

SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO LIPOSSOMAL EM MULHERES NA IDADE REPRODUTIVA: ANÁLISE DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E SINTOMAS

LIPOSOMAL IRON SUPPLEMENTATION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: ANALYSIS OF BIOCHEMICAL PARAMETERS AND SYMPTOMS

Maria Izabel Teixeira de Aquino¹, Rafaela Brígido Faria da Costa¹, João Pedro Pessoa de Souza¹, Vanessa Patrocínio de Oliveira², Gabriel Piccinini de Carvalho³, Márcio Leandro Ribeiro de Souza^{4*}

¹Acadêmico(a) no curso de Nutrição na Faculdade de Minas FAMINAS-BH, Belo Horizonte, MG, Brasil; ²Mestre, Coordenadora Acadêmica Institucional e Docente no curso de Nutrição na Faculdade de Minas FAMINAS-BH, Belo Horizonte, MG, Brasil; ³Mestre, Diretor e Docente na Faculdade de Saúde Avançada, Porto Alegre, RS, Brasil; ⁴Doutor e Docente no curso de Nutrição na Faculdade de Minas FAMINAS-BH, Belo Horizonte, MG, Brasil.

*Autor correspondente: Márcio Souza – Email: marcionutricionista@yahoo.com.br

Recebido: 21 dez. 2024

Aceito: 16 fev. 2025

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.



RESUMO: O objetivo foi avaliar os efeitos da suplementação de ferro lipossomal em mulheres na idade reprodutiva com foco em parâmetros bioquímicos e sintomas clínicos. Trata-se de um estudo intervencional, realizado em Belo Horizonte (Brasil), no qual 20 mulheres em idade reprodutiva, com ciclo menstrual regular, foram submetidas à suplementação diária de 30mg de ferro lipossomal durante 60 dias. Foram avaliados sintomas clínicos, ingestão alimentar e exames laboratoriais (saturação de transferrina, ferritina, hemoglobina e proteína C reativa) no início e ao final do estudo. A suplementação de ferro lipossomal promoveu aumento da hemoglobina ($p=0,002$) e ferritina ($p=0,031$), sem efeitos na saturação da transferrina ($p=0,541$). Dentre os sintomas, houve melhora de fadiga, fraqueza, queda de cabelo, náuseas e constipação. Assim, o presente estudo demonstrou que a suplementação de ferro lipossomal promoveu melhora de marcadores do metabolismo do ferro em mulheres na idade reprodutiva, além de promover melhoras de sintomas clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: Deficiência de ferro. Ferro. Mulheres. Suplementação nutricional.

ABSTRACT: This study investigates the effects of liposomal iron supplementation in women of reproductive age, focusing on biochemical parameters and clinical symptoms. This interventional study, conducted in Belo Horizonte, Brazil, included 20 women of reproductive age with regular menstrual cycles who received a daily supplementation of 30 mg of liposomal iron for 60 days. Clinical symptoms, dietary intake, and laboratory tests (transferrin saturation, ferritin, hemoglobin, and C-reactive protein) were evaluated at baseline and at the end of the study. Liposomal iron supplementation increased hemoglobin ($p=0.002$) and ferritin ($p=0.031$) but had no effect on transferrin saturation ($p=0.541$). Symptoms such as fatigue, weakness, hair loss, nausea, and constipation improved. Thus, the present study demonstrates that liposomal iron supplementation improved iron metabolism markers and clinical symptoms in women of reproductive age.

KEYWORDS: Dietary supplements. Iron. Iron deficiency. Women.

INTRODUÇÃO

O ferro é um dos principais micronutrientes para a saúde humana, participando de processos biológicos fundamentais, como produção de hemácias, síntese de DNA, respiração celular e resposta imunológica. Um dos principais problemas da deficiência de ferro é a anemia ferropriva que atinge uma grande parcela da população mundial, causando um impacto importante na qualidade de vida das pessoas^{1,2}. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que a anemia é um dos principais problemas de saúde pública do mundo, atingindo aproximadamente um quarto da população mundial, principalmente crianças com menos de quatro anos e mulheres, com atenção especial àquelas na idade reprodutiva^{1,2,3}. Estima-se que aproximadamente 29% das mulheres com idade entre 15 e 49 em todo o mundo anos estejam anêmicas, segundo estimativas da OMS^{1,4}.

A anemia promove impactos importantes na qualidade de vida e na saúde. Dentre as principais consequências dessa condição clínica estão diminuição da capacidade de aprendizagem e da produtividade no trabalho, retardamento do crescimento, baixo peso ao nascer e mortalidade perinatal, entre outros^{2,5}. Seus sintomas podem variar desde uma simples fadiga até problemas reprodutivos nos casos mais graves. Em geral, os sintomas associados à anemia podem depender da intensidade da deficiência de ferro. Por exemplo: em uma anemia leve, os sintomas mais comuns são fadiga, fraqueza, apatia e palidez e, em muitos casos, a concentração e a capacidade de aprendizagem podem ser prejudicadas. Já em casos mais graves de anemia, os sintomas podem incluir falta de ar, tontura, aumento da frequência cardíaca e interrupção da menstruação⁵.

As causas mais comuns de anemia ferropriva estão associadas à perda de sangue devido à menstruação, hemorragia (úlcera hemorrágica) e sangramento crônico devido a câncer no cólon, problemas de má absorção, como por exemplo doença celíaca, regime alimentar ou dietas que excluem carnes (veganos e vegetarianos), ou ainda gestação, devido às altas demandas de ferro para o desenvolvimento fetal^{5,6}.

A deficiência alimentar em fontes de ferro é um dos principais determinantes da anemia, porém a deficiência de ferro pode também ter associação com um contexto amplo fortemente associado a fatores socioeconômicos^{7,8}. Há evidências de que fatores sociais, incluindo educação, situação de emprego, nível de renda e gênero, têm influência sobre a saúde de uma pessoa e sobre o acesso aos alimentos, aumentando o risco de anemia ferropriva e causando iniquidades em saúde, o que requer atenção por políticas públicas e governamentais^{7,8}.

