

## O Cérebro e o Ferro

A. LEVY GOMES

Unidade de Neurologia  
Clínica Universitária Pediátrica  
Hospital de Santa Maria

### Resumo

O autor faz uma revisão do interesse do ferro e do seu metabolismo no desenvolvimento normal da criança. Fazem-se ainda considerações quanto aos resultados a curto e longo prazo de estados deficitários na aprendizagem e no comportamento.

**Pavras-chave:** anemia, ferro, atraso de desenvolvimento.

### Summary

#### Iron and the Brain

The author explains the interest of iron to a normal child development. He makes correlations between iron deficiency, cognitive deficiency and abnormal behaviours in immediate and long delays.

**Key-Words:** anemia, iron, development delay.

### Introdução. Epidemiologia

Apesar do interesse evidente em determinar a relação entre a qualidade da nutrição e as funções intelectuais, motoras e comportamentais no Homem pouca informação está disponível, e a existente é sujeita a críticas quanto às conclusões que se pretendem tirar.

Sem dúvida que a anemia por défice de ferro é a doença nutricional mais comum, particularmente prevalente nos dois primeiros anos de vida. A Organização Mundial de Saúde determinou para a faixa etária compreendida entre os 6 meses e os 6 anos, que teria anemia toda a criança cujos valores de hemoglobina fossem inferiores a 11g/dl ou 33% quando fosse considerado o valor do

hematócrito. A ser usado este critério 5% das crianças teriam anemia<sup>(1,2)</sup>. Outros autores (3-4) acham estes valores demasiado limitativos e referem que se o valor de hemoglobina diagnóstico de anemia passasse de 11 para 11.4 g/dl, a prevalência seria já superior a 20%. Nos grupos socio-económicos mais desfavorecidos estima-se que 35% das crianças são deficientes em ferro<sup>(5)</sup>. Estes valores dão de qualquer forma ideia da extensão do problema! Certos grupos de crianças sujeitos a dietas restritivas (por exemplo na fenilcetonúria) têm incidência ainda aumentada de depleção de ferro com as consequências cognitivas potenciais, que se vão somar às da doença primitiva<sup>(6)</sup>.

A anemia é uma manifestação tardia do défice de ferro existindo dois estadios que a precedem; o primeiro traduzido por uma diminuição da ferritina sérica e o segundo (ainda com maior défice de ferro) a que se junta uma diminuição na saturação da transferrina.

Para além da importância da maior ou menor deficiência em ferro, ela é prevalente nos primeiros dois anos de vida da criança, período que coincide com uma fase tardia do crescimento cerebral e com o desenrolar de processos mentais e motores essenciais na vida duma criança. Dai que se presume que os efeitos da anemia nesta faixa etária possam ter consequências mais graves e porventura definitivas e que se possam mesmo reflectir no comportamento.

De forma idêntica, estudos em animais convergiram em atribuir ao ferro importância nas alterações do comportamento e nos aspectos do desenvolvimento cognitivo que seriam atenuados pela terapêutica com ferro.

### Distribuição do Ferro Ferro e Neurotransmissores

A maioria do ferro está localizado na hemoglobina, mas encontra-se também em várias enzimas mitocondriais

Correspondência: Dr. António Levy Gomes  
Unidade de Neurologia  
Clínica Universitária Pediátrica  
Hospital de Santa Maria

que contêm heme (citocromio, catalase, peroxidase entre outros), e em enzimas envolvendo o ferro não hémico como a desidrogenase succínica, nicotinamida desidrogenase e a xantina oxidase. O ferro é também um co-factor presente no ciclo tricarboxílico<sup>(7-8)</sup>. Estas enzimas contêm uma percentagem ínfima do ferro total (<1%) mas a sua localização no ciclo de Krebs e no sistema citocromio torna-os essenciais ao metabolismo oxidativo celular e o cérebro depende destes enzimas para a utilização eficaz de energia. O conteúdo em ferro no cérebro aumenta com a idade: ao nascer é 10% do nível que atinge na idade adulta, e atinge o pico entre os 20 e 50 anos<sup>(9)</sup>.

