

# METABOLISMO DO FERRO: ABSORÇÃO

Orlando C.O. Pereira BARRETO\*  
Mario Cesar O. BARBOSA\*\*

**RESUMO:** Os Autores fazem uma revisão sobre a absorção do ferro pelo organismo humano, sobre os fatores que a facilitam e que a prejudicam, e a respeito dos possíveis mecanismos que a regulam.

**UNITERMOS:** Ferro, metabolismo do ferro, absorção do ferro, regulação da absorção do ferro.

**SUMMARY:** The Authors perform a review on iron absorption by human body, on the factors that may facilitate or impair the iron absorption, and discuss the possible mechanism involved in its regulation.

Para prover as necessidades de formação de hemoglobina e de outras hemoproteínas, o organismo deve absorver diariamente pequenas quantidades de ferro através da mucosa intestinal.

A quantidade a ser absorvida deverá ser, em um indivíduo normal, igual àquela que ele perde, através do epitélio da mucosa intestinal, do trato urinário e da pele. O indivíduo adulto, do sexo masculino, deve absorver cerca de 0,9 mg de ferro diariamente, e a mulher 1,3 mg (Cook, 1977). Estas quantidades aumentam no período de crescimento, na gravidez, ou quando há perdas de sangue.

Assim sendo, o homem adulto normal possui depósito de ferro total corporal que varia de 900 a 1000 mg, e a mulher, por menor ingestão e perdas maiores, apresenta, em média, 300 mg. Estes valores se mantêm estáveis no indivíduo normal, e desde o trabalho de McCance e Widdowson, publicado em 1937, que se tem bem claro que os níveis de ferro corporal total dependem basicamente da regulação da absorção. O conhecimento acumulado desde então nos permite compreender alguns dos mecanismos envolvidos, embora haja inúmeras questões ainda pendentes quanto à absorção.

## Ferro alimentar

O ferro alimentar ingerido pelo ser humano provém de algumas fontes animais (carnes, vísceras), vegetais (arroz, soja, espinafre, feijão), onde estão presentes sob forma de complexos orgânicos, ou como ferro inorgânico ionizável liberado de panelas de ferro por ocasião da cocção de alimentos.

O ferro contido nos alimentos sofre a ação da digestão péptica no estômago e é parcialmente liberado, cerca de menos da metade (Jacobs, 1973) do total ingerido. A disponibilidade do ferro ionizável depende de reações químicas: os íons férricos desenvolvem

crescente polimerização à medida que o pH aumenta e finalmente se precipitam sob forma de hidróxido de ferro; os íons ferrosos não se polimerizam tão intensamente e sua solubilidade é maior do que os íons férricos em qualquer pH, e assim são absorvidos mais facilmente (Jacobs, 1973). Os íons não polimerizados de ferro em ambas as formas, no pH 1 ou 2 são quimicamente reativos, mas podem ao nível de jejuno formar complexos insolúveis, com fitatos e fosfatos, impedindo sua absorção. Hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio, trissilicato de magnésio (Jacobs, 1970) bem como tetraciclina (Greenberger, 1967) e o tanino contido no chá (Disler, 1977) podem também formar complexos insolúveis.

