

Deficiência de Ferro: resistência ou suscetibilidade a infecções?

Iron deficiency: resistance or susceptibility against infections?

Guilherme Malafaia Pinto¹

RESUMO

A deficiência do elemento Ferro é um dos maiores e mais graves problemas de nutrição/saúde pública em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento, como o Brasil, atingindo especialmente crianças em idade pré-escolar, adolescentes e mulheres grávidas. No entanto, a relação entre Ferro e infecções ainda não está completamente compreendida e muitos autores apresentam, inclusive, resultados controversos. Este estudo tem como objetivo apresentar, a partir de uma revisão da literatura, os aspectos mais importantes e atuais sobre o tema. Tanto a carência de Ferro como as infecções são problemas freqüentes nos dias atuais e, na medida em que novos estudos são desenvolvidos sobre o tema, torna-se imprescindível que toda a sociedade os conheça.

Palavras-chave: Deficiência de Ferro; Ferro/deficiência; Infecção, Anemia Ferropriva; Compostos Ferrosos.

¹Biólogo, Laboratório de Imunoparasitologia, Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto (UFPO), Ouro Preto-MG

ABSTRACT

Iron element deficiency is one of the major severe nutrition / public health problems in the whole world, mainly in the developing countries, such as Brazil, affecting specially children in pre-school age, adolescents and pregnant women. However, the relation between Iron and infections has not been completely understood yet and many authors even present controversial results. This study purpose is to present, starting from a literature review, the most important and current aspects on the theme. Iron privation as much as the infections are frequent problems nowadays, and as far as new studies are developed on the theme, it is indispensable that the whole society learn about them.

Key words: Iron/deficiency; Iron Deficiency; Infection; Anemia, Iron-Deficiency; Ferrous Compounds

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a deficiência de Ferro é o distúrbio nutricional mais prevalente no mundo.¹ Considerada um dos problemas de saúde mais sérios em diversos países, essa a deficiência afeta principalmente crianças com idade inferior a quatro anos, lactantes, gestantes e mulheres em idade fértil.^{2,3} Estima-se que em países em desenvolvimento, a prevalência de anemia causada por deficiência de Ferro, em crianças com idade inferior a quatro anos, seja de 46 a 66%.³

Entre as causas da deficiência de Ferro destacam-se a ingestão inadequada deste elemento, absorção deficiente, falhas no metabolismo, aumento das necessidades

Endereço para correspondência:
Rua Alfa, 238/06
Bairro: Bauxita
Ouro Preto – MG
CEP: 35400-000
E-mail: Guilherme@nuped.ufop.br

do mineral como ocorre na infância, adolescência e gravidez ou perda sanguínea provocada por infecções parasitárias.⁴

Um estudo recente desenvolvido por Lozoff *et al.*⁵ indicou que a deficiência de Ferro pode causar sérias conseqüências no desenvolvimento infantil, resultando em aumento nas taxas de mortalidade e morbidade, prejuízos no desenvolvimento motor e neurofisiológico, além de afetar todo o desenvolvimento cognitivo e emocional da criança. Mesmo na forma moderada, representa considerável agravo à saúde, estando associada a prejuízos tanto na resposta imune inata quanto na resposta imune adaptativa.⁶

Embora mais prevalente em populações de baixo nível socioeconômico, a deficiência de Ferro é uma das poucas carências nutricionais que está presente em todas as categorias sociais. Guzmán-Maldonado *et al.*⁷ relataram que a porcentagem de indivíduos anêmicos por deficiência de Ferro em países em desenvolvimentos é de 26%, mais alta do que a observada na Europa (10,9%) e nos Estados Unidos (8%). No Brasil, tem sido reconhecida como importante causa de anemia há mais de duas décadas e, atualmente, o Ministério da Saúde⁸ estima que a atinja cerca de 50% das crianças com idade inferior a dois anos e 35% das gestantes, sendo considerada o problema nutricional de maior magnitude no país.