Outros processos neurobioquímicos podem estar alterados na deficiência de ferro, já que este está envolvido na síntese e degradação de catecolaminas e serotonina, que actuam como neurotransmissores. Monoaminoxidases (MAO) estão envolvidas no catabolismo de catecolaminas e a sua actividade está reduzida em animais e no homem com défice de ferro<sup>(7)</sup>. Estes valores normalizam-se com a suplementação em ferro<sup>(10)</sup>. A noradrenalina é habitualmente metabolizada pela MAO e estando a actividade desta diminuída pelo défice de ferro, uma quantidade aumentada é excretada na urina. Por isso mesmo, uma anemia não ferropénica não origina uma excreção aumentada de noradrenalina.

Também a aldeído oxidase (enzima envolvido na degradação da serotonina), está diminuída no cérebro quando há défice de ferro.

Todas estas alterações enzimáticas são rapidamente revertidas com a terapêutica com ferro antes mesmo de haver qualquer alteração na concentração da hemoglobina.

Por outro lado é possível que pequenas modificações no conteúdo em ferro levem a alterações funcionais nas vias enzimáticas e que afectem o comportamento do indivíduo mesmo que o conteúdo total em ferro no cérebro não esteja substancialmente depletado.

### Ferro e Comportamentos

É sugerido que a irritabilidade, a diminuição da atenção e das capacidades intelectuais nestas crianças possam estar relacionadas com alterações nas vias metabólicas das catecolaminas MAO dependentes. Os sistemas noradrenérgicos e dopaminérgicos parecem ter um papel importante nos padrões de comportamento e na vida afectiva. Durante os episódios de mania, os metabolitos das catecolaminas estão aumentados e, ao contrário, estão diminuídos nos episódios de depressão. Não deixa de ser curiosa que a irritabilidade e a fadiga, que são vulgares em crianças com feocromocitoma, se encontrem também em crianças com défice de ferro. Parece pois possível que os padrões de comportamento nas crianças com défice de ferro estejam relacionados com a actividade das cateco-

laminas em cujo metabolismo actua a MAO (que é ferro-dependente).

O facto de, por exemplo, a irritabilidade desaparecer após terapêutica com ferro antes mesmo de haver uma modificação na concentração da hemoglobina pode sugerir a importância do ferro nessa via metabólica. Se outros confirmarem estes achados assim como a natureza reversível das anomalias do comportamento associadas ao défice de ferro, as implicações na sociedade são óbvias e de grande alcance, sobretudo no que diz respeito à identificação e tratamento de algumas crianças com insucesso escolar<sup>(11)</sup>.

A criança deficiente em ferro é tipicamente descrita como irritável e demonstrando pouco interesse pelo meio, incapacidade de concentração, cansaço e fadiga, hiperactividade ou mesmo um comportamento disruptivo. Há ainda casos de anemia associados a edema papilar ou pseudotumor cerebri acompanhados de paralisia do VI par<sup>(12)</sup>.

Muitos trabalhos realizados relacionavam o défice de ferro com alterações do comportamento, alterações cognitivas e motoras e sua correcção total ou parcial após administração de ferro, por vezes ministrado durante um período curto de tempo. Procuravam os vários autores responder à pergunta de qual seria o grau de deficiência em ferro a partir do qual se observariam alterações do comportamento, cognitivas ou motoras, se a gravidade destas teria relação com a duração da anemia, se essas alterações seriam completamente corrigidas com a terapêutica com ferro.

São pois estas algumas questões que vão ser afloradas.

### Ferro e Desenvolvimento

Sulzer e colaboradores<sup>(13)</sup> estudaram 230 crianças com anemia e encontraram valores inferiores no quociente intelectual, nos testes de vocabulário e as crianças mais jovens mostravam incapacidade de integrar eficazmente as experiências acumuladas durante os vários passos dos testes que medem as reacções de associação. Outros autores<sup>(11,14)</sup> encontraram também diferenças na atenção, percepção, capacidade de concentração, no vocabulário, capacidade de leitura, e na resolução de problemas nas crianças com anemia.

