutricionista da Nutrociência Assessoria em Nutrologia

ILSI



International  
Life Sciences  
INSTITUTE®

---

FORÇA-TAREFA ALIMENTOS FORTIFICADOS E SUPLEMENTOS  
COMITÊ DE NUTRIÇÃO  
ILSI BRASIL  
DEZEMBRO 2008

---



## 1. Introdução

O ferro é um nutriente fundamental para todas as células vivas, participando de numerosas vias metabólicas e considerado, desde 1860, essencial para os seres humanos (Lönerdal e Dewey, 1996). É componente do ciclo de Krebs, das moléculas que ligam e transportam oxigênio, dos citocromos da cadeia respiratória, de proteínas envolvidas na síntese do DNA e de numerosos outros sistemas enzimáticos. Apesar de sua importância para as células vivas, o ferro em estado livre pode ser tóxico por catalisar a formação de radicais livres, devendo sempre estar ligado a proteínas para prevenir danos tissulares (Andrews e Bridges, 1998, Braga e Barbosa, 2006). Consequentemente, seu balanço é rigorosamente regulado para manter sua homeostase, de modo que a quantidade absorvida é controlada, a fim de repor as perdas diárias. Desta forma, tanto sua deficiência quanto seu excesso podem ser prejudiciais ao organismo, com manifestações de anemia ou sobrecarga (Lönerdal e Dewey, 1996; Andrews e Bridges, 1998; Braga e Barbosa, 2006).

O ferro utilizado no organismo provém de três fontes: degradação da hemoglobina, ferro dietético e liberação dos estoques (Beard, 1996; Yip e Dallman, 1998).

## 2. Propriedades químicas

O ferro, metal de transição de número atômico 26 da tabela periódica, é o quarto elemento mais abundante na Terra, superado apenas pelo oxigênio, silício e alumínio. Apesar de sua abundância, é insolúvel no meio ambiente. Nos sistemas biológicos, se encontra em dois estados de oxidação: ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) e férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Na forma sólida existe como metal ou compostos químicos. Na forma em pó, possui cor cinza a negra. (Beard 2001; Braga e Barbosa, 2006).

Em soluções aquosas, o ferro no estado ferroso é rapidamente oxidado ao estado férrico, insolúvel em pH fisiológico. Para que seja mantido em solução e ser utilizado pelo organismo, o ferro necessita sempre estar unido a compostos quelantes. Estes, como a transferrina no plasma, são sintetizados pelo organismo e fundamentais na captação, no transporte e estoque do metal (Bridges, 1992; Braga e Barbosa, 2006).

## 3. Conteúdo e cinética do ferro

O conteúdo de ferro corporal em um indivíduo adulto corresponde entre 3g e 5g, distribuindo-se basicamente em duas categorias: a dos compostos essenciais ou funcionais, que correspondem a cerca de 80% deste ferro, fazendo parte desse grupo a hemoglobina (65% a 70%), a mioglobina, as citocromo-oxidases a,b,c, transferases, catalases e outras enzimas (ao redor de 10%). Os 20% restantes pertencem à categoria do ferro que se encontra sob a forma de depósito, estocado nos hepatócitos e nas células do sistema retículo endotelial (SRE), na forma de ferritina e hemossiderina, sendo 1/3 no fígado, 1/3 na medula óssea e o restante no baço e em outros tecidos (Yip e Dallman, 1998).

A circulação do ferro entre os dois compartimentos ocorre a partir de um ciclo praticamente fechado e muito eficiente. Em condições fisiológicas, por meio da reciclagem, o organismo consegue conservar e reutilizar o ferro proveniente da destruição das hemáceas senescentes. A cada 120 dias, os eritrócitos são removidos da circulação pelo SRE, 90% do ferro retorna à medula óssea através do plasma ligado a proteína, sendo reutilizado para a produção de novos glóbulos vermelhos; os 10% restantes são uti-

lizados por células de outros sistemas ou seguem para o depósito. Desse modo, em condições normais, pela reciclagem, o organismo consegue conservar e reutilizar o ferro já absorvido anteriormente. Esse mecanismo regulador é realizado pela placenta no feto e pela mucosa intestinal após o nascimento. Diariamente, uma pequena quantidade (1 a 2mg por dia) é excretada de maneira fisiológica, o que torna necessária a absorção de igual quantidade de ferro pela dieta, a fim de que seja mantida a quantidade de ferro corporal total (Andrews e Bridges, 1998; Braga e Barbosa, 2006) (Quadro 1).

**Quadro 1.** Distribuição e quantidades aproximadas do ferro corporal no adulto

DISTRIBUIÇÃO	%	QUANTIDADE de FERRO (mg)
<b>Ferro funcional</b>	70%-80%	
Hemoglobina	60%-70%	1700-2500 mg
Mioglobina/citocromos	5%-10%	300 mg
Enzimas	3%-5%	150 mg
Plasma (transferrina)	0,1%	3 mg
Absorção = perdas		1-2 mg
Depósitos de ferro	20%-30%	
Ferritina e hemossiderina	20%-30%	1000-1500 mg
<b>Ferro total</b>	100%	4000 mg

Fonte: Braga JAP, Barbosa TNN. *Fisiologia e Metabolismo do Ferro. O Ferro e a Saúde das Populações*, 2006.

#### 4. Metabolismo

A quantidade de ferro do organismo é altamente conservada e pouco do ferro absorvido é excretado. Perdas muito pequenas ocorrem a partir das fezes, de descamação dos enterócitos e da pele, da bile, e na urina. Na ausência de sangramento ou gravidez, apenas uma pequena quantidade é perdida a cada dia. Na infância, perdas de ferro diárias são estimadas em 0,2 mg para lactentes e 0,5 mg para idades de 6 a 11 anos (Expert Group on Vitamins and Minerals, 2002).

Homens adultos necessitam absorver apenas cerca de 1 mg/dia de ferro para manter o equilíbrio. A necessidade média de mulheres em fase reprodutiva é um pouco maior, cerca de 1,5 mg/dia, e aumenta durante a gestação, quando alcança 4 a 5 mg/dia, quantidade necessária para preservar o balanço de ferro (DRI, 2001; Expert Group on Vitamins and Minerals, 2002). Durante a lactação, as necessidades são semelhantes às quantidades recomendadas para mulheres não grávidas (Umbelino e Rossi, 2006).

Como o ferro está presente em muitos alimentos, e sua ingestão está diretamente relacionada à ingestão energética, e o risco de deficiência é maior quando as necessidades de ferro são maiores comparati-

vamente com as necessidades energéticas. Essa situação acontece na infância e adolescência, devido principalmente ao rápido crescimento, e em mulheres em idade fértil e gestantes, por aumento das necessidades (Zimmermann e Hurrell, 2007).

O principal fator que regula o conteúdo de ferro no organismo é a absorção intestinal, que ocorre nas vilosidades dos enterócitos duodenais e do jejuno superior. A absorção do ferro na luz intestinal é regulada conforme as necessidades orgânicas, aumentando na deficiência do mineral e diminuindo em situações de sobrecarga (Morgan e Oates, 2002; Morais, 2006). O processo de absorção ocorre em três estágios e compreende a captação do ferro pela borda em escova do enterócito, o transporte intracelular e a transferência para o plasma (Boccio e cols., 2003).

O principal mecanismo de absorção do ferro não-heme, forma encontrada nos alimentos de origem vegetal, requer um meio ácido para reduzir o  $\text{Fe}^{3+}$  dietético a  $\text{Fe}^{2+}$ . Nesta forma, o  $\text{Fe}^{2+}$  é captado via transportador de metal divalente 1 (DMT1). Uma vez dentro do enterócito, o ferro atravessa a membrana basolateral por meio do transportador denominado ferroportina e se liga a seguir à transferrina plasmática. O ferro heme, de origem nas carnes e vísceras, atravessa a membrana celular como uma metaloporfirina intacta. No interior do enterócito, é liberado da estrutura tetrapirrólica pela enzima hemoxygenase e passa para o sangue como ferro inorgânico. Desta forma, após a absorção pelo enterócito, tanto o ferro heme como o não-heme seguem o mesmo trajeto metabólico (Morais, 2006).

A transferrina, proteína de síntese predominantemente hepática, é a principal proteína de transporte do ferro para os tecidos. Embora apenas 1% do mineral encontre-se circulando na corrente sanguínea, sua função é fundamental, pois distribui o ferro para todo o organismo. Classicamente, o complexo ferro-transferrina une-se aos receptores de transferrina presentes nas superfícies celulares e entra nas células por mecanismo de endocitose. Intracelularmente, o ferro sofre redução e é então utilizado para a síntese do heme e outras proteínas ou levado a moléculas de ferritina, para armazenamento (Andrews e cols., 1999; Braga e Barbosa, 2006).

Mediante rigoroso controle e com o envolvimento de várias proteínas, ocorre a regulação da captação e armazenamento do ferro em função de sua disponibilidade no organismo. Quando os níveis intracelulares estão diminuídos há aumento na síntese dos receptores de transferrina e diminuição da ferritina, sucedendo o inverso em casos de níveis adequados (Roy e Enns, 2000).

