UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM

ANA PAULA SAYURI SATO

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA DE GESTANTES
BRASILEIRAS ANTES E APÓS A FORTIFICAÇÃO DE
FARINHAS COM FERRO**

**São Paulo
2013**

ANA PAULA SAYURI SATO

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA DE GESTANTES
BRASILEIRAS ANTES E APÓS A FORTIFICAÇÃO DE
FARINHAS COM FERRO**

Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Enfermagem da
Escola de Enfermagem da
Universidade de São Paulo para a
obtenção de título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Cuidado em Saúde

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Elizabeth Fujimori

**São Paulo
2013**

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO,
POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS
DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

Assinatura: _____ Data: __/__/__

Catálogo na Publicação (CIP)
Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Sato, Ana Paula Sayuri

Avaliação dos níveis de hemoglobina de gestantes brasileiras antes e após a
fortificação de farinhas com ferro. – São Paulo, 2013. 134p

Tese (Doutor) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Elizabeth Fujimori.

1. Anemia Ferropriva. 2. Gestantes. 3. Cuidado Pré-Natal. 4. Enfermagem de
Saúde Pública. 5. Enfermagem Materno-Infantil. 6. Alimentos Fortificados.

Nome: Ana Paula Sayuri Sato

Título: Avaliação dos níveis de hemoglobina de gestantes brasileiras antes e após a fortificação de farinhas com ferro.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Orlando e Liria

Ao Thiago

Aos meus irmãos e cunhados, Priscila, Rafael,

Cristiane e Marcel,

Ricardo e Cristina

Aos meus queridos amigos

AGRADECIMENTOS

À Prof^a Dr^a Elizabeth Fujimori, minha “mãe acadêmica”, mentora desde o 2º ano de graduação.

À Prof^a Dr^a Sophia C. Szarfarc, a grande inspiradora do projeto de pesquisa.

A todos os pesquisadores envolvidos no projeto “Impacto da fortificação das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico na concentração de hemoglobina de gestantes atendidas em serviços de saúde da rede pública”, sem os quais, esse trabalho não existiria.

À Prof^a Dr^a Ana Luiza Vilela Borges, pelo companheirismo e oportunidades de discussão e aprendizado constante.

Ao Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman, por me estimular a crescer sempre mais e acreditar que eu posso avançar mais do que eu mesma acho que consigo.

À Prof^a Dr^a Maria Aparecida Munhoz Gaiva, por rever cuidadosamente o projeto para o exame de qualificação e a tese para a defesa pública.

À Prof^a Dr^a Maria Alice Tsunechiro, pelos ensinamentos e incentivos, fundamentais para realização desse trabalho.

Ao Prof Dr Gizelton Pereira Alencar, pelas contribuições no exame de qualificação e defesa pública.

Às Prof^{as} Dr^{as} Gisela Brunken e Janine Schirmer, pela disponibilidade de participar da defesa pública da tese.

Ao Prof Dr Cláudio Leone, pelas contribuições nas análises de dados dos estudos do projeto matricial.

Às amigas Mamy, Aurea, Márcia, Eliana, Michelli, Christiane, Osmara, Silvânia, Carolina, Cláudia, Tatiana, Taís, Lúcia, Fernanda, todas essenciais para não deixar que eu desanimasse em nenhuma etapa do trabalho.

Ao grupo de pesquisa NEPESC, pelas discussões pertinentes que sempre me fizeram ser mais crítica.

Aos funcionários da Divisão de Imunização do CVE, pelo apoio nos momentos de finalização da tese.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo apoio financeiro.

EPÍGRAFE

“Determine-se a nunca ficar à toa.
É maravilhoso o quanto pode ser feito se estamos sempre fazendo”

Thomas Jefferson

RESUMO

Objetivo: Avaliar os níveis de hemoglobina de gestantes brasileiras antes e após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e investigar as variáveis associadas.