As principais fontes de ferro são os alimentos de origem animal, como carnes vermelhas. Apesar do ferro estar presente também em fontes vegetais, como espinafre, ervilhas, beterraba, a biodisponibilidade desse mineral nesses alimentos é considerada baixa, devido a presença de fitato, taninos e fibras⁹. Com isso, quando a ingestão de ferro nas dietas não atinge as recomendações diárias e, somada aos problemas de biodisponibilidade das diferentes fontes disponíveis desse mineral, a suplementação vem sendo considerada importante para suprir as necessidades assim como para reduzir os problemas relacionados à carência desse nutriente, especialmente em mulheres, cujas necessidades desse mineral são maiores quando comparadas aos homens^{1,5,6}.

As fontes de ferro inorgânicas, como o sulfato ferroso, apresentam uma baixa absorção e uma alta incidência de efeitos adversos quando suplementadas, tais como diarreia, constipação, náusea, vômito e gosto metálico na boca, influenciando assim a eficácia da suplementação^{5,10}. Já as fontes de ferro orgânicas, como o ferro maltosado e o ferro quelado com aminoácidos, por exemplo, o ferro bisglicinato, apresentam maior absorção e redução significativa dos efeitos adversos, proporcionando

maior adesão à suplementação. Em especial, a forma de ferro quelado é uma forma que reveste o ferro com duas moléculas de aminoácidos glicina e, com isso, apresenta uma melhor absorção no jejuno^{5,10,11}.

Apesar das formas queladas representarem um avanço no tratamento da anemia, ainda há relatos de efeitos adversos e, com isso, a necessidade de melhorar ainda mais a absorção do ferro e a adesão do paciente à suplementação¹⁰. Deste modo, a indústria busca desenvolver novas tecnologias que garantam maior biodisponibilidade à suplementação. O desenvolvimento de formas lipossomais de ferro representa uma estratégia interessante, visando uma suplementação mais eficaz, segura e com maior adesão ao tratamento. As evidências científicas mostram que o uso de suplementos com as formas lipossomais de ferro proporcionam aumento significativo dos níveis de hemoglobina e de ferro sérico; aumento da saturação da transferrina e dos níveis de ferritina; redução de indicadores de estresse oxidativo induzido pelo ferro; e redução dos efeitos colaterais comuns da suplementação de ferro, citados anteriormente^{12,13,14}.

O número de estudos clínicos com a suplementação de ferro lipossomal em mulheres na idade reprodutiva é relativamente pequeno, o que destaca a importância do presente estudo. A maioria dos estudos com esse tipo de suplementação é realizado com públicos diferentes, como, por exemplo, mulheres gestantes ou com a inclusão de homens e mulheres na amostra^{15,16,17}. Dessa maneira, o presente estudo visa avaliar o efeito da suplementação de ferro lipossomal em mulheres na idade reprodutiva com ciclo menstrual regular através da análise de parâmetros bioquímicos e sintomas clínicos.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo intervencional, de caráter longitudinal e prospectivo, realizado entre junho e setembro de 2024 na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, com inclusão de mulheres em idade reprodutiva a fim de verificar os efeitos da suplementação de ferro lipossomal durante 60 dias em parâmetros bioquímicos e em sintomas clínicos nessa população. Esse estudo recebeu o nome de Estudo FLAME (**F**erro **L**ipossomal **p**Ara **M**ulher**E**s).

ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (CAAE 78847124.7.0000.5105). Todas as participantes que aceitaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após receberem as devidas explicações sobre os objetivos e metodologia da pesquisa.

PARTICIPANTES

Para esse estudo, a amostra de conveniência foi composta por todas as mulheres que aceitaram participar da pesquisa, assinaram o TCLE e se adequaram aos critérios de inclusão. O recrutamento das voluntárias aconteceu pessoalmente pelos pesquisadores ou através de convites por telefone ou aplicativos de conversa como *WhatsApp*® ou redes sociais. Os pesquisadores também entraram em contato com nutricionistas e demais profissionais de saúde solicitando que indicassem pacientes voluntárias com histórico de deficiência de ferro e que pudessem se adequar aos critérios de inclusão.

As voluntárias foram avaliadas nas dependências da Clínica Escola de Nutrição da Faculdade de Minas FAMINAS-BH, localizada na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para esse estudo foram incluídas mulheres adultas (>18 anos) com ciclo menstrual regular e com exame de ferritina abaixo de 50 ng/mL e de hemoglobina menor que 14 g/dL e que não estivessem fazendo uso de suplemento de ferro no início do estudo¹⁸. A informação sobre a regularidade do ciclo menstrual foi autorrelatada pelas voluntárias durante a anamnese e os exames de ferritina e hemoglobina foram avaliados no início do estudo. A ferritina < 50 ng/mL foi escolhida, pois representa uma possível depleção dos estoques de ferro ou deficiência do nutriente, indicando uma necessidade de atenção ao metabolismo do ferro^{18,19}. Também se optou por não incluir mulheres com hemoglobina ≥ 14 g/dL, visto que valores mais altos de hemoglobina podem não responder da mesma forma à suplementação de ferro, cujo foco deve ser em indivíduos que realmente necessitem do suplemento¹⁸.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas mulheres que não realizaram todas as etapas da pesquisa, incluindo os exames laboratoriais nas datas planejadas (0 e 60 dias). Também foram excluídas aquelas que não fizeram o uso correto da suplementação durante o período do estudo. Considerou-se boa adesão ao suplemento, o consumo de pelo menos 70% das doses esperadas no período¹⁸. Como a ferritina pode aumentar em casos de inflamação aguda, mulheres com exame de proteína C reativa superior a 10 mg/L também foram excluídas²⁰. Também foram excluídas mulheres que apresentaram alteração da ingestão alimentar de ferro, avaliada pelos recordatórios 24 horas em cada avaliação, bem como mulheres que realizaram cirurgia bariátrica.

PROCEDIMENTOS

EXAMES BIOQUÍMICOS

Todos os exames laboratoriais da pesquisa foram realizados no laboratório terceirizado Hermes Pardini, seguindo a mesma padronização de coleta e análise dos exames, atendendo aos critérios de acreditação de Boas Práticas para Laboratórios de Análises Clínicas. Os exames laboratoriais que foram realizados nessa pesquisa incluem: hemograma completo, ferritina sérica, índice de saturação de transferrina e proteína C reativa de alta sensibilidade. Esses exames foram realizados no início do estudo e após 60 dias de suplementação.

SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO LIPOSSOMAL

As voluntárias que se adequaram aos critérios de inclusão receberam um suplemento de ferro lipossomal durante 60 dias e foram orientadas a ingerir a dose diária de 30 mg de ferro no período da manhã, seguindo as recomendações dos estudos de suplementação desse nutriente que recomendam a ingestão preferencialmente no período da manhã, quando os níveis de hepcidina estão mais baixos²¹. A dose de 30 mg de ferro através da suplementação também é observada em outros estudos^{17,18,22,23}. Para esse estudo foi utilizado o produto Ferro Ydrosolv®, da marca Yosen®, que apresenta uma forma

lipossomal de ferro. Esse produto utiliza a tecnologia Ydrosolv®, que consiste em um sistema de liberação lipídica na forma de lipossomas para proporcionar uma melhor absorção e menos efeitos colaterais para a suplementação de ferro. Este produto é líquido e vem em embalagens (frascos) de 30 mL, contendo a dose de 1 mg de ferro elementar por gota do produto. Sendo assim, cada voluntária da pesquisa foi orientada a tomar 30 gotas por dia, diluída em um pouco de água, no turno da manhã. Esse suplemento é um produto notificado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária e cumpre com todos os requisitos regulatórios para suplementos alimentares.

ANAMNESE, ANTROPOMETRIA E RECORDATÓRIO 24 HORAS

As voluntárias foram avaliadas presencialmente no início do estudo (T0) e com 30 (T30) e 60 (T60) dias. Os exames laboratoriais foram realizados no T0 e T60. Na metade do estudo (T30) foi também realizada uma avaliação presencial para controle de adesão e entrega da suplementação para o restante do período. Em cada um desses encontros com os pesquisadores, foi preenchido um protocolo de atendimento nutricional, elaborado para essa pesquisa, que abordou dados demográficos (idade), socioeconômicos (estado civil, escolaridade) e de saúde (doenças, tabagismo, prática de atividade física, uso de medicamentos e suplementos alimentares). Peso e altura autorrelatados foram usados para calcular o índice de massa corporal (IMC), seguindo a padronização proposta pela OMS²⁴.

Além disso, as voluntárias responderam sobre a presença de sinais e sintomas sugestivos de anemia ferropriva, classificando-os em nada (não possui), leve, moderado ou severo, de acordo com a autopercepção de cada voluntária diante da severidade de cada sintoma. Essa classificação dos sintomas, elaborada pelos autores como uma escala do tipo Likert, também recebeu uma pontuação de 0 a 3, respectivamente, para o cálculo do somatório total dos sintomas apresentados. Na segunda e na terceira avaliação, realizadas com 30 e 60 dias respectivamente, as voluntárias também foram questionadas sobre a adesão à suplementação nos últimos 30 dias, verificando dificuldades, efeitos indesejáveis, desconforto ou percepção de melhora desses sintomas.

Todas as participantes foram orientadas a manterem a sua alimentação habitual e, para verificar se não houve alteração importante na ingestão alimentar, especialmente na ingestão de ferro, foi aplicado um Recordatório 24 horas em cada um dos três encontros com as voluntárias para comparação. Esse recordatório foi aplicado e preenchido pelo mesmo pesquisador durante a avaliação, com o relato da voluntária sobre seu consumo de alimentos e bebidas no dia anterior à entrevista. As participantes foram ainda questionadas sobre a preparação dos alimentos como a utilização de açúcar de adição, óleo, sal e temperos prontos. Para aquelas que não sabiam informar a quantidade correta desses alimentos na entrevista, esses dados puderam ser perguntados à pessoa da casa responsável pelo preparo das refeições^{25,26}. O consumo de suplementos alimentares, quando presente, também foi incluído nos cálculos da ingestão alimentar²⁵. Para o cálculo dos nutrientes, foi utilizado o software nutricional Webdiet®. Foram avaliados os componentes da ingestão alimentar: energia, carboidratos, proteínas, lipídios e ferro.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados foi criado utilizando o programa Microsoft Excel (Office 2013®) e foi analisado com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®), versão 19.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade e indicar o teste estatístico a ser utilizado. Variáveis qualitativas (categóricas) foram descritas através de frequência

absoluta e relativa (porcentagem). As variáveis quantitativas que tiveram distribuição normal foram apresentadas como média e desvio-padrão e comparadas através do teste t de *Student* pareado para amostras dependentes ou teste t de *Student* para amostras independentes. As variáveis quantitativas que não tiveram distribuição normal foram apresentadas como mediana e valores mínimo e máximo (min-max), e comparadas utilizando-se o teste não paramétrico de Wilcoxon, ou então Mann-Whitney para amostras independentes. Foi ainda realizada uma análise de Correlação de Pearson para verificar associações entre peso, IMC, estatura, idade, estado civil, escolaridade com os sintomas e com as variáveis ferritina e hemoglobina. Foram considerados como associações estatisticamente significativas os resultados que apresentaram um nível de significância de 95% (valor de $P \leq 0,05$).

RESULTADOS

Inicialmente, a pesquisa avaliou 26 mulheres, que realizaram a avaliação inicial. Após análise dos critérios de exclusão, 20 mulheres foram incluídas no estudo. Dentre as participantes do estudo, a idade mediana foi de 32,5 anos, variando de 21 a 48 anos. A Tabela 1 apresenta as características gerais, de saúde e antropométricas das voluntárias da pesquisa.

Tabela 1. Características gerais, de saúde e antropométricas das voluntárias da pesquisa. Belo Horizonte, Brasil, 2024.

Características	TOTAL (n=20)
Idade (anos)	
Mediana (mínimo-máximo)	32,5 (21 – 48)
Escolaridade – n (%)	
Ensino Médio	8 (40%)
Ensino Superior	2 (10%)
Pós-graduação, mestrado ou doutorado	10 (50%)
Estado civil – n (%)	
Solteira	11 (55%)
Casada ou em união estável	9 (45%)
Atividade física – n (%) – no mínimo 30min de exercício físico diário	
Sedentária	8 (40%)
Uma a duas vezes por semana	4 (20%)
Três a cinco vezes por semana	4 (20%)
Mais de cinco vezes por semana	4 (20%)
Altura (m)	
Média $\pm$ DP	1,62 $\pm$ 0,05
Peso (kg)	
Média $\pm$ DP	60,8 $\pm$ 14,6
IMC (kg/m²)	
Média $\pm$ DP	23,0 $\pm$ 5,1
IMC Categorias – n (%)	
Baixo peso (IMC < 18,5 kg/m ²)	2 (10%)
Eutrófico (18,5 < IMC < 25,0 kg/m ²)	14 (70%)
Excesso de peso (IMC $\geq$ 25,0 kg/m ²)	4 (20%)
Como você considera sua alimentação? – n (%)	
Saudável	10 (50%)
Boa, mas precisa melhorar	10 (50%)
Ruim, me alimento mal	0
Você faz acompanhamento nutricional? (no momento da coleta de dados – n (%))	
Sim	5 (25%)
Não	15 (75%)