O ferro que excede as necessidades metabólicas é armazenado principalmente sob a forma de ferritina e em pequena quantidade na forma de hemossiderina. No homem adulto, os estoques de ferro aumentam gradualmente ao longo da vida, já nas crianças e nas mulheres em idade fértil, devido à necessidade aumentada pelo rápido crescimento e pelas perdas menstruais, os estoques são menores. As reservas de ferro formadas durante a gestação são importantes para o recém-nascido, as quais, junto com o ferro exógeno obtido do leite materno, irão permitir a manutenção das necessidades do mineral até quatro a seis meses de vida (Beard e cols., 1996; Braga e Barbosa, 2006).

Assim, a principal diferença no balanço de ferro entre o adulto e a criança é o grau de dependência do ferro dietético. No adulto, 95% do ferro utilizado no organismo é reciclado da destruição dos eritrócitos senescentes e apenas 5% é proveniente da dieta. Já numa criança de, por exemplo, um ano de idade, o ferro dietético é responsável por 30% das necessidades metabólicas, enquanto 70% são procedentes da reciclagem (Bridges, 1992; Dallman e cols., 1992; Braga e Barbosa, 2006).

## 5. Funções atribuídas ao ferro no organismo

Em reconhecimento à crescente necessidade de proteger e promover a saúde pública, a Comissão Europeia organizou um projeto de regulamento das alegações nutricionais e de saúde (“health claims”), de maneira que necessitem de aprovação antes de serem lançadas no mercado. O documento apresenta funções plenamente reconhecidas para 28 vitaminas e minerais. Os “health claims” nutricionais, publicados no ano de 2003 pela *UK Joint Health Claim Initiative (JHCI)* em conjunto com a *Food Standards Agency*, também contemplaram o nutriente ferro, cujas funções aceitas e não aceitas pelo conselho da JHCI estão agrupadas no quadro 2.

**Quadro 2.** Funções aceitas e não aceitas pelo Comitê de Cientistas Líderes e pelo Conselho do *JHCI* para o nutriente ferro

Efeitos	Necessário	Contribuição	Função estrutural	Função normal	Recomendado pelo Comitê	Recomendado pelo Conselho
<b>Funções aceitas</b>						
Transporte de oxigênio	X			X	Sim	Sim
Produção de energia		X		X	Sim	Sim
Metabolismo de substâncias externas		X		X	Sim	Sim
Sistema imune	X			X	Sim	Sim
Formação do sangue		X	X		Sim	Sim
<b>Funções não aceitas</b>						
Desenvolvimento neurológico em embriões	X			X	Sim	Sim
Síntese de DNA, crescimento		X		X	Não	Não
Paladar		X		X	Não	Não

Adaptado do JHCL, 2003.

### 5.1. Transporte de oxigênio e formação do sangue

*O ferro é necessário para o normal transporte de oxigênio no corpo e contribui para a normal formação do sangue (JHCL, 2003)*

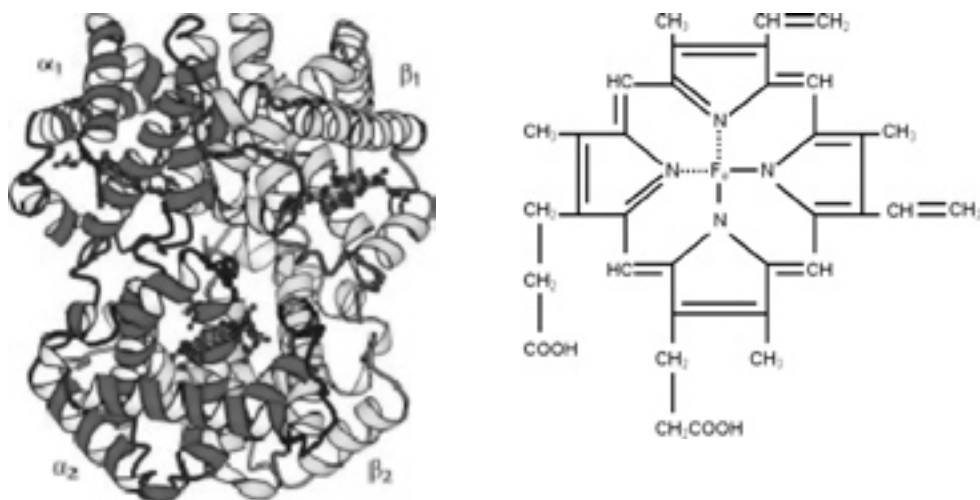
Nos seres vivos, o ferro é um elemento com papel essencial nos processos metabólicos, participando como co-fator nas reações de transferência e conservação de energia, fazendo parte também da síntese de biomoléculas, reações redox na cadeia de transporte de elétrons, tomando parte da estrutura molecular de diversas proteínas e enzimas e participando no transporte do oxigênio (Beard e cols., 1996; Andrews, 2000; Andrews, 2002; Hagar e cols., 2002).

O ferro é componente de inúmeras proteínas, incluindo enzimas e hemoglobina, sendo esta última de grande importância para o transporte de oxigênio para os tecidos (Andrews e Bridges, 1998; Yip e Dallman, 1998).

A participação do ferro na eritropoiese é das mais importantes. As principais funções do ferro estão presentes na forma de heme: hemoglobina, mioglobina e citocromos. A hemoglobina tem como função transportar oxigênio ( $O_2$ ) através da corrente sanguínea dos pulmões para os tecidos/órgãos, e retornar com dióxido de carbono ( $CO_2$ ) dos tecidos para os pulmões, sendo esta uma função vital (Yip e Dallman, 1998; Niero-Melo e cols., 2007).

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 (Umbelino e Rossi, 2006). Cada subunidade contém um grupo heme associado e cada grupo um átomo de ferro capaz de se ligar a uma molécula de oxigênio. Dessa forma, é fundamental que o ferro esteja disponível em quantidades suficientes para permitir a síntese adequada da hemoglobina pela medula óssea. Cada hemácia normal contém, aproximadamente, 640 milhões de moléculas de hemoglobina, que têm parte (heme) sintetizada na mitocôndria e parte (globina) no citoplasma (Yip e Dallman, 1998; Niero-Melo e cols., 2007) (Figura 1).

A medula óssea produz diariamente cerca de 6 g de hemoglobina, o equivalente a uma necessidade diária de ferro cerca de 20 vezes maior que a quantidade de ferro obtida pela dieta ou disponível na circulação, de uma única vez. Assim em condições normais, graças à reciclagem do ferro contido nas hemáceas, as necessidades de ferro são atingidas (Cavill, 2002).



**Figura 1.** Estrutura quaternária da hemoglobina.

## 5.2. Produção de energia

*O ferro contribui para a normal produção de energia* (JHCL, 2003)

Uma das principais funções biológicas do ferro em sistemas vivos é o seu papel no metabolismo energético devido à sua facilidade de doar e receber elétrons. Entre os compostos de ferro envolvidos na produção de energia destacam-se a hemoglobina, a mioglobina, as enzimas oxidativas como a dehidrogenase e os citocromos da cadeia oxidativa (Haas e Brownlie, 2001).

A mioglobina corresponde ao pigmento vermelho do músculo e armazena oxigênio para a sua utilização durante a contração muscular, sendo responsável por aproximadamente 10% do ferro corporal total. A mioglobina tem uma cadeia única com 153 aminoácidos e contém um grupo heme (porfirina coordenada a um átomo de ferro) no centro. É responsável por armazenar e aumentar a taxa de difusão de oxigênio pela célula durante o exercício físico, tornando a contração muscular mais eficiente (Umbelino e Rossi, 2006).

Os citocromos são um grupo de enzimas transportadoras de elétrons localizadas nas mitocôndrias de todas as células com função aeróbica, caracterizadas pela presença de um grupo heme (ferro-protoporfirina) como grupo prostético. Atuam no transporte de elétrons durante a produção de energia celular, na produção de energia mitocondrial (adenosina trifosfato – ATP) e podem ser também componente de enzimas não-dependentes do heme, como as desidrogenases do metabolismo energético (Briks, 1994).

Vários estudos têm demonstrado que a capacidade de trabalho, avaliada mediante capacidade aeróbica, corridas, eficiência energética, atividade voluntária e produtividade no trabalho apresenta forte correlação com o estado nutricional de ferro (Brownlie e cols., 2002; Lukaski, 2004). Uma revisão crítica de 29 estudos em animais e seres humanos com anemia por deficiência de ferro, realizada por Haas e Brownlie (2001), demonstrou forte relação causal entre essa condição e a capacidade aeróbica.

A diminuição da capacidade de atividade física nos indivíduos anêmicos está relacionada a vários fatores, como a redução do transporte de oxigênio e de sua oferta para os tecidos durante os exercícios e o decréscimo da capacidade oxidativa muscular. Essa diminuição se manifesta como uma redução da capacidade para o exercício prolongado, oxidação menos eficiente da glicose e aumento na utilização da via gliconeogênica, de modo que o fígado converte em glicose o lactato procedente do músculo (Yip e Dallman, 1998). Adicionalmente, o rendimento cardíaco é também afetado (Maguire e cols., 1982; Beard, 2001; Sen e Kanani, 2006).