Método: Estudo transversal que integra um projeto matricial desenvolvido com dados retrospectivos obtidos de prontuários de 12.119 gestantes atendidas em serviços públicos de pré-natal localizados em 13 municípios das cinco regiões geográficas do Brasil, divididas em dois grupos: Antes-fortificação das farinhas com ferro (gestantes com parto realizado antes de junho de 2004); e Após-fortificação (gestantes com data da última menstruação posterior a junho de 2005). A coleta de dados ocorreu em 2006-2008 e incluiu apenas gestantes de baixo risco, cujos prontuários continham pelo menos a data da primeira consulta de pré-natal e da última menstruação e a dosagem de hemoglobina (Hb). A variável dependente foi o nível de Hb (g/dL) e as independentes foram: grupo de fortificação, região geográfica, características sociais e demográficas, antecedentes obstétricos e características do pré-natal. Realizou-se análise descritiva, univariada e múltipla do nível de Hb para o total das gestantes, por região geográfica e por trimestre de gestação, por meio de modelos de regressão linear. Construíram-se modelos de regressão polinomial para o ajuste das curvas de Hb por mês de gestação, que foram comparadas com referências nacional e internacional. Curvas de níveis médios e críticos (-2 desvios-padrão) de Hb de gestantes não anêmicas do grupo Após-fortificação também foram comparados às referências. O nível de significância de todos os testes foi de 5%. O estudo foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa.

Resultados: Não houve aumento significativo do nível de Hb para o total da amostra ($p=0,325$) após a fortificação, exceto em gestantes da região nordeste ($p<0,001$; $\beta=0,214$) e em gestantes no segundo trimestre de gestação ($p=0,025$; $\beta=0,093$). O nível de Hb foi menor entre aquelas que tinham menor idade, viviam sem companheiro, tinham menor Índice de Massa Corporal-IMC, maior idade gestacional e/ou duas ou mais gestações anteriores. Apesar da curva Após-fortificação apresentar níveis superiores em todos os meses de gestação, a regressão polinomial não mostrou efeito significativo da fortificação de farinhas ($p=0,316$). As curvas de Hb de ambos os grupos de fortificação mostraram-se acima dos níveis críticos das referências nacional e internacional no primeiro trimestre, com queda a seguir e estabilização no final da gestação. A curva de níveis críticos, construída com dados de gestantes não anêmicas do grupo Após-fortificação, ficou abaixo da curva de níveis críticos da referência nacional e do ponto de corte da OMS, mas semelhante à referência internacional, exceto no final da gestação.

Conclusões: A fortificação de farinhas com ferro aumentou significativamente o nível de Hb apenas em gestantes da região nordeste do Brasil e no segundo trimestre de gestação. Idade, situação conjugal, IMC, idade gestacional e número de gestações anteriores mantêm-se como características importantes que devem ser consideradas na avaliação da anemia na gestação. As curvas construídas seguem os padrões das referências nacional e internacional. Propõe-se uma curva de Hb de gestantes não anêmicas para ser utilizada na avaliação da anemia em gestantes brasileiras.

Palavras-chave: Anemia Ferropriva; Gestantes; Cuidado Pré-Natal; Enfermagem de Saúde Pública; Enfermagem Materno-Infantil; Alimentos fortificados.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the hemoglobin levels of Brazilian pregnant women before and after fortification of wheat and corn flours with iron and to investigate the associated variables.

Methods: This collaborative cross-sectional study was developed with retrospective data obtained from medical records of 12,119 pregnant women who attended public prenatal care services in 13 municipalities of five Brazilian's geographical regions. They were divided into two groups: Before-fortification (women who delivered before June/2004), and After-fortification (women with date of last period after June/2005). Data collection occurred between 2006-2008 and included only low risk pregnant women, whose medical records contained at least the date of the first prenatal visit, date of the last menstrual period and measurement of Hemoglobin (Hb). The dependent variable was the Hb level (g/dL) and the independent variables were: group of fortification, geography region, social and demographic characteristics, obstetric history and characteristics of prenatal care. We conducted descriptive analysis, univariate and multiple (linear regression) of the Hb level for the total of pregnant women, by geographic region and trimester of pregnancy. Polynomial regression models were used to fit the curves of Hb by month of pregnancy, which were compared with national and international references. Curve of Hb mean and critical levels (-2 standard deviations) constructed with data of non-anemic pregnant of After-fortification group were also compared to references. The significance level for all tests was 5%. This study was approved by the Research Ethics Committee.