Lozoff e colaboradores<sup>(15)</sup> analisaram o padrão de performance e a sua relação com a idade e grau da deficiência em ferro. As crianças com anemia tinham um valor mais baixo que o controlo no desenvolvimento motor e o valor da avaliação intelectual diminuía, partindo dum valor normal em crianças de menos de 19 meses, até um valor de 73.4 nas crianças de idade superior. Nestas crianças, as diferenças na avaliação intelectual eram também estatisticamente significativas entre as crianças com e sem anemia. Por outro lado quanto maior foi o défice de ferro, maior foi o atraso de desenvolvimento encontrado.

### Eficácia Terapêutica

Interessa agora estudar qual o efeito da terapêutica com ferro na correcção de alguns dos défices encontrados. São ou não esses défices reversíveis, com que terapêutica e quando?

Walter e Oski<sup>(16,17)</sup> mostraram haver melhoria nas funções cognitivas e no desenvolvimento psicomotor após terapêutica com ferro oral ou parentérico em crianças com anemia mas o número de crianças testadas foi pequeno.

Num trabalho de Oski e colaboradores<sup>(18)</sup> são estudadas crianças deficientes em ferro mas sem anemia. A melhoria constatada nessas funções obtida após 1 semana de terapêutica de ferro IM, observa-se ao fim de 14 dias, o que é bem antes de ocorrer a correcção total da hemoglobina. Os autores explicam-na pela correcção marcial operada que seria responsável pelos processos metabólicos cerebrais e que levariam à alteração do comportamento e da atenção. Num subgrupo de crianças não anémicas mas com défice de ferro a melhoria no comportamento, atenção e cooperação foi igualmente detectada antes de qualquer aumento na concentração da hemoglobina<sup>(16)</sup>.

Lozoff e colaboradores<sup>(19)</sup> estudaram 68 crianças com idades compreendidas entre 6 e 24 meses. O grupo de crianças com anemia tinha um score de Bayley inferior ao apresentado pelas crianças sem anemia tanto na escala motora como na escala mental. Este facto parece ser um dado adquirido e unanimemente aceite<sup>(13,14,24,29)</sup> tendo sido encontrada uma diferença na avaliação quando se compararam as crianças com concentração de hemoglobina acima das 10 g/dl com aquelas cuja hemoglobina se situa abaixo daquele valor<sup>(20)</sup>.

Após 1 semana de terapêutica oral com ferro não houve modificação positiva nos resultados, ao contrário do que tinham encontrado outros autores<sup>(16-18)</sup> uma semana após a administração de ferro parentérico, em que observaram melhoria na motricidade fina e grosseira, e uma melhoria significativa no comportamento, estando as crianças mais alerta e atentas ao meio. Lozoff e colaboradores não explicam esta diferença nos resultados e defendem que a 2ª avaliação feita 1 semana após o fim da terapêutica com ferro tem a vantagem de permitir atribuir a eventual melhoria à correcção dos défices do ferro habitualmente em depósito no cérebro antes mesmo de haver qualquer repercussão substancial na concentração de hemoglobina. Aventam a hipótese do atraso verificado se dever a qualquer outra variável associada ao défice de ferro, mas não identificada. Mas os resultados apresentados dos efeitos a curto prazo da terapêutica com ferro são contudo controversos. De facto, os trabalhos que incluíam grupo de controlo tratado com placebo mostraram que o score mental aumentava em todas as crianças quer tivessem ou não anemia, e qualquer que tivesse sido o modo de terapêutica

empregue (ferro oral, ferro IM, placebo). Nenhuma forma de terapêutica foi superior ao placebo na avaliação feita ao fim de uma semana<sup>(20)</sup>.

Aukett<sup>(21)</sup> constatou que 58% das crianças tratadas 2 meses com ferro e que mostraram uma resposta hematológica com subida de pelo menos 2 g/dl na hemoglobina não tiveram o desenvolvimento esperado para a idade (aquisição com o tratamento, de 6 novas aptidões). Nas restantes 42% que beneficiaram com o tratamento, o ganho no desenvolvimento foi no entanto maior quando a subida na concentração da hemoglobina foi de pelo menos 2 g/dl. De facto, 31% das crianças que receberam ferro adquiriram 6 novas capacidades, mas essa percentagem elevou-se para 42% quando com a terapêutica com ferro a hemoglobina subiu pelo menos 2 g/dl. Para este autor existe, uma relação directa entre o défice de ferro e o atraso do desenvolvimento psicomotor apesar de poder não ser o único factor em falta, o que explicaria a não melhoria do desenvolvimento nos 58% das crianças apesar da correcção marcial. Ao contrário da opinião expressa para Werkman *et al*<sup>(22)</sup> o défice de ferro e o mau desenvolvimento são ambos e só, efeitos do mesmo meio ambiente desfavorável.