Vê-se portanto que são muitas as vicissitudes que o ferro enfrenta na rota de sua absorção, mas a Natureza provê também mecanismos facilitadores e estimuladores deste mecanismo. Assim, o ácido ascórbico estimula a absorção do ferro em parte devido à redução do íon férrico a ferroso e pelo fato de formar quelatos de ascorbato de ferro que se mantêm solúveis ao maior pH dos intestinos (Conrad, Schade, 1968). Outras substâncias aumentam a absorção, como o sorbitol (Herndon, 1975), hidroquinona, lactato, piruvato, succinato, frutose, cisteína (Pollack, 1977) que formam quelatos de baixa afinidade, mantendo o ferro em sua forma solúvel, ao passo que outros quelatos de alta afinidade como o EDTA (Cook, 1977) e a desferrioxamina (Barcelzak, 1966) praticamente bloqueiam a absorção do ferro. Antiácidos usados no tratamento de úlceras gastroduodenais, que por sua vez provocam anemia ferropriva pelo sangramento crônico, inibem a absorção do ferro em virtude de sua precipitação em meio alcalino (Cook, 1977). O componente ácido e o muco da secreção gástrica tem um papel na absorção do ferro, embora haja dados conflitantes a respeito. Em pacientes com macloridria (Goldberg, Lochhead, Dagg, 1963; Cook et al, 1964) existe pequena diminuição da absorção do ferro. A gastrectomia parcial também leva a mínimo decréscimo da absorção do ferro inorgânico (Smith e Mallet, 1957) ao passo que o ferro alimentar sofre acentuada queda de absorção (Pirzio-Biroli et al, 1958). O ácido clorídrico mantém o pH em nível baixo, necessário à digestão péptica e assegura ao ferro liberado a manutenção em estado iônico; este ferro iônico ligar-se-ia então a receptores existentes no suco

\* Professor Titular de Hematologia da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC; Professor Livre-Docente da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da USP.

\*\* Estagiário da Disciplina de Propedêutica da Escola Paulista de Medicina.

gástrico formando complexos que se manteriam solúveis mesmo no pH neutro dos intestinos. A. Jacobs (1973) descreve experimentos *in vitro* com suco gástrico humano e afirma que existe uma fração ligadora de suco gástrico de peso molecular acima de 200.000 e que é provavelmente um mucopolissacarídeo; a ligação desta fração ligadora com o ferro ocorre somente em meio ácido e sua neutralização posterior, exatamente como ocorre fisiologicamente; assim, a maior parte do ferro ionizado se liga a este mucopolissacarídeo, mas é pouco provável que ele seja absorvido nesta forma. O ferro somente é absorvido ligado a substâncias solúveis de baixo peso molecular como ácido ascórbico e aminoácidos, que receberiam o ferro deste complexo ferro-mucopolissacarídeo.

Davis, Luke e Deller (1966) demonstraram uma substância à qual chamaram gastroferrina, secretada pelo estômago, que se ligaria ao ferro inibindo sua absorção. Entretanto esta substância não foi confirmada por outros autores (Jacobs, 1970).

A importância do suco pancreático tem sido investigada, e parece estar ligada à digestão de polipéptidos, que resulta no aparecimento de aminoácidos que parece serem importantes na absorção do heme e do ferro inorgânico (Jacobs, 1973). Já o suco biliar tem merecido referências conflitantes.

A quantidade de ferro ingerida em uma dieta normal excede de muito a quantidade necessária à reposição das perdas fisiológicas. De uma dieta comum de 6 mg de ferro por 1000 calorias, os indivíduos adultos do sexo masculino podem manter o equilíbrio absorvendo cinco por cento do total ingerido diariamente. Na presença de deficiência de ferro a absorção do ferro alimentar alcança um máximo de vinte por cento, permitindo aos homens suportar perdas de ferro de até 3 a 4 mg diariamente (Cook, 1977) sem se tornarem anêmicos. Nas mulheres o equilíbrio é mais delicado, pois de uma ingestão de 10 a 12 mg de ferro diária, a absorção deve ser de 12 a 15 por cento, e na vigência de deficiência de ferro um máximo de somente 2 mg de ferro podem ser absorvidos (Cook, 1977).

A absorção do ferro do heme é diferente, pois o ferro não se desprende do anel porfirínico, e todo o heme é absorvido pela célula da mucosa, onde uma enzima microssomal, a heme-oxigenase, converte o heme em bilirrubina, CO e ferro inorgânico (Conrad, 1967). Ao contrário do ferro inorgânico, a absorção do ferro hêmico aumenta na presença de desferrioxamina ou fitatos (Cook, 1977).