Gera e cols. (2007), em recente revisão de estudos randomizados e controlados sobre o efeito da suplementação de ferro no rendimento físico de crianças e adolescentes, descrevem que a suplementação pode ter efeito positivo na performance física, avaliada pelo rendimento cardíaco pós-exercício, níveis sanguíneos de lactato e desempenho em corridas. A existência de pequeno número de estudos com desenho semelhante, contudo, não permitiu considerar os resultados como conclusivos. Estudo com suplementação de ferro em mulheres com deficiência marginal de ferro sugere que esse estado metabólico também compromete a adaptação aeróbica (Brownlie e cols., 2002).



### 5.3. Metabolismo de substâncias indesejáveis

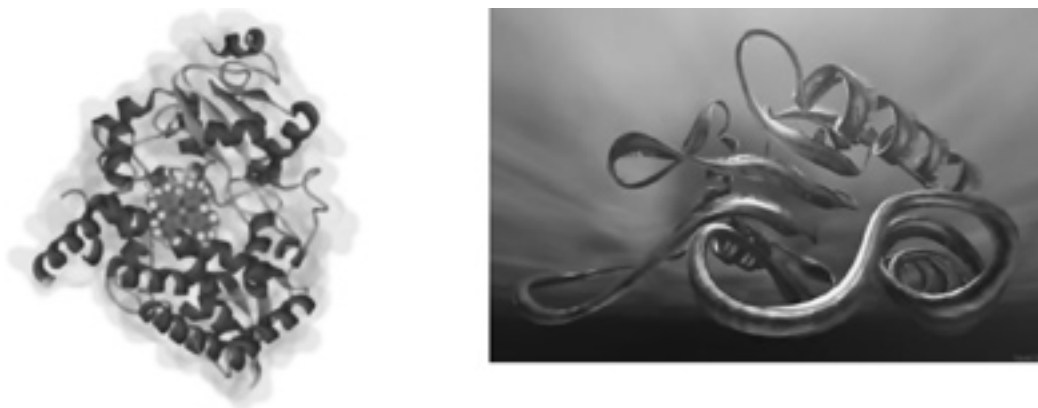
*O ferro contribui para a habilidade do corpo de degradar químicos indesejáveis (JHCL, 2003)*

Os citocromos também atuam na degradação oxidativa de substâncias tóxicas, sendo os citocromos P450 responsáveis pela oxigenação de xenobióticos lipofílicos. Citocromos extramitocondriais, como o P450, localizado nas membranas microssomais das células hepáticas e da mucosa intestinal, catalisam a degradação de drogas, produtos químicos, substratos endógenos como esteróides, e toxinas procedentes de fontes externas (Yip e Dallman, 1998; Expert Group on Vitamins and Minerals, 2002; Santiago, 2003).

O organismo absorve normalmente moléculas de carbono, utilizando gorduras e vitaminas da dieta. Contudo, algumas toxinas e drogas ricas em carbono também seguem esse fluxo e necessitam ser eliminadas pelos aparelhos digestório e urinário, e para isso existe um sistema especial que capta essas moléculas tornando-as mais solúveis, e assim, de mais fácil eliminação. O citocromo P450 está no centro desse sistema (Goodsell, 2001) (Figura 2).

O ser humano possui um conjunto de famílias/subfamílias de citocromos P450, cada qual com diferentes funções. Todas contêm um átomo de ferro num grupo heme, no centro da molécula, que é seu sítio ativo. Este átomo de ferro capta elétrons e os utiliza para tornar átomos de oxigênio altamente reativos, que, dessa forma, podem produzir várias alterações em moléculas tóxicas, representando uma primeira linha de defesa contra toxinas. As famílias 1, 2 e 3 são as mais implicadas no metabolismo de medicamentos, com grande influência na resposta à terapêutica farmacológica. Entre as moléculas oxidadas pelo citocromo P450 incluem-se acetaminofen, cafeína, nicotina, diazepam e benzeno (Goodsell, 2001; Santiago, 2003; McKinon e cols., 2008).

É descrito em animais que mesmo formas moderadas de anemia podem alterar a função dessas enzimas, interferindo com o metabolismo de drogas e o ciclo da pentose (Dhur e cols., 1989).



**Figura 2.** Estrutura do citocromo P450.

#### 5.4. Função imune

*Ferro é necessário para a função normal do sistema imune (JHCL, 2003)*

Em relação ao sistema imunológico, embora o ferro seja um importante elemento para as funções de células imunes, o seu papel ainda permanece controverso.

Os resultados da literatura a respeito da relação do ferro com a susceptibilidade a infecções são conflitantes. Muitos autores demonstram que a deficiência de ferro favorece a instalação de infecções, havendo descrições de alterações como aumento na frequência e duração de infecções em pacientes com ferropenia; outros autores referem que uma pequena carência de ferro protegeria o organismo de infecções. A tendência atual é aceitar que tanto a sobrecarga quanto a deficiência de ferro resultam em mudanças na resposta imune (Expert Group on Vitamins and Minerals, 2002; Umbelino e Rossi, 2006).

O ferro é necessário para o crescimento de muitos microrganismos patogênicos, mas em condições normais, proteínas ligadas ao ferro evitam que este se torne disponível a tais microrganismos, isto provavelmente previne o crescimento de muitos patógenos *in vivo* (Lanzkowsky, 1992). Sua deficiência, como ocorre na anemia, pode causar redução na atividade fagocítica de células apresentadoras de antígenos, diminuição dos níveis de imunoglobulinas, dificultar a ativação de linfócitos T e reduzir a produção de IL-2. A ação das células da imunidade natural, neutrófilos e macrófagos diminuem quando ocorre deficiência de ferro (Brigdes, 1992; Bricks, 1994; Andrews e Bridges, 1998; Beard, 2001; Oppenheimer, 2001). Os mecanismos moleculares e celulares responsáveis por mudanças imunes durante a deficiência de ferro são complexos e permanecem pouco claros (Field e cols., 2002).

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 (Umbelino e Rossi, 2006).

Vários trabalhos envolvendo animais e seres humanos demonstraram que a carência de ferro não afetava a capacidade das células para fagocitar *Stafilococcus aureus*, *Salmonella*, *Typhurium* e *Escherichia coli*, mas se apresentava diminuída para *Candida albicans*, nos ratos deficientes em ferro (Chandra, 1973; Chandra e Saraya, 1975; Moore e Humbert, 1984; Chandra e Saraya, 1991).

A ação das células da imunidade natural, neutrófilos e macrófagos diminuem quando ocorre deficiência de ferro; já a imunidade humoral não estaria afetada (Bricks, 1994; Umbelino e Rossi, 2006).

Há também evidências de que a carência de ferro esteja associada a uma diminuição da atividade bactericida dos leucócitos polimorfonucleares e a um déficit na resposta imune celular, especialmente contra *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*. Essa susceptibilidade a infecções parece ser proporcional ao grau de carência de ferro (Bricks, 1994).

Estudos realizados por Oppenheimer e cols. (1984; 1986) concluíram que em relação ao efeito protetor da baixa concentração de ferro na morbidade da malária, as evidências são indiretas e inconclusivas.

Estudos utilizando modelo animal sugerem que alguns organismos que passam parte do seu ciclo vital intracelularmente, como o *Plasmodium* (protozoário causador da malária), as micobactérias *Salmonella invasiva* e *Yersinia* apresentam crescimento e virulência prejudicados pela deficiência de ferro e são beneficiados pela terapia com esse mineral (Oppenheimer e cols., 1984; Oppenheimer, 2001).

Outro mecanismo de defesa do hospedeiro que pode ser afetado pela carência de ferro é a metaloenzima mieloperoxidase dos neutrófilos, inibida em estados de deficiência de ferro (JHCL, 2003).

Ainda permanece como um grande dilema a relação entre repleção/suplementação de ferro para atenuar a deficiência de ferro e o aumento da morbidade de infecções agudas e crônicas. Está estabelecido que a administração de ferro parenteral durante a infecção mostrou-se danosa em humanos e nos estudos realizados em animais (Patruta e Horl, 1999).

Estudo avaliando o tratamento profilático com compostos de ferro através de via intramuscular (exemplo: ferrodextran) tem mostrado um aumento no risco de infecções (sepsis neonatal, malária, piúria, pielonefrite crônica), e tem sido sugerido que isso ocorre mais em razão da presença temporária desses instáveis compostos de ferro do que da sobrecarga de ferro em si, gerando microrganismos com oportunidade de rápido crescimento (Expert Group on Vitamins and Minerals, 2002).

Barry e Reeve (1977), em estudo realizado em recém-nascidos polinésios durante dois anos, avaliando os efeitos do ferro dextran intramuscular, observaram que ocorreu maior incidência de septicemias neonatais no período estudado (22 por 1000), com diminuição significativa após a interrupção da administração (1,8 por 1000).

Murray e cols. (1978) reportam que a deficiência de ferro em nômades somali mostrou menor incidência de infecção do que a do controle do status normal de ferro, e a suplementação de ferro via oral foi associada a aumento da incidência de infecções, particularmente a malária.