Características	TOTAL (n=20)
Como é seu ciclo menstrual? – n(%)	
Regular	20 (100%)
Irregular	0
Você usa anticoncepcional? – n (%)	
Sim	3 (15%)
Não	17 (85%)
Como você considera sua saúde de forma geral ? – n (%)	
Ruim, péssima	1 (5%)
Regular	10 (50%)
Excelente	9 (45%)

Legenda: IMC: índice de massa corporal; DP: desvio-padrão; kg: quilograma; m: metro.

Quando questionados sobre a presença de comorbidades, 12 voluntárias (60%) disseram não apresentar nenhuma. Porém 2 (10%) relataram ansiedade, 1 (5%) depressão, 1 (5%) espondilite anquilosante e 1 (5%) urticária crônica. Com relação ao uso de medicamentos, 15 (75%) disseram não usar nenhum medicamento. Além disso, 3 (15%) voluntárias disseram usar anticoncepcional, 1 (5%) usa antidepressivo, 1 (5%) usa um medicamento hipoglicêmico e 1 (5%) faz uso de anti-histamínico. Na análise das características da dieta das voluntárias, 10 (50%) classificaram sua alimentação como boa, porém com pontos para melhorar. Além disso, apenas 5 (25%) voluntárias faziam acompanhamento nutricional no momento da coleta de dados.

Na avaliação da ingestão alimentar, não houve mudanças ao longo dos 60 dias na ingestão de calorias, carboidratos, proteínas, lipídios e ferro, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2. Ingestão de nutrientes pelas voluntárias da pesquisa. Belo Horizonte, Brasil, 2024.

Características	T0	T60	Valor de p [#]
Calorias (kcal/dia)			
Média ± DP	1725,4 ± 481,3	2160,1 ± 2091,8	0,328
Carboidratos (g)			
Média ± DP	200,6 ± 61,9	201,9 ± 98,0	0,942
Proteínas (g)			
Média ± DP	93,3 ± 31,3	90,5 ± 38,0	0,798
Lipídios (g)			
Média ± DP	65,3 ± 29,8	61,7 ± 28,3	0,675
Ferro (mg)			
Média ± DP	10,0 ± 6,8	8,9 ± 3,5	0,495

Legenda: DP: desvio-padrão; T0: baseline; T60: após 60 dias de suplementação; #: Teste t de *Student* para amostras pareadas com distribuição normal.

Após a suplementação de ferro lipossomal, houve aumento de ferritina ($P=0,031$), hemoglobina ($p=0,002$) e redução da proteína C reativa ($p=0,021$), sem efeitos no índice de saturação de transferrina ($p=0,541$) (Figura 1). A Tabela 3 apresenta os exames realizados no estudo, com as diferenças observadas entre o tempo 0 e 60 dias.

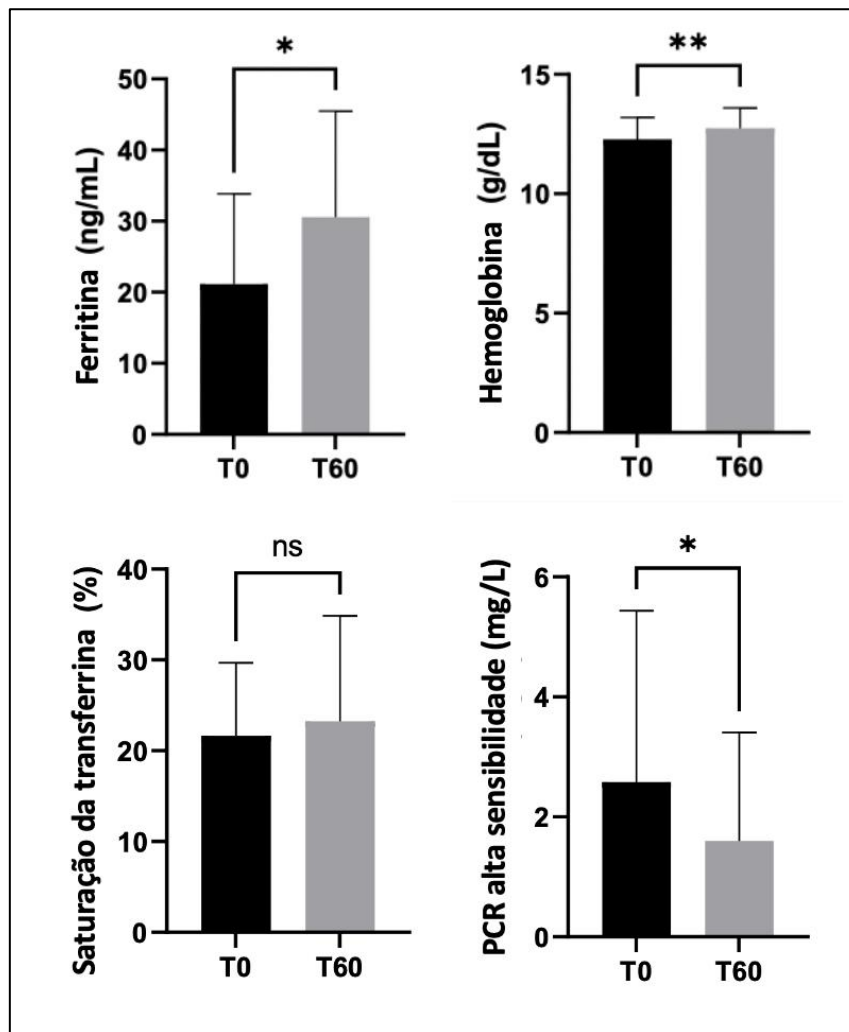


Figura 1. Parâmetros laboratoriais da pesquisa. Belo Horizonte, Brasil, 2024.