Vários são os estudos que revelam prejuízos à saúde em decorrência das deficiências nutricionais, no entanto, os mecanismos pelos quais essas deficiências proporcionam resistência ou suscetibilidade a infecções ainda não estão completamente esclarecidos. Em relação à deficiência de Ferro, existem muitas controvérsias sobre a administração deste elemento para os grupos de risco, como gestantes e crianças. Muitos estudos relacionando Ferro e infecções têm apresentado resultados muitas vezes contraditórios; alguns revelando que a carência de Ferro aumenta a suscetibilidade aos processos infecciosos, outros que o excesso de Ferro é muito mais prejudicial ao organismo humano e que a carência desse elemento teria até papel protetor contra determinadas infecções. Assim sendo, a suplementação de Ferro para populações carentes tornou-se objeto de intensos debates, uma vez que tanto a deficiência de Ferro quanto as doenças infecciosas são comumente encontradas nessas populações e a suplementação poderia resolver um problema e agravar o outro.

Nesse sentido, este trabalho tem como objetivo trazer ao leitor uma criteriosa revisão da literatura na qual são apresentados estudos recentes que tratam da relação existente entre a resistência e suscetibilidade a infecções, proporcionada pela deficiência de Ferro. Tanto a carência de Ferro como as infecções são problemas freqüentes no nosso meio, sendo necessário que a sociedade conheça um pouco mais sobre este assunto tão paradoxal.

DEFICIÊNCIA DE FERRO

O Ferro é um dos micronutrientes mais estudados e melhor descritos na literatura, o qual desempenha importantes funções no metabolismo humano, tais como transporte e armazenamento de oxigênio, reações de liberação de energia na cadeia de transporte de elétrons, conversão de ribose a desoxirribose, co-fator de algumas reações enzimáticas e inúmeras outras reações metabólicas essenciais.⁹ A maior quantidade de Ferro do organismo encontra-se na hemoglobina; o restante distribui-se na composição de outras proteínas, enzimas e na forma de depósito (ferritina e hemossiderina).¹⁰

A deficiência de Ferro no organismo acontece em três estágios de desenvolvimento seqüenciais, podendo haver sobreposição dos mesmos. O primeiro corresponde ao esgotamento das reservas, definido pela baixa concentração de ferritina sérica (< 12 µg/L) refletindo perda nos estoques de Ferro do baço, fígado e da medula óssea. O segundo estágio é conhecido como eritropoese da deficiência de Ferro, em que os eritrócitos em desenvolvimento têm mais necessidade de Ferro. Este estágio é caracterizado pelo aumento na capacidade de ligação de Ferro e diminuição da concentração de Ferro sérico. E o terceiro e mais grave estágio, e o mais grave, conhecido como anemia Ferropriva, é desenvolvido quando a quantidade de Ferro é inadequada para a síntese da hemoglobina, resultando em concentrações de hemoglobina abaixo dos valores de referência estabelecidos.¹¹

De acordo com Klevay¹², a conseqüência mais óbvia da deficiência de Ferro é a anemia, com todos os sintomas clínicos e seqüelas extensamente descritos na literatura, destacando-se: fraqueza, palidez, tontura, irritação, cansaço, falta de ar e perda de apetite. Fisiologicamente, a anemia compromete inúmeras funções orgânicas, tais como: o

transporte de oxigênio aos tecidos, as reações de oxidação e redução, a imunidade humoral e celular, a síntese de ácido desoxirribonucléico (DNA), a síntese de neurotransmissores e, possivelmente, da mielina, entre outras atividades vitais.¹³

A OMS¹ afirma que a carência de Ferro acomete diferentes grupos da população. Nos estudos revisados por Allen *et al.*¹⁴, a deficiência de Ferro, em termos globais, afeta 50% das mulheres grávidas ou crianças com idade entre um e dois anos; 25% das crianças em idade pré-escolar; 40% das crianças com idade escolar; 30-55% dos adolescentes; e 35% das mulheres em idade fértil. Os dados da OMS estimam que o número de pessoas anêmicas no mundo aproxima-se de 2 bilhões e que a maioria dos casos de anemia seja causada por deficiência de Ferro.¹

INFLUÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DE FERRO NA RESISTÊNCIA E SUSCETIBILIDADE A INFECÇÕES

Considerada por Dallman¹¹ um “quebra-cabeça com dados conflitantes e resultados paradoxais”, a deficiência de Ferro e sua relação com a resistência ou suscetibilidade a infecções vem sendo estudada desde a década de 1970. No estudo pioneiro desenvolvido por Weinberg¹⁵, em 1978, observou-se que em muitas doenças infecciosas ocorre ajuste no metabolismo de Ferro caracterizado pela hipoferrêmia, em que há redução dos níveis de saturação da transferrina. Neste estudo foi verificado que a hipoferrêmia pode ser considerada um fator de proteção contra patógenos extracelulares ou intracelulares, principalmente por reduzir consideravelmente a biodisponibilidade desse elemento no organismo, o qual é essencial a esses patógenos.

Vários estudos têm associado a deficiência de Ferro a defeitos tanto na resposta imune adaptativa quanto na resposta imune inata do organismo, acarretando alterações significativas nas funções protetoras do organismo. No estudo de revisão desenvolvido por Hughes e Kelly¹⁶, os defeitos na resposta imune adaptativa incluem a redução da proliferação, diferenciação e do número células T, bem como a redução da produção de citocinas por essas células. Já os defeitos na resposta imune inata incluem a redução da capacidade fagocitária dos neutrófilos, provavelmente devido à baixa atividade mieloperoxidase e falhas na atividade das células

natural killer (NK). No entanto, a resposta à questão se a carência de Ferro tem efeito sobre a imunocompetência e, assim, sobre a suscetibilidade ou à resistência a infecções ainda não está bem esclarecida.

Dados da literatura relativos à deficiência de Ferro e à resistência a infecções têm levado alguns investigadores a sugerir em duas diferentes hipóteses. Alguns defendem que a carência de Ferro predispõe o indivíduo a infecções, enquanto outros sugerem proteção contra microorganismos infecciosos acarretada pela deficiência de Ferro. De qualquer forma, é possível encontrar na literatura vários estudos que revelam que muitos problemas relacionados com a deficiência de Ferro já foram reduzidos com a suplementação desse elemento. No Brasil por exemplo, país onde a deficiência de Ferro e a anemia Ferropriva são prevalentes – afetando mais de 50% das crianças de seis a 24 meses de idade, principalmente em regiões pobres⁸ –, a suplementação de Ferro tem sido usada com sucesso, como mostram alguns estudos.

Dutra-de-Oliveira e Marchini¹⁷, após realizarem um trabalho com adição de Ferro na água potável oferecida nas creches a crianças em idade pré-escolar, obtiveram resultados muito promissores após oito meses de intervenção. Nesse estudo o grupo suplementado com Ferro apresentou aumento considerável dos níveis de hemoglobina, diminuindo a incidência da anemia entre as crianças estudadas. Um outro trabalho, também realizado no Brasil, comprovou a eficácia da fortificação do leite fluido com 3 mg de Ferro aminoácido quelato, no combate à carência de Ferro em crianças menores de quatro anos. Nesse estudo, foram acompanhadas 269 crianças, que receberam, por dia, durante 12 meses, um litro de leite fortificado. Antes do início do trabalho, a anemia estava presente em 62,3% das crianças e, no final de 12 meses, em apenas 26,5%, mostrando, assim, a viabilidade e a eficácia da fortificação do leite fluido como medida de intervenção no combate à carência de Ferro em pré-escolares.¹⁸ No Chile, realizou-se um estudo usando-se também leite fortificado com 15 mg de sulfato Ferroso por litro, ministrado a 266 crianças com mais de três meses de idade. Essas crianças foram comparadas com outras 278 que receberam leite não fortificado e, após 15 meses de intervenção, 25,7% das que receberam leite não fortificado tinham anemia, enquanto apenas 2,5% continuaram anêmicas após receberem leite fortificado.¹⁹