Independentemente de poder haver outro nutriente em deficiência, a anemia por défice de ferro pode actuar como um marcador numa criança em risco para qualquer défice duradouro no desenvolvimento e tem por si a facilidade com que pode ser diagnosticada e tratada.

Soemantri e colaboradores<sup>(23)</sup> estudaram 78 crianças em idade escolar com anemia por défice de ferro e compararam-nas com um grupo controlo, antes e depois de um tratamento com ferro oral durante 3 meses. Os testes incidiram sobre a capacidade de concentração, sobre o comportamento e sobre áreas específicas (matemática, biológica, ciências sociais, linguagem). A correcção dos défices hematológicos foi total no fim do período. A melhoria encontrada quando comparados os valores de antes e depois do tratamento foi significativa, mas foi também significativa a diferença final entre as crianças com anemia já tratada e o grupo controlo, ou seja, a melhoria não resultou na correcção completa das diferenças das avaliações. As dificuldades escolares encontradas são atribuíveis a alguns dos parâmetros avaliados e que se mostraram perturbados, nomeadamente a atenção e a capacidade de concentração que se reflectem ambas no comportamento. A relação encontrada entre o conteúdo total em ferro e a capacidade de realização nos testes de atenção foi condizente com resultados anteriores<sup>(11,24)</sup>. A atenção é influenciada pela motivação individual mas também pelo estado de vigilância fisiológico a que se associam mecanismos vegetativos que se pensa terem particular importância na anemia por défice de ferro<sup>(25)</sup>.

O insucesso escolar nas crianças com anemia por défice de ferro é assim um problema de saúde pública.

Independentemente de se conhecerem os mecanismos subjacentes, esta relação causa-efeito deverá ser suficientemente explicada e divulgada, e accionados os mecanismos adequados de prevenção e tratamento.

Deirard e colaboradores<sup>(26)</sup> estudaram 47 crianças com idades compreendidas entre 18 e 60 meses com deficiência em ferro, com e sem anemia, e compararam-nas com um grupo controlo, e sujeitaram cada criança a três avaliações (escala motora e mental), no início e 3 e 6 meses após terapêutica com ferro que perdurou 6 meses. Os resultados no grupo de crianças com deficiência de ferro não melhoram durante o período de observação ao contrário do que acontece no grupo controlo. Esta melhoria neste último grupo explica-se pelo facto da repetição dos testes ter um efeito na aprendizagem da resolução do próprio teste, havendo consequentemente um aumento no score com a repetição dos mesmos. Esta melhoria com a repetição dos testes não foi observada no grupo das crianças com défice de ferro, mesmo após ter havido uma correcção dos valores hematológicos. Assim, o défice de ferro com ou sem anemia pode ter produzido um efeito duradouro no desenvolvimento comportamental e mental. O efeito do défice é ou irreversível ou se reversível não foi demonstrado aos 6 meses de terapêutica. Algumas das crianças com anemia foram mesmo testadas 1 ano após a avaliação que constava do programa inicial e não mostraram melhoria nas suas capacidades.

A comparação deste trabalho com os precedentes<sup>(15-19)</sup> é impossível porque estes eram essencialmente estudos a curto prazo. Ou seja, neste grupo de 47 crianças não se pode dizer que não possa ter havido uma melhoria acentuada a curto prazo nas suas capacidades, para haver, aos 3 meses, um regresso à linha de base. Os resultados a curto prazo poderiam reflectir unicamente uma melhoria no comportamento por, na segunda avaliação, se examinarem crianças mais adaptadas, mais testáveis, em suma observaríamos unicamente o efeito de aprendizagem pela repetição dos testes.