Os estudos clínicos não têm mostrado uma clara associação entre a sobrecarga de ferro e o aumento de predisposição para infecções. Efeitos da sobrecarga de ferro no sistema imune incluem modificação da distribuição de linfócitos em diferentes compartimentos, supressão do sistema complemento, redução da migração de neutrófilos e aumento da taxa de infecções (Walker Jr e Walker, 2000; Field e cols., 2002).

A sobrecarga de ferro, causada por medicamentos ou transfusões de sangue frequentes, também poderia comprometer a atividade do sistema imune. Embora existam referências de que em condições como na hemocromatose e na talassemia a sobrecarga de ferro seria responsável por maior número de infecções, é difícil distinguir o efeito direto do ferro na infecção, uma vez que essas patologias muitas vezes também estão associadas com outras variáveis que poderiam proporcionar maior susceptibilidade às infecções (Bullen e Losowsky, 1979 ; Hershko, 1992).

### **5.5. Desenvolvimento neurológico em embriões**

*Ferro é necessário para o desenvolvimento neurológico normal em embriões (JHCL,2003)*

A gestação é um período de rápido crescimento e diferenciação celular, conseqüentemente, existe maior vulnerabilidade dos diversos órgãos às alterações do fornecimento de nutrientes, em especial os micronutrientes. O ferro é o metal que possui a segunda maior concentração média no cérebro, e no período perinatal se mantém em limites muito estreitos, de forma que distúrbios relativamente pequenos no seu conteúdo podem ocasionar danos cerebrais tanto em animais quanto em humanos (Rao e cols., 1999; Rao e Georgieff, 2007).

O cérebro é mais vulnerável à carência de ferro durante os períodos de maior crescimento e desenvolvimento, que compreendem, no ser humano, o último trimestre de vida fetal e os primeiros dois anos da infância (Kolb e Whishaw, 2001; Walter, 2003). Entre as ações do ferro no sistema nervoso central

incluem-se os processos de mielinização dos neurônios, a formação de sinapses e a produção de energia mitocondrial. São também dependentes de ferro as enzimas responsáveis pela síntese e função de vários neurotransmissores, como dopamina, serotonina, catecolaminas e ácido gama-aminobutírico (GABA) (Larkin e Rao, 1990; Beard, 1993).

Tanto no período embrionário quanto na lactância, a distribuição do ferro no cérebro é proporcional às áreas que se encontram em maior desenvolvimento em cada momento. Regiões como o hipocampo, responsável pelo processamento da memória e aprendizado, o córtex visual e auditivo e o *estriatum* (área relacionada à atividade motora) apresentam elevado desenvolvimento no período pós-natal, solicitando, portanto, maior aporte de ferro nesse período (Georgieff, 2007).

Estudos realizados em animais como macacos e ratos que sofreram privação de ferro no período perinatal mostraram alterações comportamentais e diminuição da atividade motora espontânea após o nascimento (Kolb e Wishaw, 2001; Golub e cols., 2006). Felt e Lozoff (1996) demonstraram que ratos ferro-deficientes durante a gestação não recuperaram sua capacidade de explorar o meio ambiente mesmo após o tratamento, quando comparados a controles que nunca tiveram anemia. Da mesma forma, a deficiência de ferro ocorrida em camundongos no período embrionário levou a alterações bioquímicas pós-natais de neurotransmissores e modificação na composição dos ácidos graxos da mielina, que persistiram após oito semanas de consumo dietético adequado de ferro (Kwik-Urbe e cols., 2000).

Essas observações enfatizam que o ferro durante o crescimento e desenvolvimento cerebral é crucial para a plena aquisição das habilidades neurológicas.

### **5.5.1. Repercussões da deficiência de ferro em lactentes, pré-escolares e escolares**

Há três décadas, desde o estudo de Oski e Honig (1978), vêm sendo documentados os efeitos da anemia por deficiência de ferro sobre o comportamento e desenvolvimento mental e motor infantil, porém os resultados permanecem controversos, pois ainda não está claro se apenas a deficiência isolada do ferro seria a causa desses achados. As variações metodológicas entre os diversos estudos são expressivas, dificultando a interpretação comparativa, e os testes aplicados visam diferentes aspectos cognitivos e psicomotores, conforme a faixa etária pesquisada (Barbosa, 2004; Braga, 2008).

Tendência a menor velocidade de condução auditiva, baixos escores em escalas de desenvolvimento e comportamento afetivo anormal têm sido descritos em lactentes anêmicos (Oski e Honig, 1978; Lozoff e Prabucki, 1986; Rocagliolo e cols., 1998; Algarin e cols., 2003). Também foi observada baixa atividade motora, disfunção sensorio-motora e diminuição do rendimento físico. Em crianças maiores demonstrou-se diminuição da atenção, disposição, rendimento escolar e memória (Grantham-McGregor e Ani, 2001; Angulo-Kinzler e cols., 2002; Gera e cols., 2007).

Friel e cols. (2003), em estudo de intervenção, acompanharam 77 lactentes de 1 a 6 meses de vida alimentados com leite materno, que receberam suplementação de ferro ou placebo. As crianças foram avaliadas em relação à concentração de hemoglobina, zinco, cobre, ferritina sérica e potencial antioxidativo. Ao final de um ano, o grupo suplementado apresentou maior acuidade visual e índices mais elevados de desenvolvimento psicomotor em relação aos não-suplementados.

A reversibilidade do atraso no desenvolvimento e na capacidade mental e motora de lactentes anêmicos após terapia com ferro é ainda objeto de controvérsias teóricas e metodológicas. Grande parte dos estudos, contudo, sugere que a instalação da anemia em fases precoces da vida pode afetar de maneira irreversível as funções cognitiva, motora, auditiva e de percepção visual (Larkin e Rao, 1990; Lozoff, 2000; McCaan e Ames, 2007). Grantham-McGregor e Ani (2001) revisaram os estudos existentes sobre os efeitos da anemia ferropriva no desenvolvimento cognitivo de crianças. Embora tenha sido possível selecionar poucos estudos, existem fortes evidências de que crianças que foram anêmicas nos primeiros dois anos de vida, período de maior desenvolvimento cerebral e aquisição de habilidades mentais e motoras fundamentais, persistam com repercussões negativas sobre o comportamento e aquisições escolares durante anos.

### **5.6. Síntese de DNA e crescimento**

*O ferro contribui para a síntese normal de DNA, necessária para o crescimento (JHCL, 2003)*

O ferro tem sido relatado como necessário para a síntese de DNA. As enzimas que limitam a taxa de síntese de DNA são ribonucleotídeo redutase, uma metaloenzima, que deve ser continuamente sintetizada e, portanto, é dependente de um fornecimento contínuo de ferro (Expert Group on Vitamins and Minerals, 2002).

### **5.7. Paladar**

*O ferro contribui para a função normal do paladar (JHCL, 2003)*

A deficiência de ferro parece estar associada com anormalidades da mucosa da boca e do trato gastrintestinal, levando a estomatite angular, glossite, e gastrite crônica. A ingestão de itens não-alimentares (pica) ou o consumo compulsivo de gelo (pagofagia) também estão associados à deficiência de ferro (Angeles e cols., 2005; DRI, 2001).

## **6. Fontes e biodisponibilidade do ferro**

As principais fontes de ferro heme da dieta são a hemoglobina e a mioglobina, vindos de alimentos de origem animal, como carne, frango e peixe. Nesses alimentos cárneos, 30% a 70% do ferro é ferro heme. O ferro heme é absorvido cerca de 2 a 3 vezes mais facilmente que o ferro não-heme (Expert Group on Vitamins and Minerals, 2002; Zimmermann e Hurrell, 2007).

Além disso, outros fatores afetam a absorção do ferro. Ferro não-heme e ligantes alimentares interagem na luz intestinal seguindo as regras de complexação química. Os alimentos ligantes como ácido ascórbico, ácidos carboxílicos a exemplo de citrato e malato, a digestão e os produtos de carne, peixe ou de aves aumentam a absorção de ferro, enquanto, por exemplo, ácido fítico em grãos e leguminosas, polifenóis no chá e café, ou cálcio a inibem (Schumann e cols., 2007).

A biodisponibilidade do ferro heme é menos afetada por alimentos ligantes, com a exceção de cálcio. O cálcio dietético tem sido relacionado com a diminuição da biodisponibilidade do ferro, tanto do ferro-heme como do não-heme (Umetsu e cols., 2005).

O quadro 3 apresenta alguns fatores que inibem e favorecem a absorção de ferro.

**Quadro 3.** Fatores que inibem e favorecem a absorção de ferro no intestino

<b><i>Inibidores</i></b>	
<b>Nutricionais</b>	<b>Endógenos</b>
Ácido oxálico	Reservas elevadas de ferro
Taninos	Infecções
Fitatos	Deficiência de ácido no estômago
Carbonatos	
Fosfatos	
Fibra (exceto celulose)	
Excesso de minerais (inibem: Co, Cu, Zn, Cd, Mn, Pb)	
Polifenóis	
Cálcio	
<b><i>Favorecedores</i></b>	
<b>Nutricionais</b>	<b>Endógenos</b>
Ácido ascórbico	Aumento da eritropoiese
Frutose	Hipóxia
Ácido láctico	Hemólise
Proteína animal	Hemorragia
Lisina	Andrógenos
Histidina	Sais de cobalto
Cisteína	Reservas de ferro
Metionina	Idiopático (genético)
Vitamina A e β-caroteno	Hemocromatose
Ácido cítrico	
Ácido málico	

Fonte: Viola, 2003; Kumari e cols., 2004; Zimmermann e Hurrell, 2007.