Results: There was no significant increase in Hb level for the total sample after the fortification ($p=0.325$), except pregnant women in the northeast region ($p < 0.001$, $\beta=0.214$) and pregnant women in the second trimester of pregnancy ($p=0.025$; $\beta=0.093$). The Hb levels were lower on those who were younger, lived without partner, had lower body mass index-BMI, had higher gestational age and/or had two or more previous pregnancies. Although the curve of After-fortification group had presented higher levels in all months of pregnancy, the polynomial regression showed no significant effect of fortification of flour ($p=0.316$). The curves of Hb in both groups of fortification were higher than the national and international references critical levels in the first trimester, followed by a drop and stabilization in late pregnancy. The curve of critical levels constructed with data of non-anemic pregnant women of After-fortification group were below the curve of critical levels of national reference and the WHO cut-off point, but similar to the international reference, except in late pregnancy.

Conclusions: Fortification of flour with iron significantly increased the Hb levels of pregnant women only in northeast region of Brazil and in the second trimester of pregnancy. Age, marital status, BMI, gestational age and number of previous pregnancies remain as important characteristics that should be considered in the evaluation of anemia in pregnancy. The constructed curves follow the national and international references. We propose a curve of Hb non-anemic pregnant women to be used in the evaluation of anemia in pregnant Brazilian women.

Keywords: Anemia, Iron-Deficiency Pregnant Women; Prenatal Care; Public Health Nursing; Maternal-Child Nursing; Food, Fortified.

LISTA DE SIGLAS

Associação de Assistência à Criança Deficiente – AACD

Body mass index – BMI

Center for Disease Control – CDC

Conselho Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

Data da última menstruação – DUM

Desvio-padrão – dp

Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo – EEUSP

Estados Unidos da América – EUA

Hemoglobina – Hb

Índice de massa corporal – IMC

Intervalo de Confiança de 95% – IC95%

Núcleo de Estudos Epidemiológicos na Perspectiva da Enfermagem em Saúde Coletiva – NEPESC

Organização Mundial da Saúde – OMS

Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS

Organização para a Alimentação e Agricultura das Nações Unidas – FAO

Quantil-Quantil Plot – QQPlot

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC

Statistical Package for the Social Sciences – SPSS

Unidades Básicas de Saúde – UBS

World Health Organization – WHO

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Pontos de corte de níveis de Hb do CDC (1989) segundo semana e trimestre de gestação.....	32
Quadro 2: Níveis de Hb de Szarfarc et al. (1983) e do CDC (1989) segundo mês de gestação.....	32
Quadro 3: Locais de estudo, Brasil, 2006-2008.....	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Prontuários analisados e amostra final por região geográfica. Brasil, 2006-2008.....	55
Figura 2: Amostra de gestantes não anêmicas por região geográfica. Brasil, 2006-2008.....	55
Figura 3: Curva de Hb (média $\pm$ IC95%) conforme mês de gestação, Brasil – 2006 a 2008.....	83
Figura 4: Curvas de percentis de Hb conforme mês de gestação, Brasil – 2006 a 2008.....	84
Figura 5: Curva de Hb (média $\pm$ IC95%) conforme mês de gestação para os grupos Antes e Após a fortificação, Brasil – 2006 a 2008.....	85
Figura 6: Curva de Hb (média $\pm$ IC95%) conforme mês de gestação nas cinco regiões geográficas, Brasil – 2006 a 2008.....	86
Figura 7: Curva de Hb (média $\pm$ IC95%) conforme mês de gestação e estado nutricional, Brasil – 2006 a 2008.....	86
Figura 8: Curva de Hb ajustada por mês de gestação, Brasil – 2006 a 2008.....	87
Figura 9: Curva de Hb mês de gestação, ajustada por grupo Antes e Após-fortificação, Brasil – 2006 a 2008.	88
Figura 10: Curvas de Hb por mês de gestação observada e ajustada por grupo de fortificação, região geográfica, idade, situação conjugal, IMC, gestações anteriores, Brasil – 2006 a 2008.....	89