O facto destas 47 crianças não responderem à terapêutica instituída pode estar relacionado com um efeito persistente criado pelo défice de ferro "de base" ou pode estar relacionado com outras condições do meio associadas a factores responsáveis pelo défice marcial.

### Efeitos a Longo Prazo

No trabalho de Lozoff<sup>(20)</sup> avaliam-se 191 crianças após 1 e 3 anos de terminada a terapêutica com ferro. Nesse trabalho a anemia por défice de ferro é uma causa de défice mental e motor. Um menor score mental e motor persiste após 3 meses de terapêutica na maioria das crianças com anemia.

A resultado semelhante chegou Walter e colaboradores

<sup>(27)</sup>. As crianças com anemia de, pelo menos, 3 meses de duração tiveram testes de desenvolvimento mais perturbados que os daqueles cuja duração da anemia era inferior a 3 meses. Após 3 meses de terapêutica com ferro, os mesmos autores constataram que os resultados da avaliação obtida são inferiores aos do grupo controlo, o que levanta algumas interrogações, nomeadamente do ferro poder não ser o único factor responsável, da duração da terapêutica durante 3 meses poder não ser suficiente ou o processo poder ser irreversível.

Estes estudos parecem determinar que os efeitos do defice de ferro persistem para além da infância. No rato a anemia por defice produz deficiencia de ferro no cérebro e alterações no comportamento que persistem no adulto apesar da correcção da anemia<sup>(28)</sup>. Palti *et al*<sup>(29)</sup> constataram que crianças com anemia pelos 9 meses de idade, quando avaliadas aos 4 anos mantinham níveis intelectuais baixos. Os professores constataram dificuldades na aprendizagem e na execução de tarefas. Assim concluem que a anemia pode afectar o desenvolvimento intelectual, anos após ter sido tratada. Noutro estudo<sup>(30)</sup>, as crianças que tiveram anemia entre os 6 e 18 meses foram menos capazes de executar por exemplo, movimentos repetitivos com mãos e pés, de balancear um pé ou andar ao pé cochinho o que é coincidente com os achados de Oski e Honig<sup>(21)</sup> de má coordenação nos movimentos finos e grosseiros numa população com anemia.

Cantwell<sup>(30)</sup> acompanhou 61 crianças até aos 7 anos de idade. Naquelas que tinham tido anemia entre os 6 e 18 meses, o quociente intelectual estava 6 pontos abaixo do observado nas crianças em quem aquela havia sido prevenida. Para este autor a motricidade grosseira e fina também se encontrava perturbada nas crianças com anemia o que o levou a concluir que o défice de ferro nos dois primeiros anos de vida deixa sequelas a longo prazo. O momento do défice de ferro no que respeita à ontogenese do SNC é um factor em termos de possíveis sequelas permanentes.

Esta revisão levanta muitas questões mas pensamos poder tirar algumas conclusões:

1. A anemia por défice de ferro leva a alterações cognitivas e da esfera do comportamento. Existe uma relação directa entre o defice de ferro e o atraso de desenvolvimento.

2. O ferro tem importância no metabolismo de neurotransmissores que podem condicionar certas alterações do comportamento.

3. Os resultados a curto prazo da terapêutica com ferro em crianças com anemia são irrelevantes no que diz respeito à recuperação dos parâmetros de avaliação na esfera cognitiva e comportamental.

4. Mesmo após correcção completa da anemia, a recuperação dos elementos de avaliação mencionados não é

seguramente completa, podendo existir sequelas a longo prazo.

5. O défice de ferro pode ser responsabilizado pelo insucesso escolar de algumas crianças sobretudo nos meios socio-económicos mais desfavorecidos.