O ferro contido nos vegetais é absorvido nas seguintes percentagens, de acordo com Layrisse e Martinez-Torres (1971): arroz e espinafre 1%, milho e feijão 3%, alface 4%, trigo 5%, soja 7%. A soja, pelo fato de conter 40% de proteína e cerca de 9 a 13 mg de ferro por 100 g de grãos, constitui-se na melhor fonte vegetal de ferro.

O ferro de origem animal exhibe as seguintes percentagens de absorção: ovo 3%, peixe 11%, hemoglobina 12%, fígado e carne de vitela 22% (Moore, 1964; Callendar, 1970).

A carne é importante não somente pelo fato de conter o heme mas também porque aumenta a absor-

ção de ferro inorgânico presente na dieta. Layrisse et al (1973) observou que a absorção de somente 0,4% em uma dieta de milho fortificada com ferro aumentou a 8% quando a esta dieta se adicionou carne. Cook e Monsen (1975) observaram um aumento de quatro vezes na absorção de ferro não hêmico quando carne substituiu albumina de ovo. O efeito estimulador parece decorrer mais da presença de tecido animal do que de proteína animal.

O fato mais intrigante com relação à absorção do ferro reside na enorme variação em valores de percentagem de absorção. Cook e Lipschitz (1977) ministraram uma dose de 3 mg de ferro radioativo sob a forma de solução de sulfato ferroso contendo dois moles de ácido ascórbico por mol de ferro a 300 indivíduos normais. A absorção, determinada pela incorporação do ferro radioativo aos glóbulos vermelhos 14 dias após a ingestão da solução, revelou uma média de 30 por cento, com uma amplitude de variação de zero a cem por cento. A dificuldade de interpretação dessa experiência é óbvia, mas esta discrepância de resultados obtidos deve refletir a existência de duas grandezas variáveis no caso da absorção do ferro: a variabilidade fisiológica e a variabilidade biológica. A variabilidade fisiológica refletiria a variação dia a dia relacionada com as diferenças fisiológicas na secreção gástrica, motilidade intestinal e possivelmente secreções biliares e pancreáticas. Já a variabilidade biológica indicaria as condições das reservas de ferro existentes em cada indivíduo, e que em uma população normal há uma relação recíproca entre o nível das reservas de ferro e a absorção: reservas depletadas levariam a absorção elevada, e reservas saturadas a absorção diminuída. Cook (1977) ainda demonstrou que existe uma relação inversa entre o nível de ferritina sérica (que é um índice direto das reservas de ferro) e a absorção de ferro.

#### *A regulação da absorção*

Conrad e Crosby (1963) postularam que somente uma parte do ferro que entra na mucosa intestinal é realmente transferida para o plasma e incorporada ao organismo. O restante é armazenado como ferritina no interior da célula da mucosa e é posteriormente perdido quando esta célula se descama ao final de sua vida de quatro ou cinco dias. Powell et al (1970), ao estudarem a absorção pela mucosa e incorporação final do ferro marcado, verificaram, em 20 indivíduos normais, que eram respectivamente de 12 e de 3,6%; em 8 pacientes deficientes de ferro praticamente todo o ferro retido pela mucosa (34%) foi incorporado ao organismo (30%).

Quando aumenta a necessidade de ferro para a eritropoiese, existe um aumento da absorção do ferro e mobiliza-se mais ferro dos depósitos. Quando existe maior oferta de ferro alimentar, o indivíduo normal lança mão de uma "inteligência da mucosa" que bloqueia o excesso de absorção; mas, se houver um excesso constante de oferta de ferro alimentar, este bloqueio pode ser vencido, e a absorção será extremamente aumentada como ocorre com os negros Bantus da

África do Sul (Bothwell, 1964) os quais ingerem grandes quantidades de cerveja preparada em potes de ferro; esta cerveja contém cerca de 3 a 15 mg de ferro por 100 ml, o que propicia a ingestão e absorção de grandes quantidades do metal, o que leva à hemossiderose.