Legenda: T0: baseline; T60: após 60 dias de suplementação; PCR: proteína C reativa alta sensibilidade; *: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ns: sem diferença estatística.

Tabela 3. Exames laboratoriais realizados na pesquisa. Belo Horizonte, Brasil, 2024.

Parâmetros	T0	T60	Valor de $p^{\#}$
Ferritina (ng/mL)			
Média ± DP	21,2 ± 12,7	30,6 ± 14,9	0,031
Diferença comparado com o T0	-	9,4 ± 18,1	
CTCF (mcg/dL)			
Média ± DP	319,8 ± 33,3	315,6 ± 32,4	0,500
Diferença comparado com o T0	-	-4,3 ± 27,6	
Ferro sérico (mcg/dL)			
Média ± DP	69,4 ± 26,9	74,0 ± 39,3	0,566
Diferença comparado com o T0	-	4,6 ± 35,6	
IST (%)			
Média ± DP	21,7 ± 8,0	23,3 ± 11,6	0,541
Diferença comparado com o T0	-	1,6 ± 11,5	
Hemácias ($\times 10^6 / \text{mm}^3$)			
Média ± DP	4,28 ± 0,30	4,36 ± 0,31	0,194
Diferença comparado com o T0	-	0,08 ± 0,24	
Hemoglobina (g/dL)			
Média ± DP	12,3 ± 0,9	12,7 ± 0,8	0,002
Diferença comparado com o T0	-	0,5 ± 0,6	
Hematócrito (%)			
Média ± DP	36,6 ± 2,8	37,3 ± 1,8	0,190

Parâmetros	T0	T60	Valor de p [#]
Diferença comparado com o T0	-	0,7 ± 2,2	
VCM (fl)			
Média ± DP	85,5 ± 4,1	85,7 ± 3,6	0,651
Diferença comparado com o T0	-	0,2 ± 2,4	
HCM (pg)			
Média ± DP	28,7 ± 1,4	28,9 ± 1,7	0,380
Diferença comparado com o T0	-	0,2 ± 0,9	
CHCM (g/dL)			
Média ± DP	33,6 ± 1,2	33,7 ± 1,3	0,761
Diferença comparado com o T0	-	0,1 ± 1,4	
RDW (%)			
Média ± DP	13,1 ± 0,9	13,4 ± 1,4	0,200
Diferença comparado com o T0	-	0,3 ± 0,9	
PCR alta sensibilidade (mg/L)			
Média ± DP	2,58 ± 2,85	1,60 ± 1,81	0,021
Diferença comparado com o T0	-	-0,98 ± 1,76	

Legenda: DP: desvio-padrão; T0: baseline; T60: após 60 dias de suplementação; CTCF: capacidade total de combinação do ferro; IST: índice de saturação da transferrina; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração da hemoglobina corpuscular média; RDW: índice geral de anisocitose; PCR: proteína C reativa de alta sensibilidade; [#]: Teste t de *Student* para amostras pareadas com distribuição normal.

Com relação aos sintomas, a Tabela 4 apresenta a prevalência de cada um deles no início do estudo e após 60 dias da suplementação. Observa-se uma redução da prevalência, em valores absolutos, de sintomas comumente associados à deficiência de ferro, como fadiga, fraqueza, queda de cabelo. Também não houve aumento da severidade daqueles associados ao uso de suplementos de ferro como gosto metálico na boca, constipação, náuseas, dor abdominal. O somatório avaliado no T0 era 13,1 ± 5,7 e houve redução após 60 dias (7,9 ± 4,6, $p=0,001$).

Tabela 4: Prevalência de sinais e sintomas relatado pelas voluntárias. Belo Horizonte, Brasil, 2024.

Perguntas	Nada	Leve	Moderado	Severo
Fadiga, cansaço, falta de energia				
T0	15%	20%	40%	25%
T60	25%	30%	40%	5%
Fraqueza				
T0	20%	20%	35%	25%
T60	45%	30%	20%	5%
Palidez de pele ou mucosas				
T0	60%	15%	20%	5%
T60	85%	10%	0	5%
Náuseas e vômitos				
T0	75%	20%	5%	0
T60	100%	0	0	0
Dor abdominal, estomacal				
T0	90%	10%	0	0
T60	95%	0	5%	0
Refluxo, queimação				
T0	70%	25%	5%	0
T60	75%	20%	5%	0
Constipação				
T0	55%	40%	0	5%
T60	90%	5%	5%	0
Diarreia				
T0	90%	5%	0	5%
T60	90%	5%	0	5%

Perguntas	Nada	Leve	Moderado	Severo
Alteração de cor das fezes				
T0	85%	10%	0	5%
T60	45%	15%	35%	5%
Dificuldade de concentração				
T0	25%	25%	30%	20%
T60	45%	25%	25%	5%
Falta de ar				
T0	70%	15%	10%	5%
T60	95%	0	5%	0
Taquicardia				
T0	80%	10%	5%	5%
T60	100%	0	0	0
Interrupção da menstruação				
T0	95%	5%	0	0
T60	100%	0	0	0
Queda de cabelo ou cabelos ressecados				
T0	5%	30%	15%	50%
T60	45%	40%	10%	5%
Dor de cabeça				
T0	55%	10%	25%	10%
T60	80%	10%	5%	5%
Irritabilidade				
T0	25%	20%	25%	30%
T60	55%	15%	25%	5%
Gosto metálico na boca				
T0	85%	10%	5%	0
T60	90%	10%	0	0
Mudança na cor do dente				
T0	90%	10%	0	0
T60	45%	45%	0	10%

Legenda: T0: baseline; T60: após 60 dias de suplementação.

Na análise de correlação, os níveis de ferritina no início do estudo tiveram correlação negativa com os sintomas relatados pelas voluntárias no início do estudo ($r = -0,478$, $p = 0,033$), ou seja, mulheres com níveis mais baixos de ferritina apresentaram um somatório total maior nos sintomas. Os níveis de hemoglobina no início do estudo não apresentaram correlação com as demais variáveis da pesquisa, exceto com a idade ($r = -0,524$, $p = 0,018$). Não houve associação entre as variáveis sociodemográficas e antropométricas (estado civil, escolaridade, peso, estatura e IMC) com as variáveis do metabolismo do ferro e com os sintomas.