A vitamina C aumenta a absorção de ferro não-heme, o que ocorre também na presença de carnes, peixes ou aves, que quando na refeição tendem a aumentá-la em aproximadamente quatro vezes. Ligantes como ácido cítrico, frutose e aminoácidos também promovem a absorção de ferro não-heme. A vitamina A e o β-caroteno também aumentam a biodisponibilidade do ferro não-heme. Inversamente, muitos fatores dietéticos inibem a absorção deste: alguns sais de cálcio (por exemplo, fosfato de cálcio), fitato, alguns produtos da digestão de proteínas animal e vegetal, e polifenóis (de chá e de alguns vegetais) (Viola, 2003; Kumari e cols., 2004; Cámara e cols., 2007; Zimmermann e Hurrell 2007).

O ácido fítico exerce um efeito inibitório na absorção de ferro e zinco por formar complexos insolúveis no intestino. A formação desses quelatos depende do teor de zinco, ferro e cálcio em relação ao de fitatos no alimento (Umeta e cols., 2005).

Estudos realizados em seres humanos demonstraram um efeito inibitório dose-dependente do zinco na absorção de ferro, quando ambos os minerais são administrados conjuntamente em solução aquosa. A inibição da absorção de ferro, porém, parece não existir quando o zinco é oferecido 30 ou 60 minutos antes da administração de ferro. Olivares e cols. (2007) identificaram uma relação molar Zn/Fe de 20:1 para inibição aguda da absorção do ferro, relação esta muito maior do que a encontrada em alimentos e

suplementos (Olivares e col. 2007). No entanto, Cámara e cols. (2007) apontaram, em estudos *in vitro*, efeito negativo do zinco na absorção de ferro ou em seu armazenamento com proporção Zn/Fe de 1:2.

A relação entre fontes animais e vegetais na dieta influencia a biodisponibilidade do ferro. Para uma dieta vegetariana estrita estima-se em 5% a biodisponibilidade do ferro e 10% quando algumas carnes e ácido ascórbico são adicionados. Em dietas ricas em carnes e frutas, a biodisponibilidade desse elemento é ainda maior. O *US-FNB (Food and Nutrition Board - US)* admite como 18% e a *UE-SCF (Scientific Committee on Food - UE)* como 15% a taxa média da fração de ferro absorvida de uma dieta ocidental típica (Schumann e cols., 2007).

Alguns estudos apontam também que o modo de preparação dos alimentos e o utensílio utilizado para cocção, por exemplo, podem interferir na biodisponibilidade de nutrientes. Kumari e cols., (2004) demonstraram em seu estudo um aumento do ferro total (1,2 a 10,8 vezes) e de sua biodisponibilidade (4 vezes) em feijões cozidos em panela de ferro, quando comparado a feijões crus e cozidos em panela metálica. O total de ferro disponível foi cerca de 9% maior nas amostras cozidas em utensílios de ferro, em relação àquelas cozidas em panelas não de ferro.

O quadro 4 fornece uma indicação das fontes e da biodisponibilidade relativa do ferro.

#### Quadro 4. Fontes e biodisponibilidade relativa do ferro em alimentos ingeridos individualmente

Alimento	Biodisponibilidade		
	Baixa	Média	Alta
<i>Cereal</i>	Milho	Farinha de milho	
	Farinha de aveia	Farinha refinada	
	Arroz		
	Sorgo		
	Farinha de trigo integral		
<i>Fruta</i>	Maçã	Melão cantalupe	Goiaba
	Abacate	Manga	Limão
	Banana	Abacaxi	Laranja
	Uva		Mamão
	Pêssego		
	Pera		
	Ameixa		
<i>Vegetal</i>	Morango		
	Berinjela	Cenoura	Tomate
	Legumes	Batata	Beterraba
	Farinha de soja		Brócolis
	Proteína isolada de soja		Repolho
	Tremoço		Couve-flor
			Abóbora
<i>Bebida</i>	Chá	Vinho tinto	Nabo
	Café		Vinho branco
<i>Oleaginosa</i>	Amêndoa		
	Castanha-do-Pará		
	Coco		
<i>Proteína animal</i>	Amendoim		
	Queijo		Peixe
	Ovo		Carne bovina
	Leite		Aves

## 7. Recomendações nutricionais

As DRIs (*Dietary Reference Intakes*) são atuais recomendações de referência dos Estados Unidos e Canadá, que foram publicadas de 1997 até 2002, introduziram novos conceitos para avaliação da adequação e ingestão de nutrientes e estão sendo utilizados mundialmente. Nessas recomendações estão incluídos valores de nutrientes visando à diminuição do risco de doenças crônicas não-transmissíveis.

As recomendações de ingestão de ferro objetivam prover suficiente ingestão para satisfazer as necessidades de quase todas as pessoas saudáveis de uma população. A FAO/WHO, o *Scientific Committee on Food* da União Europeia, o *US-FNB (Food and Nutrition Board - US)* e outras organizações têm baseado suas estimativas em uma média de requerimento de ferro que considera perdas e necessidades em ambos os sexos e suas alterações durante os estágios de vida. O valor de ingestão oral de ferro necessária é obtido pela divisão da estimativa da mediana do requerimento médio de ferro pela estimativa da taxa de absorção de ferro. O percentil 97,5 desse valor foi usado para definir a ingestão dietética recomendada (*Recommended Dietary Allowance – RDA*) (Schumann e cols., 2007).

Para se determinar a necessidade média estimada (*Estimated Average Requirement – EAR*) para ferro vários fatores foram considerados, como perda basal de ferro, perdas menstruais, requerimentos fetais na gestação, aumento das necessidades durante crescimento e aumento do volume sanguíneo e/ou aumento dos tecidos e estoque do ferro.

O limite superior tolerável de ingestão (*Tolerable Upper Intake Level – UL*) para adultos é de 45 mg/dia de ferro, nível baseado em efeitos gastrintestinais adversos ou nocivos (DRI, 2001).

As RDA para homens e mulheres de todas as faixas etárias estão apresentados no quadro 5.

### Quadro 5. RDA e UL de ferro.

Grupo etário	RDA (mg/dia)	UL (mg/dia)
<b>Crianças</b>		
7 – 12 meses	11	40
1 – 3 anos	7	40
4 – 8 anos	10	40
<b>Homens</b>		
9 – 13 anos	8	40
14 – 18 anos	11	45
19 – 30 anos	8	45
31 – 50 anos	8	45
50 – 70 anos	8	45
> 70 anos	8	45
<b>Mulheres</b>		
9 – 13 anos	8	40
14 – 18 anos	15	45
19 – 30 anos	18	45
31 – 50 anos	18	45
50 – 70 anos	8	45
> 70 anos	8	45
<b>Grávidas</b>		
≤ 18 anos	27	45
19 – 30 anos	27	45
31 – 50 anos	27	45
<b>Lactantes</b>		
≤ 18 anos	10	45
19 – 30 anos	9	45
31 – 50 anos	9	45

Fonte: DRI, 2001.



O Brasil adota valores próprios de referência de recomendação de ingestão, diferentes das DRIs. Esses padrões, porém, estão em análise pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), mas os atualmente aceitos no Brasil estão apresentados no quadro 6.

#### Quadro 6. IDR de ferro.

Estágio de vida	Ferro (mg/d)*
<b>Lactentes</b>	
0 – 6 meses	0,27
7 – 11 meses	9
<b>Crianças</b>	
1 – 3 anos	6
4 – 6 anos	6
7 – 10 anos	9
<b>Adultos</b>	14
<b>Gestantes</b>	27
<b>Lactantes</b>	15

\*10% de biodisponibilidade.

Fonte: Brasil, 2005.

Uma consideração importante é o fato de as DRIs terem sido explicitamente desenvolvidas para a população norte-americana, no entanto, são utilizados também para estimar necessidades em populações de países em desenvolvimento. A principal crítica neste caso é a fração de absorção de ferro de 18% considerada nas DRIs, assumindo uma dieta com alta biodisponibilidade de ferro. Porém, a dieta típica de países em desenvolvimento tem como base quase exclusivamente alimentos de origem vegetal, como arroz, milho e feijão e, portanto, a biodisponibilidade de ferro será menor, em torno de 5% (Schumann e cols., 2007; Zimmermann e Hurrell 2007).

Tendo em vista a menor taxa de absorção do ferro em dietas baseadas em alimentos vegetais, como em países em desenvolvimento, as recomendações de ingestão nessas nações deveria ser maior que as para dietas com 18% de absorção de ferro.