Figura 11: Comparação das curvas de Hb antes e após a fortificação e os níveis críticos de Szarfarc et al.(1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.....	91
Figura 12: Comparação das curvas de Hb de gestantes da região nordeste antes e após a fortificação e os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.....	92
Figura 13: Comparação das curvas de Hb de gestantes da região norte antes e após a fortificação e os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.	93
Figura 14: Comparação das curvas de Hb de gestantes da região centro-oeste antes e após a fortificação e os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.....	93
Figura 15: Comparação das curvas de Hb de gestantes da região sudeste antes e após a fortificação e os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.....	94
Figura 16: Comparação das curvas de Hb de gestantes da região sul antes e após a fortificação e os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.....	94
Figura 17: Comparação das curvas de Hb de gestantes do município de São Paulo-SP antes e após a fortificação e os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.....	95
Figura 18: Comparação da curva de Hb construída no estudo e curvas de referências do CDC(1989), Szarfarc et al. (1983) e WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.....	96
Figura 19: Comparação entre a curva construída (-2dp), o ponto de corte da WHO (2001), percentil 7 da curva de Szarfarc et al. (1983) e percentil 5 da curva do CDC (1989), Brasil – 2006 a 2008.	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Análise descritiva e univariada do nível de Hb, idade, IMC e idade gestacional para o total da amostra, Brasil – 2006 a 2008.....	65
Tabela 2: Análise descritiva e univariada do nível de Hb segundo grupo de fortificação e variáveis sociodemográficas, nutricionais, antecedentes obstétricos e pré-natal para o total da amostra, Brasil – 2006 a 2008.....	66
Tabela 3. Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb e as variáveis estudadas para o total da amostra, Brasil – 2006 a 2008.....	67
Tabela 4: Análise descritiva e univariada do nível de Hb, idade, IMC e idade gestacional de acordo com a região geográfica de serviços de saúde, Brasil – 2006 a 2008.....	68
Tabela 5: Nível de Hb segundo grupo de fortificação e variáveis sociais, nutricionais, obstétricas e de pré-natal de gestantes da região nordeste, Brasil – 2006 a 2008.....	69
Tabela 6: Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb de gestantes da região nordeste, Brasil – 2006 a 2008.....	70
Tabela 7: Nível de Hb segundo grupo de fortificação e variáveis sociais, nutricionais, obstétricas e de pré-natal de gestantes da região norte, Brasil – 2006 a 2008.....	71
Tabela 8: Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb de gestantes da região norte, Brasil – 2006 a 2008.....	72
Tabela 9: Nível de Hb segundo grupo de fortificação e variáveis sociais, nutricionais, obstétricas e de pré-natal de gestantes da região centro-oeste, Brasil – 2006 a 2008.....	73
Tabela 10: Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb de gestantes da região centro-oeste, Brasil – 2006 a 2008.....	74
Tabela 11: Nível de Hb segundo grupo de fortificação e variáveis sociais, nutricionais, obstétricas e de pré-natal de gestantes da região sudeste, Brasil – 2006 a 2008.....	75
Tabela 12: Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb de gestantes da região sudeste, Brasil – 2006 a 2008.....	76
Tabela 13: Nível de Hb segundo grupo de fortificação e variáveis sociais, nutricionais, obstétricas e de pré-natal de gestantes da região sul, Brasil – 2006 a 2008.....	77