DISCUSSÃO

A presente pesquisa demonstrou que a suplementação de ferro lipossomal promoveu aumento de hemoglobina e ferritina em mulheres na idade reprodutiva. Além disso, esse aumento aconteceu ao mesmo tempo que se observou uma diminuição da severidade de sintomas comumente associados à deficiência ou à suplementação de ferro.

A deficiência de ferro é uma das carências nutricionais mais comuns e é muito prevalente em mulheres na idade reprodutiva e em gestantes, o que demanda uma ingestão maior desse nutriente por esse público. Da mesma forma, a suplementação de ferro, também, é muito comum nessas mulheres^{2,3,27}. O problema é que as formas químicas desse mineral, comumente usadas na prática

clínica, como sulfato ferroso ou gluconato de ferro ou ferro bisglicinato, são associadas a muitos eventos adversos, como constipação, alteração da cor dos dentes, escurecimento das fezes, dor estomacal, entre outros. Esses efeitos colaterais prejudicam a adesão da paciente à suplementação e representam uma importante causa de desistência do tratamento. Além disso, formas como o sulfato ferroso ou o gluconato de ferro apresentam uma biodisponibilidade mais baixa, o que prejudica a eficiência do tratamento^{13,28}. Diante disso, a indústria busca desenvolver novas formas que melhorem a absorção e biodisponibilidade do ferro e estabilidade do suplemento, causando menos ou nenhum evento adverso, como, por exemplo, o ferro lipossomal, testado no presente estudo^{13,29,30,31}.

A dose usada no presente estudo (30 mg/dia de ferro) é considerada uma dose nutricional e é usada em outros estudos, inclusive usando o ferro lipossomal^{17,23}. Embora existam estudos que testem doses mais altas, a opção por uma dose que não ultrapasse os limites máximos recomendados nas DRIs (do inglês *Dietary Reference Intake*) permite um uso mais seguro do suplemento e que pode ser prescrito por diferentes profissionais de saúde, incluindo os nutricionistas brasileiros que não podem ultrapassar o limite de 45 mg/dia, segundo sua legislação própria de suplementação³². Ademais, é importante também entender que uma das propostas do uso de tecnologias na suplementação, como a aplicação de lipossomas, é aumentar a biodisponibilidade do nutriente, permitindo que doses menores possam ser também efetivas, já que sua absorção é maior^{13,29}. Porém, nesse caso específico, estudos de equivalência da dose comparadas às doses das formas mais comuns são necessários e podem ser temas de investigações futuras.

O exame de ferritina e o exame de hemoglobina foram as variáveis principais desse estudo, pois são normalmente bem responsivas à suplementação de ferro³³. Na presente pesquisa, a suplementação de ferro lipossomal promoveu um aumento estatístico dos níveis de ferritina sérica, com um aumento médio de 9,4 ng/mL em 60 dias, representando um aumento de 44,3%. Esse resultado foi semelhante ao observado no estudo de Blanco-Rojo et al.³⁴, que suplementou 18 mg de ferro lipossomal em 122 mulheres em idade menstrual por 16 semanas. Em 8 semanas (2 meses), os autores observaram um aumento de 8,7 ng/mL, subindo de 25,4 para 34,1 ng/mL. Por outro lado, os estudos de Abbati et al.²³ e Bastida et al.¹⁷ realizaram a suplementação de 30 mg de ferro lipossomal por 12 semanas e não observaram aumento dos níveis de ferritina sérica.

Quanto à hemoglobina, o aumento médio de 0,5 g/dL observado no presente estudo é semelhante ao observado no estudo de Bastida et al.¹⁷ que suplementou 30 mg de ferro lipossomal em homens e mulheres e observou esse mesmo aumento em 12 semanas de uso, o que difere do presente estudo cujo resultado foi observado em 8 semanas. Aumento semelhante também foi observado no estudo de Abbati et al.²³ que testou a mesma dose de ferro lipossomal do presente estudo, porém em uma amostra de homens e mulheres com doenças inflamatórias intestinais. O aumento médio da hemoglobina foi maior, em valores absolutos, no estudo de Plesea-Condratovici et al.³⁵ que usou um suplemento patenteado contendo 14 mg de ferro lipossomal combinado com vitamina C, vitamina B12 e ácido fólico. O estudo de Hussain et al.³⁶ testou a suplementação de outro suplemento contendo 14 mg de ferro lipossomal combinado com vitamina C, B12 e B9 em 437 mulheres na idade reprodutiva com anemia por deficiência de ferro e observou um aumento médio de 1,76 g/dL na hemoglobina após 12 semanas. Ressalta-se que a maioria dos estudos fizeram a suplementação por um período de 3 meses, enquanto os resultados observados na presente pesquisa foram semelhantes, em alguns casos, usando um período menor de 2 meses.

O aumento da saturação da transferrina parece requerer um tempo maior de suplementação para que a mudança seja percebida. No presente estudo, a suplementação de 30 mg de ferro lipossomal durante 60 dias não promoveu mudança nesse marcador. Esse fato também foi observado no estudo de

Blanco-Rojo et al.³⁴, que não encontrou mudança no índice de saturação de transferrina com 8 e 16 semanas de uso do ferro lipossomal. O índice de saturação de transferrina reflete o transporte do nutriente e, em casos de deficiência ou excesso de ferro, pode apresentar parâmetros alterados. A hipótese é que em uma deficiência, a prioridade seja suprir a demanda celular pelo nutriente e, por isso, a saturação do transportador possa requerer mais tempo para ser observada³³. O mesmo pode valer para outros parâmetros do hemograma ou do metabolismo do ferro que não tiveram alterações no presente estudo. Futuras pesquisas podem investigar o efeito dessa suplementação por um período maior, verificando se esses resultados podem ser influenciados pela duração do tratamento.

Como a ferritina, além de representar os estoques corporais de ferro, também é considerada um marcador de resposta aguda à inflamação, optou-se por também avaliar o exame de PCR de alta sensibilidade, também classificado como um marcador inflamatório nos estudos científicos. Em um quadro inflamatório, a ferritina pode aumentar e, esse aumento estaria mais relacionado com a inflamação²⁰. Porém, no presente estudo, os valores de PCR tiveram redução, o que demonstra que o aumento estatístico observado na ferritina não está associado a um aumento do processo inflamatório. Além disso, valores elevados de PCR faziam parte dos critérios de exclusão para evitar esse efeito da inflamação na análise dos resultados. No estudo de Bastida et al.¹⁷, os valores de PCR também reduziram após 12 semanas de suplementação com 30 mg de ferro lipossomal.