## 8. Toxicidade do ferro

### *O excesso de ferro é tóxico para o organismo*

Em condições normais o balanço do ferro é determinado pela absorção deste, que é regulada de modo a evitar o acúmulo no organismo e pelas perdas fisiológicas, uma vez que não existe um mecanismo ativo de excreção de ferro. Qualquer alteração desse equilíbrio pode acarretar deficiência ou sobrecarga do metal no organismo.

O ferro é essencial para a manutenção da vida nos seres vivos, entretanto ele é um elemento potencialmente tóxico quando em excesso, podendo causar danos aos tecidos ao catalisar a produção de radicais livres (Bridges, 1992).

O ferro tem a capacidade de receber e transferir elétrons, participando como catalisador das reações redox que ocorrem nas células (Siqueira e cols., 2006).

É interessante observar que o potencial tóxico do ferro deriva de sua principal propriedade biológica, a capacidade de existir em dois estados de oxidação: ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) e férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ), o que faz com que possa participar como co-factor de enzimas envolvendo reações de oxidação-redução e tornando-o ainda promotor de reações de radicais livres como a de Fenton e de Haber-Weiss, as quais resultam fenômenos de estresse oxidativo (Andrews, 1998; Siqueira e cols., 2006).

### Reação de Fenton



### Reação de Haber-Weiss



A formação de tais espécies de radicais livres pode promover a oxidação de diversas moléculas e organelas, produzindo danos celulares. Esses radicais são normalmente controlados e removidos por antioxidantes, mas no caso de sobrecarga crônica de ferro, esta remoção não é tão rápida quanto a sua formação, provocando assim lesões oxidativas (Siqueira e cols., 2006).

## 8.1 Toxicidade aguda

A intoxicação aguda está associada à ingestão de elevadas quantidades de ferro e inclui numerosos sintomas que aparecem progressiva e rapidamente, sendo estes de natureza gastrointestinal, que se devem não só à lesão direta da mucosa como também à translocação de fluido ao lúmen do trato gastro intestinal, podendo apresentar-se como diarreia sanguinolenta e vômitos, seguindo-se acidose, insuficiência hepática e choque, podendo culminar com a morte em horas ou dias (Yip e Dallman, 1998).

## 8.2. Sobrecarga de ferro

A sobrecarga de ferro no corpo humano é deletéria, levando lentamente à disfunção de múltiplos órgãos e finalmente ao óbito, sendo, entretanto, passível de tratamento.

Ela pode ser primária, quando ocorre por absorção aumentada do ferro proveniente da dieta, e/ou secundária, devido à administração de ferro terapêutico por via parenteral ou transfusões de sangue.

A sobrecarga de ferro secundária às transfusões é muito mais comum, sendo causada pelas transfusões crônicas de concentrado de hemácias em patologias hematológicas (Braga e Hokazono, 2007).

A sobrecarga primária, em geral, é determinada por um defeito genético. Entre as diferentes formas, a hemocromatose hereditária (HH) é a mais comum, caracterizada pela presença de mutações genéticas que causam distúrbios em sua absorção. A HH é uma das doenças genéticas de herança autossômica re-

cessiva mais comum na população ocidental, presente em 1 a cada 200-300 pessoas no Norte da Europa e Austrália (Braga e Hokazono, 2007).

Na HH ocorre uma deficiência na regulação do balanço do ferro, o organismo absorve e armazena o ferro cerca de 2 a 3 vezes mais que o normal. A maioria dos pacientes não apresenta sintomas até a idade adulta. Na evolução, podem desenvolver processos inflamatórios no fígado, evoluindo para fibrose e cirrose. Ainda podem ser acometidos o pâncreas, o coração, as articulações e a hipófise (Yip e Dallman, 1998; Braga e Hokazono, 2007).

### 8.3. Processos degenerativos

Embora ainda existam controvérsias, alguns estudos têm sugerido que o ferro teria importante papel no estresse oxidativo do sistema nervoso, contribuindo para doenças degenerativas como doença de Parkinson e demência de Alzheimer, havendo uma possível ligação entre níveis elevados de ferro em algumas regiões do cérebro e essas doenças degenerativas (Logroscino e cols., 1997; Powers e cols., 2003; Fernandez e cols., 2005).

O cérebro é considerado o mais sensível dos órgãos ao estresse oxidativo. Uma vez que ocorra desregulação ou excesso de ferro em áreas cerebrais relevantes, o dano oxidativo induzido pelo ferro pode levar a processos degenerativos, culminando com a morte de neurônios (Fernandez e cols., 2005; Sayre e cols., 2005; Berg e Yodim, 2006).

Utilizando modelo em animais, Schoroder e cols. observaram que ratos que haviam recebido  $Fe^{2+}$  em excesso 10 a 12 dias após o nascimento apresentavam déficits de memória espacial, emocional e de reconhecimento na fase adulta (Schoroder e cols., 2001).

Kennard e cols. (1996) apontam que o acúmulo de ferro está relacionado ao aparecimento de placas senis e dos emaranhados neurofibrilares típicos da demência de Alzheimer. As alterações da homeostase do ferro foram identificadas, por meio do aumento de uma proteína (p97) que se liga ao ferro. Postula-se ainda que o acúmulo de ferro nos neurônios provoque peroxidação lipídica das membranas dessas células, o que faria com que elas pudessem sofrer disfunção celular por estarem mais susceptíveis a toxinas (Keller e cols., 1997; Siqueira e cols., 2006).

## 9. Consumo no Brasil

As informações sobre consumo alimentar da população são escassas e na maioria das vezes pontuais. Até o início do século XXI, talvez a melhor fonte de dados nacionais tenha sido os provenientes do *Estudo Nacional sobre Despesa Familiar* – ENDEF, de 1974/75, realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Pesquisas posteriores de mesmo porte não tiveram enfoque no consumo alimentar, como a *Pesquisa de Orçamento Familiar* – POF, de 1987/88, com enfoque econômico, a *Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição* – PNSN, de 1989, com o objetivo de determinar o estado nutricional, e a *Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde* – PNDS, de 1995/1996, objetivando levantar informações sobre níveis de fecundidade, mortalidade infantil e materna, anticoncepção, saúde da mulher

e da criança, conhecimento e atitudes relacionadas às DSTs/AIDS. Como é de conhecimento geral que o Brasil apresentou mudanças drásticas em seu perfil socioeconômico e demográfico nos anos que se seguiram ao ENDEF, tornava-se impossível continuar utilizando tais dados como representativos do consumo alimentar atual (Brasil, 1997; Batista Filho, 2003; Cavalcante e cols., 2004).

Em 1997, o Ministério da Saúde publicou os dados obtidos pelo Estudo Multicêntrico sobre Consumo de Alimentos a partir do trabalho realizado com universidades brasileiras no ano de 1996 e que levantou o consumo alimentar em 5 cidades do país: Campinas, Curitiba, Goiânia, Ouro Preto e Rio de Janeiro. Este estudo trouxe informações sobre o consumo alimentar da população. Os inquéritos foram realizados avaliando o consumo familiar mensal e o consumo individual através de questionário de frequência, e comparando-os com as recomendações das RDAs (NAS, 1989; Brasil, 1997). Os resultados desse estudo, referente ao ferro, estão apresentados nos quadros 7 e 8.

**Quadro 7.** Adequação percentual\* de ferro disponível nos domicílios estratificada por faixa de renda e por município brasileiro.

Faixa de renda (Salário mínimo <i>per capita</i> )	Campinas	Goiânia	Ouro Preto	Rio de Janeiro
Até 0,5	85	67	62	108
0,51 – 1,0	89	84	78	121
1,1 – 2,0	89	109	91	120
2,1 – 3,0	96	120	90	136
3,1 – 5,0	94	113	89	124
5,1 – 10,0	102	140	98	134
> 10,1	101	137	80	145

\* Função da recomendação nutricional ponderada pelos integrantes de cada domicílio.

Fonte: adaptado de Brasil, 1997.

**Quadro 8.** Percentual de indivíduos com consumo inadequado de ferro, segundo idade e sexo\*, em municípios brasileiros.

Município	Idade (anos)				Sexo	
	19 – 25	26 – 45	46 – 64	> 65	Masculino	Feminino
Rio de Janeiro	36,3	37,6	21,2	44,8	11,6	44,3
Campinas	14,4	15,1	3,5	6,0	4,8	12,6
Curitiba	23,6	38,5	22,1	30,0	12,0	33,6
Goiânia	56,4	62,1	51,0	53,3	25,2	71,8
Ouro Preto	2,8	6,5	0,0	11,7	5,7	3,4

\* RDA, 10<sup>th</sup> ed, 1989.

Fonte: adaptado de Brasil, 1997.

Apesar das variações nos diferentes grupos socioeconômicos, etários e nas cidades, observou-se que parcela importante da população encontrava-se fora das faixas de recomendação para ferro. Na análise estratificada segundo a renda, observou-se, de modo geral, consumo mais deficiente nas populações com menor renda (Quadro 7). Na divisão segundo gênero, a inadequação foi maior entre as mulheres, chegando a 72% nas de Goiânia (Quadro 8) (Brasil, 2007).