Tabela 14: Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb de gestantes da região sul, Brasil – 2006 a 2008.....	78
Tabela 15: Análise descritiva e univariada do nível de Hb, idade, IMC e idade gestacional de acordo com trimestre de gestação, Brasil – 2006 a 2008.....	79
Tabela 16: Nível de Hb segundo grupo de fortificação e variáveis sócio-demográficas, nutricionais, obstétricas e de pré-natal, de acordo com trimestre de gestação, Brasil – 2006 a 2008.	80
Tabela 17: Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb e as variáveis estudadas segundo trimestre de gestação, Brasil – 2006 a 2008.....	81
Tabela 18: Média, desvio-padrão e IC95% dos níveis de Hb conforme mês de gestação, Brasil – 2006 a 2008.....	83
Tabela 19: Percentis de Hb conforme mês de gestação e total, Brasil – 2006 a 2008.....	84
Tabela 20: Média, desvio-padrão e IC95% dos níveis de Hb conforme mês gestacional e grupos Antes e Após a fortificação, Brasil – 2006 a 2008.....	85
Tabela 21: Parâmetros do modelo polinomial para níveis médios de Hb conforme mês gestacional, Brasil – 2006 a 2008.....	87
Tabela 22: Parâmetros do modelo polinomial para níveis médios de Hb conforme mês gestacional e grupo, Brasil – 2006 a 2008.....	88
Tabela 23: Parâmetros do modelo polinomial para níveis médios de Hb de acordo com mês de gestação, grupo de fortificação, região geográfica, idade, situação conjugal, IMC e número de gestações anteriores, Brasil – 2006 a 2008.....	89
Tabela 24: Comparação entre a curva construída, ponto de corte da WHO (2001) e curvas de Szarfarc et al. (1983) e do CDC (1989), Brasil – 2006 a 2008.....	96
Tabela 25: Comparação entre a curva construída (-2dp), o ponto de corte da WHO (2001), percentil 7 da curva de Szarfarc et al. (1983) e percentil 5 da curva do CDC (1989), Brasil – 2006 a 2008.....	97

Sumário

APRESENTAÇÃO	16
1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1. Justificativa do estudo	19
1.2. Revisão de literatura	21
1.2.1. Ferro 21	
1.2.2. Principais funções do ferro no organismo	21
1.2.3. Volume de ferro no organismo	21
1.2.4. Balanço de ferro.....	23
1.2.5. Biodisponibilidade de ferro na dieta	24
1.2.6. Deficiência de ferro e anemia ferropriva.....	25
1.2.7. Anemia na gestação	27
1.2.7.1. Alterações do volume plasmático e eritrocitário na gravidez	27
1.2.7.2. Demandas de ferro na gravidez	29
1.2.7.3. Níveis de Hb na gestação.....	31
1.2.8. Efeitos deletérios da anemia na gestação	33
1.2.9. Epidemiologia e fatores associados à anemia na gestação.....	34
1.2.10. Medidas de prevenção e controle da anemia na gestação	37
1.2.10.1. Suplementação medicamentosa com ferro no Brasil	37
1.2.10.2. Fortificação de alimentos com ferro.....	39
1.2.11. O papel da enfermagem na prevenção e controle da anemia na gestação 45	
1.3. Objeto e perguntas do estudo.....	47
2. HIPÓTESES, OBJETIVOS E FINALIDADE	48
2.1. Hipóteses	49
2.2. Objetivos	50
2.2.1. Geral 50	
2.2.2. Específicos	50
2.3. Finalidade	50
3. MÉTODO.....	51
3.1. Delineamento metodológico.....	52
3.2. Locais de estudo	52
3.3. População de estudo e amostra	53
3.4. Critérios de inclusão	54
3.5. Amostra final.....	54
3.6. Coleta dos dados	56
3.7. Variáveis do estudo	56
3.7.1. Variável dependente.....	56
3.7.2. Variáveis independentes.....	57
3.8. Processamento e análise dos dados	58
3.8.1. Preparação dos dados	58
3.8.2. Análise dos dados.....	59
3.8.2.1. Análise descritiva, univariada e múltipla dos níveis de Hb segundo variáveis sociais, nutricionais e obstétricas	59
3.8.2.2. Curva de Hb de acordo com o mês de gestação	60
3.8.2.3. Comparação das curvas de Hb com as referências	61
3.9. Considerações éticas	62
4. RESULTADOS	63
4.1. Avaliação do nível de Hb.....	64