Um estudo recente, desenvolvido no estado do Pernambuco, que analisou o impacto do tratamento semanal com sulfato Ferroso sobre o nível de hemoglobina, morbidade e estado nutricional de lactentes anêmicos, acabou intensificando ainda mais a polêmica em relação à exacerbação de doenças infecciosas causada pela suplementação de Ferro.²⁰ Em relação à morbidade, os autores mostraram que níveis mais baixos de hemoglobina estavam associados à duração mais longa da diarreia. Devido ao desenvolvimento da anemia em crianças não submetidas à suplementação de Ferro no grupo estudado, foi sugerida suplementação preventiva de Ferro. A pesquisa sugere que pacientes com deficiência de Ferro apresentam prevalência mais alta de infecções devido aos efeitos adversos da deficiência de Ferro no sistema imunológico. Além disso, eles acredita-se que a redução da morbidade por diarreia nas crianças anêmicas ao final do tratamento poderia ser consequência da suplementação com Ferro nas crianças com carência desse micronutriente.

A polêmica justifica-se pelo fato de que em outros estudos envolvendo suplementação de Ferro os resultados se mostram controversos. No trabalho desenvolvido por Iannotti *et al.*²¹, no qual os autores realizou-se criteriosa revisão e metanálise de 26 ensaios randomizados controlados, pôde-se constatar um misto de evidências para a incidência, duração ou gravidade de diversas doenças infecciosas em associação com a suplementação de Ferro. Enquanto os estudos de Angeles *et al.*²², Dewey *et al.*²³ e Domellof *et al.*²⁴ demonstram que a suplementação de Ferro diminui significativamente a incidência de febres, infecções respiratórias e diarreia em crianças, outros apresentam efeito negativo da suplementação de Ferro.^{25,26} No estudo de van den Hombergh *et al.*²⁵, por exemplo, eles estudaram o efeito da suplementação com sulfato Ferroso em crianças com idade inferior a 2,5 anos e constataram que a incidência de pneumonia foi significativamente maior no grupo suplementado. Em Bangladesh, a suplementação de Ferro provocou aumento de 49% no número de casos de disenteria em crianças com idade inferior a um ano, o que não foi observado em crianças maiores (entre um e quatro anos).²⁶ E em Pemba (Tanzânia), um ensaio randomizado controlado por placebo que incluiu 24.076 crianças com e sem anemia, os trabalhos tiveram que ser interrompidos precocemente, uma vez que as crianças que recebiam

suplementação de Ferro e ácido fólico apresentavam maior probabilidade (11 a 15%) de morte ou necessidade de tratamento hospitalar, associada ao risco de complicações relacionadas à malária, pneumonia, sepse, meningite, sarampo e coqueluche.²⁷ Apenas o subgrupo de crianças com anemia teve algum benefício, resultando em menos hospitalizações ou mortes; e as crianças com deficiência de Ferro sem anemia não foram afetadas negativamente. Contudo, no estudo desenvolvido por Tielch *et al.*²⁸, em Nepal, que inclui também um expressivo número amostral (25.490 crianças de um a três anos de idade), os resultados se mostraram contraditórios em relação aos achados de Sazawal *et al.*²⁷. Nenhuma diferença significativa foi encontrada nas taxas de incidência de diarreia, disenteria ou infecções respiratórias entre as crianças que receberam suplementação e as que não foram suplementadas com Ferro.

No que tange à suscetibilidade ou resistência à malária, Bate *et al.*²⁹ e Smith *et al.*³⁰ preconizam que a suplementação de Ferro é responsável pela alta parasitemia encontrada em indivíduos de áreas endêmicas. Estudos como estes indicam maior suscetibilidade à malária em indivíduos suplementados com Ferro, no entanto, outros mais recentes têm apresentados resultados convergentes quanto à resistência à malária proporcionada pela deficiência de Ferro. No estudo de revisão realizado por Oppenheimer⁶, por exemplo, é possível observar que a suplementação com Ferro aumentou os episódios de malária clínica em seis dos sete ensaios analisados, em todos os grupos etários. E nas investigações recentes de Nyakeriga *et al.*³¹ e Sazawal *et al.*²⁷, os dados comprovam que a incidência de malária é significativamente menor em crianças deficientes de Ferro, o que de certa forma corrobora os estudos revistos por Oppenheimer⁶ e instiga a busca de conhecimentos que esclareçam esta questão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, fica evidente a existência de um cenário conflitante, onde se destacam diversos estudos com resultados contraditórios sobre a relação entre Ferro e infecções. Alguns relatam uma maior suscetibilidade às infecções na carência do elemento, enquanto outros a associam à suplementação. De acordo com Bricks³², parte dessas contro-