Uma das propostas da suplementação com ferro lipossomal é não causar efeitos colaterais comumente associados ao uso de suplementos com esse mineral e melhorar os sintomas comuns em quadros de deficiência de ferro ou anemia. E, nesse sentido, o suplemento testado no presente estudo conseguiu cumprir esse objetivo. Na deficiência de ferro, é comum o aparecimento de sintomas como fadiga, fraqueza, palidez de mucosa, dificuldade de concentração, interrupção da menstruação, queda de cabelo, entre outros. E, ao receber suplementos de ferro, sintomas gastrointestinais são comuns, como alteração na cor das fezes, constipação, diarreia, dor abdominal, refluxo, gosto metálico na boca, mudança na cor do dente^{13,29,30}. No presente estudo, observou-se uma redução da severidade desses sintomas, com exceção da alteração da cor das fezes, o que é esperado, e um pouco de relato sobre mudança na cor do dente, o que também é comum em suplementos de ferro líquido. No estudo de Bastida et al.¹⁷, com a mesma dose usada no presente estudo, os voluntários também apresentaram melhora da severidade dos sintomas gastrointestinais com o uso do ferro lipossomal, além de melhora na qualidade de vida. Os autores também demonstraram que a tolerabilidade do suplemento também melhorou, incluindo gosto metálico na boca, dor abdominal, constipação, entre outros. Outros estudos também demonstraram melhora de sintomas associados à deficiência e/ou suplementação de ferro, especialmente os sintomas gastrointestinais^{12,13,23,27,35}.

Vale ressaltar que a anemia ferropriva e a deficiência de ferro podem ter associação com fatores socioeconômicos e demográficos. Renda familiar, gênero, educação, entre outros, podem influenciar o acesso aos alimentos e aumentar o risco de anemia, devendo receber atenção em políticas públicas de saúde^{7,8,37}. Rocha et al.³⁷, por exemplo, demonstrou em seu estudo que o risco de anemia aumenta em regiões de maior vulnerabilidade social. O presente estudo não avaliou renda per capita das voluntárias, o que pode ser interessante em estudos futuros. Quanto à escolaridade, a maioria das voluntárias (60%) concluíram ensino superior ou pós-graduação, mestrado ou doutorado. No entanto, na análise de correlação, as variáveis de escolaridade, estado civil e antropometria não apresentaram associação com os níveis de ferritina e hemoglobina e isso pode ser explicado, em partes, pelo número amostral, uma vez que as pesquisas que demonstram essa associação entre fatores sociodemográficos com anemia são estudos epidemiológicos na maioria das vezes^{7,8}.

Como implicações práticas, esse estudo demonstra que a suplementação de novas formas de ferro, como a lipossomal, pode contribuir para a melhora dos parâmetros associados ao metabolismo desse mineral. Isso permite que profissionais de saúde tenham uma alternativa para corrigir deficiências nutricionais em uma dosagem menor e que está associada com menos sintomas ou efeitos adversos, buscando melhorar a saúde e a qualidade de vida de mulheres com deficiência desse nutriente.

Essa pesquisa não é livre de limitações. Uma delas é a ausência de um grupo controle, composto por outra forma comum de suplementação de ferro para comparação, ou o uso de placebos, o que pode ser realizado por estudos futuros. Outra limitação é a amostra não randomizada, composta por todas as mulheres que aceitaram participar da pesquisa. Esse fato pode fazer com que voluntárias com quadros mais graves de deficiência pudessem se voluntariar. Porém, apesar das limitações, essa pesquisa tem seu valor por demonstrar em humanos o efeito da suplementação de uma forma química de ferro mais nova e recente, cujo uso vem sendo crescente, aliado a uma melhora de sintomas, confirmando o que a tecnologia de uso de lipossomas se propõe. Além disso, foi utilizada uma dose menor que a dose usual em muitos estudos com as outras formas mais comuns de suplementação de ferro e os resultados foram observados em um período de tempo menor, o que torna essa pesquisa interessante no ponto de vista assistencial às pacientes com deficiência desse mineral na rotina de atendimentos clínicos.

CONCLUSÃO

A presente pesquisa demonstrou que a suplementação de ferro lipossomal promoveu aumento de ferritina e hemoglobina em mulheres na idade reprodutiva, com redução da severidade de sintomas clínicos comuns na deficiência desse mineral e de sintomas comumente associados ao uso de outras formas químicas de ferro. Pesquisas futuras podem comparar em humanos os efeitos dessa forma de ferro lipossomal com as formas tradicionais, comuns na prática clínica, e investigar a bioequivalência do ferro lipossomal frente aos demais tipos de ferro disponíveis para suplementação, a fim de verificar qual dose seria a mais indicada, uma vez que a absorção e biodisponibilidade desse tipo de ferro é maior.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief (WHO/NMH/NHD/14.4). Genebra, 2014. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.4>
2. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1):e000759. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759>
3. Souza ES, Batista JET, Lyrio AO, Guedes EM, Figueiredo ACMG, Cruz SS. Prevalência de anemia em gestantes das Américas: uma revisão rápida com metanálise. *Saud Pesq.* 2023;16(2):e-11176. <https://doi.org/10.17765/2176-9206.2023v16n2.e11484>
4. Knowles J, Walters T, Yarpavar A, Brown R. A review of anemia prevalence, and prevention and control strategies, in the Eastern Europe and Central Asia Region. *Curr Dev Nutr.* 2024;8(12):104477. <https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2024.104477>
5. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397(10270):233-248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32594-0)
6. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet.* 2007;370(9586):511-520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61235-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61235-5)