Esse estudo teve grande importância para determinação do consumo alimentar de adultos de algumas cidades brasileiras, porém tem limitações geográficas, por ter sido realizado apenas em cinco municípios das regiões Sul, Sudeste, e Centro-Oeste, e de faixa etária, por não incluir crianças e adolescentes. Além disso, a análise de consumo com base em questionário alimentar tem limitações inerentes ao método (Fisberg e cols., 2005).

Mais recentemente, de 2006 a 2008, o Dr. Mauro Fisberg coordenou uma pesquisa multicêntrica do consumo alimentar de pré-escolares institucionalizados em regiões do Brasil. Esse estudo contou com a participação de importantes pesquisadores\* de instituições de ensino e pesquisa brasileiras, e recebeu o nome de Nutri-Brasil Infância. Para avaliação do consumo alimentar, o estudo contou com metodologia prospectiva de pesagem direta na creche, complementada com registro da alimentação em casa, obtendo-se o dia alimentar da criança. O valor nutricional dos alimentos consumidos e registrados foi obtido com o uso do programa *Nutrition Data System* (NDS). Os resultados foram comparados aos valores de referência das DRI para determinação da prevalência de inadequação de ingestão ou risco nutricional dos nutrientes no grupo populacional.

O Estudo Nutri-Brasil Infância ainda está em vias de publicação, mas os resultados apontam para adequada ingestão de ferro pelos pré-escolares institucionalizados brasileiros, independente da classe socioeconômica (frequentadores de creches públicas e privadas). Porém, a observação mais profunda da ingestão alimentar revela que a fonte principal de contribuição de ferro da dieta é o feijão, um alimento com menor biodisponibilidade quando comparado a outras fontes (Expert Group on Vitamins and Minerals, 2002). Assim, embora o consumo de ferro pelos pré-escolares brasileiros esteja adequado, em relação às recomendações de ingestão, a quantidade do mineral absorvida e que se torna disponível para uso em funções metabólicas deve ser inferior à necessária. Esse fato pode justificar a prevalência de 45% de anemia em crianças brasileiras menores de cinco anos (Unicef, 2005).

Apesar da escassez de estudos nacionais abrangentes como o Nutri-Brasil Infância, alguns estudos regionais têm procurado preencher a lacuna de conhecimento existente com relação ao consumo alimentar de grupos populacionais e podem ser encontrados na literatura científica (Cavalcante e cols., 2004).

#### **\*Coordenação Brasil**

Mauro Fisberg (coordenador geral), Priscila Maximino e Guilherme Padua Rodrigues (co-coordenadores), Regina Mara Fisberg, Milena Bueno, Larissa C. Puglia, Jackeline Venancio Carlos, Carla Fiorillo, Fernanda de Oliveira Martins, Maria José Barros.

#### **Coordenadores das Regiões**

Marcia Vitolo e Juliana Bernardi (RS), Rosana Farah, Clara Freiberg e Claudia Farhud (SP), Gloria Valéria Veiga e Ursula Viana (RJ), Silvia Eloisa Priore e Silvia Franceschini (MG), Eliane Dutra e Kenia Mara Baiocchi (DF), Gisela Brunken, Giovanni Vinicius Araujo de França e Tania Maria Rosário (MT), Lucia Pedrosa Schwarzschild, Helcio de Sousa Maranhão e Celia Marcia de Medeiros Moraes (RN), Ilma Kruze Grande de Arruda e Giselia Alves Pontes (PE), Silvana Benzecry e Lucia Yuyama (AM).

## 10. Referências bibliográficas

- 1- Algarin C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia: long-lasting effects on auditory and visual systems functioning. *Pediatr Res* 2003;53:217-23.
- 2- Andrews NC, Bridges RK. Disorders of Iron Metabolism and Anemia Sideroblastic. In: Nathan DG, Orkin SH (eds.) *Hematology of Infancy and Childhood*. 5.ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 424-61.
- 3- Andrews NC, Fleming MD, Gunshin H. Iron transport across biologic membranes. *Nutr Rev* 1999;57(4):114-23.
- 4- Andrews NC. Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. *Nat Rev Genet* 2000;1(3):208-17.
- 5- Andrews NC. Metal transporters and disease. *Curr Opin Chem Biol* 2002;6:181-6.
- 6- Angeles LL, Tournemire R, Alvin P. Pagophagie: pica secondaire à une carence martiale chez une adolescente. Lettres à la rédaction. *Archives de Pédiatrie* 2005;12:212-8.
- 7- Angulo-Kinzler RM, Peirano P, Lin E et al. Twenty-four-hour motor activity in human infants with and without iron deficiency anemia. *Early Hum Dev* 2002;70(1-2):85-101.
- 8- Barbosa TNN. Ferro e cognição: essa correlação é positiva? In: Cardoso AL, Lopes LA, Taddei JAAC (coord.) *Tópicos atuais em nutrologia pediátrica*. São Paulo: Atheneu, 2004.
- 9- Barry DMD, Reeve AW. Increased gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. *Pediatrics* 1977;60:908-12.
- 10- Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad Saúde Pública* 2003;19(supl. 1):181S-91S.
- 11- Beard JL, Connor JR, Jones BC. Iron in the Brain. *Nutr Rev* 1993; 51(6):157-70.
- 12- Beard JL, Dawson H, Piñero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev* 1996;54(10):295-317.
- 13- Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001;131(suppl):568S-80S.
- 14- Berg D, Yodanis MBH. Role of iron neurodegenerative disorders. *Top Magn Reson Imaging* 2006;17:5-17.

- 15- Boccio J, Salgueiro J, Lysionek A, Zubillaga M, Goldman C, Weill R. Metabolismo del hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. *ALAN* 2003;53(2):119-32.
- 16- Braga JAP. O papel do ferro no crescimento e desenvolvimento infantil. In: Fisberg M, Barros MJL. *O papel dos nutrientes no crescimento e desenvolvimento infantil*. São Paulo: Sarvier, 2008. p.48-64.
- 17- Braga JAP, Hokazono M. Sobrecarga de ferro. In: Braga JAP, Amancio OMS, Vitalle MSS. *O ferro e a saúde das populações*. 1.ed. São Paulo: Roca, 2006. p.144-57.
- 18- Braga JAP, Barbosa TNN. Fisiologia e metabolismo do ferro. In: Braga JAP, Amancio OMS, Vitalle MSS. *O ferro e a saúde das populações*. 1. ed. São Paulo: Roca, 2006. p.10-31.
- 19- Brasil. Ministério da Saúde. *Estudo multicêntrico sobre consumo alimentar (1997)*. Disponível em: [http://www.unicamp.br/nepa/arquivo\\_san/cadernospecial.pdf](http://www.unicamp.br/nepa/arquivo_san/cadernospecial.pdf).
- 20- Brasil. Resolução n. 269 de 22 de setembro de 2005. Regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais. *Diário oficial da União*, 26 set 2005.
- 21- Bricks LF. Ferro e infecções. Atualização. *Pediatria* (São Paulo) 1994;16(1):34-43.
- 22- Bridges KR. Iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Oski FA (eds.) *Hematology of infancy and childhood*. 4.ed. Philadelphia: Saunders Company, 1992. p.391-412.
- 23- Brownlie TIV, Utermohlen V, Hinton PS, Giordano C, Haas JD. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:734-42.
- 24- Bullen AW, Losowsky MS. Consequences of impaired splenic function. *Clin Sci* 1979;57:129-37.
- 25- Cámara F, Barberá R, Amaro MA, Farré R. Calcium, iron, zinc and copper transport and uptake by Caco-2 cells in school meals: Influence of protein and mineral interactions. *Food Chemistry* 2007;100:1085-92.
- 26- Cavalcante AAM, Priore SE, Franceschini SCC. Estudos de consumo alimentar: aspectos metodológicos gerais e o seu emprego na avaliação de crianças e adolescentes. *Rev Bras Saúde Matern Infant* (Recife) 2004;4(3):229-40.
- 27- Cavill I. Erythropoiesis and iron. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15(2):399-409.  
Chandra RK. Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency. *Arch Dis Child* 1973;48:864.
- 28- Chandra RK, Saraya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J Pediatr* 1975;86:833-43.

- 29- Chandra RK, Saraya AK. Trace elements and immune responses. In: Chandra RK (ed.) *Trace elements in nutrition of children II*. Nova York: Rave Press, 1991. p. 201.
- 30- Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan SG, Oski FA. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992. p.413-44.
- 31- Dhur AD, Galan P, Hercberg S. Effects of different degrees of iron deficiency on cytochrome P450 complex and pentose phosphate pathway dehydrogenases in the rat. *J Nutr* 1989;119:40-7.
- 32- Institute of Medicine. *Dietary reference intakes (DRI) for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. Washington D.C.: National Academy Press, 2001.
- 33- Expert Group on Vitamins and Minerals. *Review of iron (revised version)*. 2002. Disponível em <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/evm-01-12r.pdf>
- 34- Felt BT, Lozoff B. Brain iron and behavior of rats are not normalized by treatment of iron deficiency anemia early development. *J Nutr* 1996;126:693-701.
- 35- Fernandez LL, Fornari LHT, Barbosa MV, Schroder N. Ferro e neurodegeneração. *Scientia Medica (Porto Alegre)* 2007;17(4):218-24.
- 36- Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol* 2002;71:16-32.
- 37- Fisberg RM, Martini LAM, Slater B. Métodos de inquéritos alimentares. In: Fisberg RM et al. *Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos*. 1.ed. São Paulo: Manole, 2005.
- 38- Friel JK, Aziz K, Andrews WL, Harding SV, Courage ML, Adams RJ. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J Pediatr* 2003;143(5):582-6.
- 39- Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 2007;85(suppl):614S-620S.
- 40- Gera T, Sachdev HPS, Nestel P. Effect of iron supplementation on physical performance in children and adolescents: systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr* 2007;44:15-24.
- 41- Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, Capitanio JP, Lozoff B. Behavioral consequences of developmental iron deficiency in infant rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28(1):3-17.
- 42- Goodsell DS. The molecular perspective: Cytochrome P450. *The Oncologist* 2001;6(2):205-6.