4.1.1. Análise do total da amostra de gestantes	65
4.1.2. Análise estratificada por região geográfica	68
4.1.3. Análise estratificada por trimestre de gestação	79
4.2. Curvas de Hb ao longo da gestação	82
4.2.1. Curvas de Hb do total da amostra de gestantes	83
4.3. Comparação das curvas de Hb com os padrões de referência	90
4.3.1. Curvas de Hb segundo região geográfica	92
4.3.2. Curvas de Hb de gestantes do município de São Paulo-SP	95
4.3.3. Curvas de Hb de gestantes não anêmicas do grupo Após-fortificação	96
5. DISCUSSÃO	98
5.1. Avaliação dos níveis de Hb antes e após a fortificação das farinhas com ferro	99
5.2. Curva de Hb de acordo com a idade gestacional	105
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	109
7. REFERÊNCIAS	112
8. ANEXO	127
9. APÊNDICE	129
9.1. Análise de Resíduos – Regressão linear múltipla para o total das gestantes	130
9.2. Análise de Resíduos – Regressão polinomial	132

APRESENTAÇÃO

Sou enfermeira, graduada pela Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP) em 2008 e, sempre me identifiquei com os aspectos nutricionais e com a epidemiologia.

Desde o segundo ano de graduação, procurei me envolver em atividades de pesquisa, e a disciplina “Aspectos nutricionais do processo saúde doença” me motivou a buscar a Prof^a. Elizabeth Fujimori, que ofereceu a oportunidade de participar do grupo de pesquisa “Núcleo de Estudos Epidemiológicos na Perspectiva da Enfermagem em Saúde Coletiva” (NEPESC) e desenvolver pesquisa com bolsa de iniciação científica Pibic/CNPq, no período de 2006 a 2008.

Meus projetos de pesquisa como aluna Pibic fizeram parte de uma investigação mais ampla que foi desenvolvida em 13 municípios das cinco regiões brasileiras com colaboradores em diversas universidades brasileiras e coordenado pela Prof^a. Elizabeth Fujimori e pela Prof^a. Sophia Cornbluth Szarfarc. O projeto matricial teve como objetivo avaliar a prevalência de anemia e o nível de hemoglobina em gestantes nos períodos antes e após a fortificação das farinhas com ferro, de forma a contribuir para o aperfeiçoamento das políticas públicas de prevenção e controle de anemia e apresentar um quadro nacional da anemia na gestação.

Na primeira iniciação científica (2006-2007) avaliei a prevalência de anemia antes e após a fortificação das farinhas em um Centro de Saúde Escola, um dos serviços de saúde que compôs a amostra do município de São Paulo. Os resultados constituíram meu trabalho de conclusão do curso de graduação em enfermagem e estão publicados na Revista Texto&Contexto Enfermagem de julho/setembro de 2008.

A segunda investigação (2007-2008) referiu-se à identificação e comparação do consumo de alimentos fonte de ferro (naturais e fortificados) entre gestantes e não gestantes desse mesmo serviço de saúde. O trabalho foi contemplado com menção honrosa no 16º Simpósio de Internacional de Iniciação Científica da USP e com o prêmio de intercâmbio com a Ohio State University, onde tive a oportunidade de apresentar os resultados dessa pesquisa e trocar experiências com alunos e docentes em maio de 2009. Os resultados estão publicados na Revista Latino-Americana Enfermagem de março/abril de 2010.