vérsias diversas vezes pode ser explicada por falhas no critério de seleção, exclusão e randomização das populações estudadas e as eventuais falhas no controle dos fatores de erro na interpretação dos resultados, principalmente nos que apresentam correlação entre outras deficiências nutricionais e infecções.

Também se pode constatar que alguns estudos, aqui apresentados, se incluem no elenco de questões científicas acordadas na literatura sobre a anemia, que buscam alternativas de tratamento medicamentoso sem, no entanto, prejudicar a saúde do paciente. Dessa forma, fica claro que a recomendação geral de suplementação de Ferro para todas as crianças em uma população com alta prevalência de anemia Ferropriva e de doenças infecciosas deve ser realizada com cautela e com base em diversas pesquisas na região. De acordo com Idjradinata³³, apenas crianças com anemia Ferropriva comprovada se beneficiam da suplementação de Ferro e quando crianças sem deficiência recebem a suplementação, não só estão sujeitas a complicações mais graves de doenças infecciosas, como também a apresentarem baixo crescimento.

É legítima a preocupação no que diz respeito à administração de Ferro e o aumento de processos infecciosos. No Brasil, em áreas não endêmicas de malária, a prevalência de anemia atinge mais de 2/3 da população de lactentes de seis a 24 meses e a maioria dos casos de anemia é devida à deficiência de Ferro.¹ O Ministério da Saúde recomenda, neste caso, a suplementação semanal para o referido grupo de risco.

Nesse sentido, parece que a melhor condição é a de uma homeostasia que proporcione ao organismo um balanço normal de Ferro, evitando-se assim, elevações acentuadas de Ferro sérico e de saturação da transferrina. Esta condição estaria aliada à obtenção suficiente de Ferro para uma resposta imune adequada e, ao mesmo tempo, à baixa elevação do Ferro disponível aos eventuais microrganismos infecciosos.

Por fim, percebe-se que a busca do conhecimento dessa relação tão paradoxal e fascinante continua. É necessário que existam políticas de saúde pública que incentivem os estudos que se enquadram nesse elenco científico e que os pesquisadores envolvidos se comprometam incessantemente a buscar mais entendimentos sobre este assunto. Atualmente, a deficiência de Ferro e as variadas doenças infecciosas espalhadas pelo mundo são consideradas dois grandes fatores ameaçadores à humanidade.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001. WHO/NHD/01.3.
2. Baltussen R, Knai C, Sharan M. Iron fortification and iron supplementation are cost-effective interventions to reduce iron deficiency in four subregions of the world. *J Nutr*. 2004; 134:2678-84.
3. Stoltzfus RJ, Mullany L, Black RE. Iron deficiency anaemia. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization; 2005. v. 1, p.163-209.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Área técnica de Alimentação e Nutrição. [Citado em fev 2002]. Disponível em <http://www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/carencias/index/html>
5. Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schalert T. Longlasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev*. 2006; 64: S34-43.
6. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr*. 2001; 131(2S-2):616S-33S.
7. Guzmán-Maldonado SH, Acosta-Gallegos J, Paredes-López O. Protein and mineral content of a novel collection of wild and weedy common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) *J Sci Food Agric*. 2000; 80: 1874-81.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Anemia é a maior deficiência nutricional do Brasil. [Citado em fev. 2002]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br>
9. Cook JD, Baynes RD, Skikne BS. Iron deficiency and the measurement of iron status. *Nutr Res Rev*. 1992; 5:189-202.
10. Yip R, Dallman PR. Hierro. In: Organización Panamericana de la Salud. International Life Sciences Institute. Conocimientos actuales sobre nutrición. 7th ed. Washington (DC); 1997. OPAS – Publicación Científica, 565.
11. Dallman PR. Iron deficiency in the weaning: a nutritional problem on the way to resolution. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1986; 323: 59-67.
12. Klevay LM. Clinical signs of iron deficiency. *Eur J Clin Nutr*. 1992; 46: 607-8.
13. Olivares MG, Tomás WK. Consecuencias de la deficiencia de hierro. *Rev Chil Nutr*. 2003; 30:226-33.
14. Allen L, Benoist B, Dary O, Hurrell R, editors. Guidelines on food fortification with micronutrients. Geneva: World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2006.
15. Weinberg ED. Iron and infection. *Microbiol Rev*. 1978; 42:45-66.
16. Hughes S, Kelly P. Interactions of malnutrition and immune impairment, with specific reference to immunity against parasites. *Parasite Immunol*. 2006; 28:577-88.