- 43- Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131(2):649S-68S.
- 44- Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001;131(2):676S-90S.
- 45- Hagar W, Theil EC, Vichinsky EP. Diseases of iron metabolism. *Pediatr Clin N Am* 2002;49:893-909.
- 46- Hershko C. Iron and infection. Nutritional anemias. In: Fomon SJ, Zlotkin S (eds.) *Nestlé Nutrition Workshop Series Nestec Vevey*. Nova York: Raven Press, 1992, v.3. p.53-64.
- 47- JHCI. Joint Health Claims Initiative to the Food Standards Agency. *Final Technical Report*, 2003. Ref: JHCI/76/03. Disponível em: [www.jhci.co.uk](http://www.jhci.co.uk).
- 48- Kennard ML, Feldman H, Yamada T, Jefferies WA. Serum levels of the iron binding proteinp97 are elevated in Alzheimer's disease. *Nat Med* 1996;2:1230-5.
- 49- Keller JN, Pang Z, Geddes JW *et al*. Impairment of glucose and glutamate transport and induction of mitochondrial oxidative stress and dysfunction in synaptosomes by amyloid  $\beta$ -peptide: Role of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal. *J Neurochem* 1997;69(1):273-84.
- 50- Kolb B, Whishaw IQ. *An introduction to brain and behavior*. 1.ed. Nova York: Worth Publishers, 2001.
- 51- Kumari M, Gupta S, Lakshmi AJ, Prakash J. Iron bioavailability in green leafy vegetables cooked in different utensils. *Food Chemistry* 2004;86:217-22.
- 52- Kwik-Urbe CL, Gietzen D, German JB, Golub MS, Keen CL. Chronic marginal iron intakes during early developmental in mice result in persistent changes in dopamine metabolism and myelin composition. *J Nutr* 2000;130(11):2821-30.
- 53- Lanzkowsky P. Metabolismo do ferro e anemia por deficiência de ferro. In: Miller DR, Pearso HA, Barehner RL, McMillan CW. *Smith's blood diseases of infancy and childhood*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1982. 4.ed. p.997-1058.
- 54- Larkin EL, Rao GA. Importance of fetal and neonatal iron adequacy for normal development of central nervous system. In: Dobbing J. *Brain, behavior and iron in the infant diet*. Londres: Springer-Verlag, 1990. p.43-63.
- 55- Logroscino G, Marder R, Graziano J *et al*. Dietary iron, animal fats, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 1):13-6.

- 56- Lönnerdal B, Dewey KG. Epidemiologia da deficiência de ferro no lactente e na criança. *Anais Nestlé* 1996;52:11-7.
- 57- Lozoff B, de Andraca I, Castillo M et al. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics* 2003;112(4):1-9.
- 58- Lozoff B, Prabuqui KM. Iron-deficient anemic infants at play. *J Dev Behav Pediatr* 1986;7(3):152-8.
- 59- Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000;105(4):e51. Disponível em: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/4/e51>.
- 60- Lukaski HC. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition* 2004;20(7-8):632-44.
- 61- Maguire JJ, Davies JKA, Dallman PR, Packer L. Effects of dietary deficiency on iron-sulfur proteins and bioenergetic functions of skeletal muscle mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1982;679:210-20.
- 62- McCaan JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr* 2007;85(4):931-45.
- 63- McKinon RA, Sorich MJ, Ward MB. Cytochrome P450 Part 1: multiplicity and function. *J Pharm Pract Res* 2008;38(1):55-7.
- 64- Moore LL, Humbert JR. Neutrophil bactericidal dysfunction towards oxidant radical-sensitive microorganisms during experimental iron deficiency. *Pediatr Res* 1984;18:684-9.
- 65- Morais MB. O papel do intestino na deficiência de ferro. In: Braga JAP, Amancio OMS, Vitalle MSS. *O ferro e a saúde das populações*. 1.ed. São Paulo: Roca, 2006. p.130-43.
- 66- Morgan EH, Oates PS. Mechanisms and regulation of intestinal iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29(3):384-99.
- 67- Murray MJ, Murray AB, Murray MB, Murray CJ. The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br Med J* 1978;2(6145):1113-5.
- 68- National Academy of Sciences (NAS). *Recommended Dietary Allowances*. National Research Council. Washington: National Academy Press, 1989. p.283.
- 69- Niero-Melo L, Resende LR, Hokama NK, Gaiolla RD, Oliveira CT. Hematopoese e fatores de crescimento. In: Braga JAP, Tone LG, Loggetto SR. *Hematologia para o pediatra*. São Paulo: Atheneu, 2007. p.3-13.

- 70- Olivares M, Pizarro F, Gaitán D, Ruz M. Acute inhibition of iron absorption by zinc. *Nutr Res* 2007;27(5):279-82.
- 71- Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr* 2001;131:(suppl.)616S-35S.
- 72- Oppenheimer SJ, Gibson FD, Macfarlane SBJ et al. 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.
- 73- Oppenheimer SJ, Macfarlane SBJ, Moody JB et al. Iron and infection in infancy. Report on field studies in Papua New Guinea. I. Demographic description and pilot surveys. *Ann Trop Paediatr* 1984;4:135-43.
- 74- Oski FA, Honig AS. The effects of therapy on the developmental scores of iron-deficient infants. *J Pediatr* 1978;92:21-5.
- 75- Patruta SJ, Horl WH. Iron and Infection. *Kidney Int* 1999;69(suppl):125S-30S.
- 76- Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM et al. Parkinson`s disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology* 2003;60(11):1761-6.
- 77- Rao R, de Ungria M, Sullivan D et al. Perinatal brain iron deficiency increases the vulnerability of rat hippocampus to hypoxic ischemic insult. *J Nutr* 1999;129(1):199-206.
- 78- Rao R, Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr* 2007;91(S438):124-9.
- 79- Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the cript. *Blood* 2000;96(13):4020-7.
- 80- Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr* 1998;68:683-90.
- 81- Santiago LM. A metabolização do sistema P450 e a sua importância em clínica geral. *Rev Port Clin Geral* 2003;19:121-9.
- 82- Sayre LM, Moreira PI, Smith MA, Perry G. Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease. *Ann Ist Super Sanita* 2005;41(2):143-64.
- 83- Schroder N, Fredriksson A, Vianna MRM et al. Memory deficits in adult rats following postnatal iron administration. *Behav Brain Res* 2001;124(1):77-85.

- 84- Schumann K, Ertle T, Szegner B, Elsenhans B, Solomons NW. On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revisited. *J Trace Elem Med Biol* 2007;21(3):147-68.
- 85- Scrimshaw NS, San Giovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;66(suppl.):464-77.
- 86- Sen A, Kanani SJ. Deleterious functional impact of anemia on young adolescent school girls. *Indian Pediatrics* 2006;432:19-26.
- 87- Siqueira EMA, Almeida SG, Arruda S. Papel adverso do ferro. *Comun Ciênc Saúde* 2006;17(3):229-36.
- 88- Umbelino DC, Rossi EA. Deficiência de ferro: consequências biológicas e propostas de prevenção. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences* 2006;27(2):103-12.
- 89- Umeta M, West CE, Fufa H. Content of zinc, iron, calcium and their absorption inhibitors in foods commonly consumed in Ethiopia. *Journal of Food Composition and Analysis* 2005;18(8):803-17.
- 90- Unicef. *Vitamin & Mineral Deficiency. A Global Progress Report*. 2005.
- 91- iola ES. *Deficiência de micronutrientes: enfoque metabólico e nutricional*. 2003. Disponível em <http://www.ufrgs.br/bioquimica/posgrad/TMAD/oligoelementos.pdf>.
- 92- Walker Jr. EM, Walker SM. Effect of iron on the immune system. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:354-65.
- 93- Walter T. Effect of iron-deficiency anemia on cognitive skills and neuromaturation in infancy and childhood. *Food Nutr Bull* 2003;24(4 suppl):104S-10S.
- 94- Yip R, Dallman PR. Hierro. In: Ziegler EE, Filer Jr LJ (eds.) para o Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (ILSI). *Conocimientos actuales sobre nutrición*. 7.ed. Washington D.C.: OPS, 1998.
- 95- Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370:511-20.