Avocou-se o papel da transferrina plasmática como um fator regulador da absorção. De acordo com esta hipótese, um aumento da perda de ferro causaria uma diminuição do ferro plasmático e um aumento dos sítios insaturados da transferrina; esta, por sua vez, levaria a uma remoção de ferro dos locais doadores de ferro, ou dos depósitos da mucosa. Mas, os dados experimentais não confirmam a hipótese: a injeção de transferrina não saturada não aumenta a absorção de ferro (Schade et al, 1969). Da mesma forma, a injeção intravenosa de ferro aumentando a saturação da transferrina não afeta a quantidade de ferro absorvida pela mucosa intestinal (Wheby et al, 1964).

Além destes fatos experimentais, sabe-se que as talassemias e a hemocromatose apresentam excessiva absorção de ferro, embora se encontrem altas taxas de ferro e a transferrina esteja altamente saturada (Bothwell, Charlton, 1970).

Fatores hormonais tem sido lembrados, como a eritropoietina, mas parece não terem influência (Krantz, Goldwasser, 1959). O estado do ferro corporal parece ser o mais importante fator a regular a absorção de ferro (Hausman et al, 1969). Assim, observa-se grande aumento da absorção de ferro em indivíduos que apresentam índices hematimétricos normais mas que exibem baixos níveis de ferro corporal total (Pirzio-Biroli, 1960). Observa-se também supressão da absorção de ferro quando se administra ferro por via parenteral (Wheby, Crosby, 1963).

Parece haver um equilíbrio entre os vários doadores de ferro, sejam eles a mucosa intestinal ou os depósitos, constituindo um vasto "pool labil" de ferro, com estreita inter-relação entre os tecidos doadores de ferro, e liberação por parte deles (Cavill et al, 1975; Rosenmund et al, 1980). Estes estudos mostram que a necessidade dos tecidos é que determina a mobilização de ferro seja dos depósitos, seja através da maior absorção de ferro.

Key Words: Iron, iron absorption, iron absorption regulation.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Balcerzak, S.P.; Jensen, W.N.; Poolack, S.  
Mechanism of action of desferrioxamine on iron absorption  
Scandinavian J. of Hematology 3: 502, 1966.

Bothwell, T.H.; Seftel, H.; Jacobs, P.; Torrance, J.D.;  
Baumslag, N.  
Iron overload in Bantu subjects. Studies on availability of iron  
in Bantu beer.  
Amer. J. Clin. Nutr., 14: 47-51, 1964.

Bothwell, T.H.; Charlton, R.W.  
Absorption of iron  
Annu. Rev. Med. 21: 145-156, 1970.

Callender, S.T.; Marney, S.A.; Warner, G.T.  
Eggs and iron absorption  
British J. of Haematology, 19: 657-665, 1970.

Cavill, I.; Worwood, M.; Jacobs, A.  
Internal regulation of iron absorption.  
Nature, 256: 328-329, 1975.

Conrad, M.E.; Crosby, W.H.  
Intestinal mucosal mechanism controlling iron absorption  
Blood, 22: 406-415, 1963.

Conrad, M.E.; Benjamin, B.I.; Williams, H.L.; Foy, A.L.  
Human absorption of hemoglobin-iron  
Gastroenterology, 53: 5-10, 1967.

Conrad, M.E.; Schade, S.G.  
Ascorbic acid chelate in iron absorption: a vote for hydrochloric  
acid and bile  
Gastroenterology, 53: 35-45, 1968.

Cook, J.D.; Brown, G.M.; Valberg, L.S.  
The effect of achylia gastric on iron absorption  
J. Clin. Inv., 43: 1185-1191, 1964.

Cook, J.D.; Monsen E.R.  
Food iron absorption. I. Use of a semisynthetic diet to study  
absorption of non-heme iron.  
Amer. J. Clin. Nutr., 28: 1289-1295, 1975.