No mestrado (2009-2010) tive a oportunidade de realizar a análise conjunta dos dados dos 13 municípios, apresentando as prevalências de anemia em gestantes brasileiras. No total, foram analisadas 12.119 gestantes e o estudo mostrou decréscimo da prevalência de anemia nas regiões Nordeste, Norte e Sudeste, com destaque para as grandes diferenças regionais.

Os resultados da minha dissertação de mestrado encontram-se publicados na Revista de Saúde Pública de novembro de 2011. E o trabalho foi contemplado com

menção honrosa na Conferência Internacional em Epidemiologia do Centro de Vigilância Epidemiológica de São Paulo, em 2010.

Em 2011, cursei Especialização em Pesquisa Clínica na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, o que ampliou minha visão em relação aos estudos clínicos, bem como sua metodologia de investigação, aspectos éticos e regulatórios da pesquisa em seres humanos.

No mesmo ano (2011), iniciei o curso de doutorado em ciências pela EEUSP. Nesse período tive a oportunidade de participar ativamente no grupo de pesquisa NEPESC, que abriu portas para me inserir em outros projetos de pesquisa em andamento, nos quais pude contribuir na análise estatística dos dados sobre o ressurgimento do beribéri no Maranhão e sobre os defeitos de tubo neural no Estado de São Paulo. Em re-análise de dados de um estudo sobre excesso de peso e obesidade abdominal, recebemos um prêmio no II Simpósio Internacional de Políticas e Práticas em Saúde Coletiva na Perspectiva da Enfermagem, em outubro de 2011.

Desde o começo, busquei aprofundar meus conhecimentos em epidemiologia e bioestatística, ferramentas imprescindíveis para o desenvolvimento de minhas habilidades metodológicas no delineamento de projetos de pesquisa e da visão crítica na avaliação de trabalhos. Ademais, tenho participado como monitora em disciplinas de Epidemiologia na pós-graduação e graduação da Faculdade de Saúde Pública da USP com o Prof. Eliseu Alves Waldman e ministrado treinamentos e aulas de epidemiologia e bioestatística em disciplinas de pós-graduação da EEUSP.

Em 2012, tive a oportunidade de cursar 7 cursos de verão no 30th Graduate Summer Institute of Epidemiology and Biostatistics – Johns Hopkins University, com financiamento do “Fogart AIDS International Training and Research Program”.

Atualmente, sou enfermeira da divisão de imunizações do Centro de Vigilância Epidemiológica Alexandre Vranjac, e atuo na avaliação do programa de imunização, em que o processamento e a análise de dados são de fundamental importância.

Como continuidade dos trabalhos desenvolvidos até o momento e do envolvimento na análise dos dados nacionais da investigação de anemia em gestantes brasileiras, optei por trabalhar os níveis de hemoglobina segundo a idade gestacional, de forma a apresentar detalhadamente seu perfil durante a gravidez, a diferença entre os períodos antes e após a fortificação das farinhas e entre as regiões geográficas brasileiras. A finalidade é de propor uma curva de hemoglobina de referência atualizada segundo idade gestacional com gestantes não anêmicas, que proporcione avanços na avaliação de anemia em gestantes brasileiras.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Justificativa do estudo

A anemia é a deficiência nutricional mais prevalente no mundo e um importante problema de saúde pública no Brasil. A anemia por deficiência de ferro é a forma predominante, e por isso, muitas vezes o termo anemia é utilizado como sua *proxy* (WHO, 2001).

Os grupos populacionais mais vulneráveis e, portanto, grupos indicadores da situação desse agravo na população geral, são as crianças de 6 meses até 5 anos de idade e mulheres em idade reprodutiva, especialmente as gestantes. Estas possuem demanda aumentada de ferro, devido ao crescimento acentuado dos tecidos para o desenvolvimento do feto, placenta e cordão umbilical e também para suprir as perdas no parto. Entretanto, a avaliação da anemia nesse grupo populacional é dificultada pelo próprio processo fisiológico da gravidez, em que ocorre a hemodiluição com aumento expressivo do volume plasmático anterior e com maior intensidade que o aumento da massa celular vermelha (WHO, 2001; Souza et al., 2002; Milman, 2006).