7. Machado IE, Malta DC, Bacal NS, Rosenfeld LGM. Prevalence of anemia in Brazilian adults and elderly. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22(suppl.2):e190008.supl.2. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190008.supl.2>
8. Andre HP, Sperandio N, Siqueira RL, Franceschini SCC, Priore SE. Food and nutrition insecurity indicators associated with iron deficiency anemia in Brazilian children: a systematic review. *Ciênc Saúde Colet*. 2018;23(4):1159-1167. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018234.16012016>
9. Chouraqui JP. Dietary approaches to iron deficiency prevention in childhood – A critical public health issue. *Nutrients*. 2022;14(8):1604. <https://doi.org/10.3390/nu14081604>
10. Man Y, Xu T, Adhikari B, Zhou C, Wang Y, Wang B. Iron supplementation and iron-fortified foods: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(16):4504-4525. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1876623>
11. Name JJ, Vasconcelos AR, Maluf MCV. Iron bisglycinate chelate and polymaltose iron for the treatment of iron deficiency anemia: a pilot randomized trial. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(4):261-268. <https://doi.org/10.2174/1573396314666181002170040>
12. Antunes CVA, Nascimento CRA, Ribeiro TCR, Antunes PA, Chebli LA, Fava LMG et al. Treatment of iron deficiency anemia with liposomal iron in inflammatory bowel disease: efficacy and impact on quality of life. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(3):895-902. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01044-x>
13. Maladkar M, Sankar S, Yadav A. A novel approach for iron deficiency anaemia with liposomal iron: concept to clinic. *J Biosc Med*. 2020;8(9):27-41. <https://doi.org/10.4236/jbm.2020.89003>
14. Tan C, Karaca AC, Assadpour E, Jafari SM. Influence of different nano/micro-carriers on the bioavailability of iron: Focus on in vitro-in vivo studies. *Adv Colloid Interface Sci*. 2023;318:102949. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2023.102949>
15. Parisi F, Berti C, Mando C, Martinelli A, Mazzali C, Cetin I. Effects of different regimens of iron prophylaxis on maternal iron status and pregnancy outcome: a randomized control trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(15):1787-1792. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1224841>
16. Vitale SG, Fiore M, Rosa VLL, Rapisarda AMC, Mazza G, Paratore M et al. Liposomal ferric pyrophosphate and ascorbic acid supplementation in pregnant women with iron deficiency anaemia: haematochemical, obstetric, neonatal and psychological outcomes in a prospective observational study. *Int J Food Sci Nutr*. 2022;73(2):221-229. <https://doi.org/10.1080/09637486.2021.1950129>
17. Bastida G, Guise CH, Algaba A, Nieto YB, Soares JM, Robles V et al. Sucrosomal iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease patients refractory to oral iron treatment. *Nutrients*. 2021;13(6):1770. <https://doi.org/10.3390/nu13061770>
18. Low MSY, Speedy J, Styles CE, De-Regil LM, Pasricha SR. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD009747. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009747.pub2>
19. Cançado RD, Leite LAC, Muñoz M. Defining global thresholds for sérum ferritin: a challenging mission in establishing the iron deficiency diagnosis in this era of striving for healthy equity. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(3):289. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15030289>
20. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun*. 2022;126:102778. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102778>
21. Stoffel NU, von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB. Oral iron supplementation in iron-deficient women: how much and how often? *Mol Aspects Med*. 2020;75:100865. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100865>
22. Mujica-Coopman MF, Borja A, Pizarro F, Olivares M. Effect of daily supplementation with iron and zinc on iron status of childbearing age women. *Biol Trace Elem Res*. 2015;165(1):10-17. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0226-y>

23. Abbati G, Incerti F, Boarini C, Pileri F, Bocchi D, Ventura P et al. Safety and efficacy of sucrosomial iron in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia. *Intern Emerg Med*. 2019;14(3):423-431. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1993-9>
24. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, 1995. 452p. (Technical Report Series No. 854). Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>
25. Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(5):617-624. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000500014>
26. Bailey RL. Overview of dietary assessment methods for measuring intakes of foods, beverages, and dietary supplements in research studies. *Curr Opin Biotechnol*. 2021;70:91-96. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.02.007>
27. Biniwale P, Pal B, Sundari T, Mandrupkar G, Datar N, Khurana AS et al. Liposomal iron for iron deficiency anemia in women of reproductive age: review of current evidence. *Open J Obstet Gynecol*. 2018;8(1):993-1005. <https://doi.org/10.4236/ojog.2018.811100>
28. Baomiao D, Xiangzhou Y, Li L, Hualin Y. Evaluation of iron transport from ferrous glycinate liposomes using Caco-2 cell model. *Afri Health Sci*. 2017;17(3):933-941. <https://dx.doi.org/10.4314/ahs.v17i3.37>
29. Tinsley GM, Harty PS, Stratton MT, Siedler MR, Rodriguez C. Liposomal mineral absorption: a randomized crossover trial. *Nutrients*. 2022;14(16):3321. <https://doi.org/10.3390/nu14163321>
30. Trivedi S, Shah S, Patel R. Review on novel oral iron formulations with enhanced bioavailability for the treatment of iron deficiency. *J Drug Deliv Sci Tech*. 2023;90:105181. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.105181>
31. Kaur T, Upadhyay J, Nandave M, Alsayari A, Alshehri SA, Pukale S et al. Exploring progress in iron supplement formulation approaches for treating iron deficiency anemia through bibliometric and thematic analysis. *Heliyon*. 2024;10(7):e29058. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29058>
32. Conselho Federal de Nutrição. Resolução CFN no 656 de 15 de junho de 2020. Disponível em: https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/resolucoes/resolucoes_old/Res_656_2020.html
33. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron supplementation, response in iron-deficiency anemia: analysis of five trials. *Am J Med*. 2017;130(8):991.e1-991.e8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.03.045>
34. Blanco-Rojo R, Perez-Granados AM, Toxqui L, Gonzalez-Vizcayno C, Delgado MA, Vaquero MP. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. *Br J Nutr*. 2011;105(11):1652-1659. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005490>
35. Plesea-Condratovici A, Plesea-Condratovici C, Rosoga N, Nedelcu N. Efficacy and tolerability of a novel food supplement (Turbofer®) containing microencapsulated iron in liposomal form, in female iron deficiency anaemia. *Progr Nutr*. 2015;17(3):214-219. Disponível em: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/progressinnutrition/article/view/4869>
36. Hussain U, Zia K, Iqbal R, Saeed M, Ashraf N. Efficacy of a novel food supplement (Ferfer®) containing microencapsulated iron in liposomal form in female iron deficiency anemia. *Cureus*. 2019;11(5):e4603. <https://doi.org/10.7759/cureus.4603>
37. Rocha EMB, Lopes AF, Pereira SM, Leone C, Abreu LC, Vieira PD et al. Iron deficiency anemia and its relationship with socioeconomic vulnerability. *Rev Paul Pediatr*. 2020;38:e2019031. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2019031>