Cook, J.D.; Lipschitz, D.A.  
Clinical Measurement of Iron Absorption  
Clinics in Hematology 6 (3): 567-581, 1977.

Disler, P.B.; Lynch, S.R.; Charlton, R.W.; Torrance, J.D.;  
Bothwell, T.H.; Walker, R.B.; Mayet, F.  
The effect of tea on iron absorption  
Gut, 16: 193-200, 1975.

Goldberg, A.; Lochhead, A.C.; Dagg, J.H.  
Histamine fast achlorhydria and iron absorption  
Lancet I: 848-850, 1963.

Greenberger, N.J.; Ruppert, R.D.; Cappare, F.E.  
Inhibition of intestinal iron transport induced by tetracycline  
Gastroenterology, 53: 590-599, 1967.

Hausmann, K. Kuse, R.  
Inter-relations between iron stores, general factors and intestinal  
iron absorption.  
Act Haematol., 42: 193-207, 1969.

Herndon, J.F.; Rice, E.G.; Tucker, R.G.; Van Loon, E.J.;  
Greenberg, S.M.  
Iron absorption and metabolism. III — The enhancement of  
iron absorption in rats by D-sorbitol  
J. Nutr., 64: 615-625, 1958.

Jacobs, A.  
Digestive factors in iron absorption  
Progress in Gastroenterology 2 New York: Grune and Stratton,  
1970.

Krantz, S.; Goldwasser, E.  
Studies on erythropoiesis. XIV. The relationship of humoral  
stimulation to iron absorption  
Blood, 14: 654-661, 1959.

Layrisse, M.; Martinez-Torres  
Iron absorption from food. Iron supplementation of foods.  
Progress in Hematology 6: 137-160, 1971.

Layrisse, M.; Martinez-Torres, C.; Cook, J.D.; Walker, R.;  
Finch, C.A.  
Iron fortification of food: its measurement by the extrinsic  
tag method.  
Blood, 41: 333-352, 1973.

McCance, R.A.; Widdowson, E.M.  
Absorption and excretion of iron  
Lancet, II: 680-684, 1937.

Moore, C.V.  
Iron nutrition — Iron metabolism. in  
An International Symposium (sponsored by CIBA) p. 224.  
Heilderberg: Springer-Verlag.

Pirzio-Biroli, G.; Bothwell, T.H.; Finch, C.A.  
Iron absorption. II — The absorption of radioiron administered  
with a standard meal in man  
Journal Laboratory and Clinical Medicine, 51: 37-48, 1958.

Pirzio-Biroli, G.; Finch, C.  
Iron absorption. II. The influence of iron stores on iron  
absorption in the normal subjects.  
J. Lab. Clin. Med., 55: 216-220, 1960.

Pollack, S.; Kaufman, R.M.; Crosby, W.H.  
Iron absorption: Effects of sugars and reducing agents  
Blood, 24: 577-581, 1964.

Powell, L.; Campbell, C.B.; Wilson, E.  
Intestinal mucosal uptake of iron and iron retention in idiopathic  
hemochromatosis as evidence for a mucosal abnormality.  
Gut, 11: 727-731, 1970.

Rosenmund, A.; Gerber, S.; Hueber, H.; Finch, C.  
Regulation of iron absorption and storage iron turnover  
Blood, 56: 30-37, 1980.

Schade, S.G.; Bernier, G.M.; Conrad, M.E.  
Normal iron absorption in hypertransferrinaemic rats.  
Brit. J. Haemat. 17: 187-190, 1969.

Smith, M. D.; Mallet, B.  
Iron absorption before and after partial gastrectomy  
Clinical Science 16: 23-34, 1957.

Wheby, M.S.; Crosby, W.H.  
The gastrointestinal tract and iron absorption  
Blood, 22: 416-428, 1963.

Wheby, M.S.; Umpierre, G.  
Effect of transferrin saturation on iron absorption in man.  
N. Eng. J. Med., 271: 1391-1395, 1964.