17. Dutra-de-Oliveira JE, Marchini JS. Fortification of drinking water with iron: a new strategy for combating iron deficiency in Brazil. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63: 612-4.
18. Torres MAA, Sato k, Lobo NF, Queiroz SS. Fortificação do leite fluido na prevenção e tratamento da anemia carencial Ferropriva em crianças menores de 4 anos. *Rev Saúde Pública.* 1996; 30: 350-7.
19. Olivares M, Walter T, Hertrampf E, Pizarro F, Stekel A. Prevention of iron deficiency by milk fortification. *Acta Paediatric Scand.* 1989; 361:109-13.
20. Lima AC, Lima MC, Guerra MQ, Romani SA, Eickmann SH, Lira PI. Impact of weekly treatment with Ferrous sulfate on hemoglobin level, morbidity and nutritional status of anemic infants. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82:452-7.
21. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:1261-76.
22. Angeles IT, Schultink WJ, Matulesi P, Gross R, Sastroamidjojo S. Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool children through iron supplementation. *Am J Clin Nutr.* 1993; 58:339-42.
23. Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Rivera LL, Hernell O, Lonnerdal B. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: benefits and risks of childhood iron supplementation. [Citado em 18 set. 2007]. Disponível em: <http://ajcn.org>.
24. Domellof M, Cohen RJ, Dewey KG, Hernell O, Rivera LL, Lonnerdal B. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J Pediatr.* 2001; 38:679-87.
25. van den Hombergh J, Dalderop E, Smit Y. Does iron therapy benefit children with severe malaria-associated anaemia? A clinical trial with 12 weeks supplementation of oral iron in young children from the Turiani Division, Tanzania. *J Trop Pediatr.* 1996; 42:220-7.
26. Mitra AK, Akramuzzaman SM, Fuchs GJ, Rahman MM, Mahalanabis D. Long-term oral supplementation with iron is not harmful for young children in a poor community of Bangladesh. *J Nutr.* 1997; 127:1451-5.
27. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, *et al.* Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006; 367:133-43.
28. Tielsch JM, Khatri S, Stoltzfus RJ, Katz J, LeClerq SC, Adhikari R, *et al.* Effect of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on preschool child mortality in southern Nepal: community-based, cluster-randomised, placebo controlled trial. *Lancet.* 2006; 367:144-52.
29. Bates CJ, Powers HJ, Lamb WH, Gelman W, Webb E. Effect of supplementary vitamins and iron on malaria indices in rural Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987; 81: 286-91.
30. Smith AH, Hendrickse RG, Harrison C, Hayes RJ, Greenwood BM. The effects on malaria of treatment of iron deficiency anaemia with oral iron in Gambian children. *Ann Trop Paediatr.* 1989; 9:17-23.
31. Nyakeriga AM, Troye-Blomberg M, Dorfman JR, Alexander ND, Bäck R, Kortok M, *et al.* Iron deficiency and malaria among children living on the coast of Kenya. *J Infect Dis.* 2004; 190: 439-47.
32. Bricks LF. Iron and Infections. *Pediatr. (São Paulo)* 1994; 16(1):34-43.
33. Idjradinata P, Watkins WE, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet.* 1994; 343:1252-4.