### Bibliografia

1. Kessner J, Kalk L. A strategy for evaluating health services, Washington DC 1973, Institute of Medicine, National Academy of Sciences.
2. US Department of Health, Education and Welfare: *Tenstate Nutritional Survey*, DHEW Na (HSM) 72-8132 Washington DC, 1972.
3. Marner F. Haemoglobin, erythrocytes and serum iron values in normal children 3-6 years of age. *Acta Paediatr Scand* 1969; 58: 363.
4. Moe PJ. Normal red blood picture during the first three years of life. *Acta Paediatr Scand* 1965; 54: 69.
5. Lane JM, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency. Report of the Eighty-second Ross Conference on Pediatric Research. *Columbus OH, Ross Laboratories* 1981: 31.
6. Bodley JL, Austin VJ, Hanley WB. Low iron stores in infants and children with treated phenylketonuria: a population at risk for iron deficiency anaemia and associated cognitive deficits. *Eur J Pediatr* 1993; 153: 140-3.
7. Dallman PR. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Ann Rev Nutr* 1986; 6:13-40.
8. Evans KIK. Cerebral function in iron deficiency: a review. *Child Care Health Dev* 1985; 11: 105-12.
9. Pollitt E, Leibel RL. Iron deficiency and behaviour. *J Pediatr* 1976; 88: 372-81.
10. Symes AL, Missala K, Sourkes TL. Iron and riboflavin dependant metabolism of a monoamine in the rat in vivo. *Science* 1971;174: 153-5.
11. Howell D. Significance of iron deficiencies. Consequences of mild deficiency in children. Extent and meaning of iron deficiency in the United States. Summary Proceedings of the Workshop of the Food and Nutrition Board, Washington DC 1971. *National Academy of Sciences*.
12. Bruggers CS, Ware R, Altman AJ Reversible focal neurologic deficits in severe iron deficiency anemia. *J Pediatr* 1990; 117: 430-2.
13. Sulzer JL, Wesley HH, Leonig F. Nutrition and behavior in head start children: results from the Tulane study in Kalten DJ, ed. *Nutrition, development and social behavior*, Washington DC, 1973, DHEW Publication No (NIH) 73-242.
14. Webb TE, Oski FA. Iron deficiency anemia and scholastic achievement in young adolescents. *J Pediatr* 1973; 82: 827-30.
15. Lozoff B, Brittenham GM, Viteri F. Developmental deficits in iron deficient infants: Effects of age and severity of iron lack. *J Pediatr* 1982; 101: 948-52.
16. Walter T, Kovalskys J, Stekel A. Effect of mild iron deficiency on infant mental developmental scores. *J Pediatr* 1983;102: 519-22.
17. Oski FA, Honig AS. The effects of therapy on developmental scores of iron deficient in infants. *J Pediatr* 1978; 92: 21-5.
18. Oski FA, Honig AS, Helm B. Effect of iron therapy on behaviour performance in nonanaemic iron deficient infants. *Pediatrics* 1983; 71: 877-80.
19. Lozoff B, Brittenham GM, Viteri FE. The effects of short term oral iron therapy on developmental deficits in iron deficient anaemic infants. *J Pediatr* 1982; 100: 351-7.
20. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW. Iron deficient anaemia and iron therapy. Effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987; 79: 981-5.
21. Aukett MA, Parks YA, Scott PH. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Child* 1986; 61: 849-57.
22. Werkman SL, Shifman L, Skelly T. Psychosocial correlates of iron deficiency anemia in early childhood. *Psychosom Med* 1964; 26: 125-34.
23. Soemantri AG, Pollitt E, Kim Insum. Iron deficiency anemia and educational achievement. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 1221-8.
24. Pollitt E, Leibel RL, Greenfield DB. Iron deficiency and cognitive test performance. *Nutr Behav* 1983;1: 137-46.
25. Hastings JE, Barkley RA. A review of psychophysiological research with hyperkinetic children. *J Abn Ch Psych* 1978; 6: 413-47.
26. Deinard AS, List A, Lindgreen B. Cognitive deficits in iron-deficient and iron-deficient anemic children. *J Pediatr* 1986; 108: 681-9.
27. Walter J, de Andraca I, Chadud P. Adverse effect of iron deficient anemia on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989; 84: 7-17.
28. 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.
29. Palti H, Pevsner B, Adler B. Does anemia in infancy affect achievement on developmental and intelligence tests? *Hum Biol* 1983; 55: 189-94.
30. Cantwell RJ. The longterm neurological sequelae of anaemia in infancy. *Pediatr Res* 1978; 8: 342.