Os efeitos deletérios da anemia na gestação, como maior risco de mortalidade perinatal, prematuridade, baixo peso ao nascer e baixas reservas de ferro ao nascer, entre outros, justificam o desenvolvimento e avaliação de estratégias de prevenção e controle (Scholl e Hediger, 1994; Allen, 2000; WHO, 2001; Neilson, 2005; Zimmermann e Hurrell, 2007). Além disso, os custos econômicos da anemia em termos de perda de escolaridade e produtividade são substanciais (Horton e Ross, 2003)

No Brasil, desde a década de 1980, o Ministério da Saúde recomenda a suplementação medicamentosa de ferro às gestantes. Em 2005, foi implantado o Programa Nacional de Suplementação de Ferro, que reiterou essa recomendação (Brasil, 2005a). No entanto, inúmeros fatores políticos, administrativos, de planejamento e gestão, além de interesse e motivação da própria gestante, tendem a limitar sua efetividade. Os efeitos colaterais indesejáveis provocados pelo suplemento de ferro interferem na adesão das gestantes à suplementação, entre os quais citam-se náusea, vômitos, diarreia, constipação e dor abdominal (Souza et al., 2002).

Considerando a problemática da anemia no país, o Ministério da Saúde instituiu a fortificação compulsória das farinhas de trigo e milho com ferro a partir de julho de 2004 (Brasil, 2002). Essa estratégia fornece uma perspectiva altamente otimista de fonte complementar para manutenção adequada da concentração de hemoglobina (Hb) e formação de reservas de ferro para períodos de maior vulnerabilidade (WHO, 2001). Dessa forma, supõe-se que a ingestão suplementar do mineral pela mulher em idade reprodutiva tenha aumentado suas reservas marciais, tornando as gestações de menor risco em relação à deficiência do nutriente em pauta.

O efeito da fortificação das farinhas na prevalência de anemia em gestantes brasileiras foi investigado em estudo anterior, que apontou queda significativa após a fortificação de farinhas no Brasil (Fujimori et al., 2011). Observou-se também grande disparidade entre as prevalências encontradas nas cinco regiões brasileiras e até mesmo dentro de um mesmo estado ou município (Sato et al., 2008; Fujimori et al., 2009; Sato et al., 2010; Fujimori et al., 2011). Em relação aos níveis de Hb, constataram-se médias significativamente mais elevadas de Hb após a fortificação, porém não se analisou a idade gestacional em que a mulher se encontrava no momento da dosagem de Hb (Fujimori et al., 2011).

Entretanto, sabe-se que durante o período gestacional, a Hb sofre alterações pela hemodiluição (Cunningham et al., 1993; Souza et al., 2002), e a demanda de ferro é mais elevada a partir do segundo trimestre da gestação (Szarfarc et al., 1983). Assim, é pertinente avaliar a resposta a essa intervenção considerando a idade gestacional da mulher à época da dosagem de Hb. Ademais, o Brasil carece de um quadro nacional atualizado de dados de nível de Hb em gestantes por idade gestacional, o que seria imprescindível para a avaliação de novas estratégias de intervenção e controle da anemia.

O enfermeiro, como integrante da equipe de atenção pré-natal, desenvolve ações de prevenção e promoção da saúde, diagnóstico precoce e tratamento adequado de problemas que ocorrem nesse período. Nesse contexto, para um bom acompanhamento pré-natal, destaca-se, entre os procedimentos técnicos recomendados, a avaliação da alimentação e do nível de Hb, que têm implicações diretas na saúde materno-infantil (Brasil, 2005c).

1.2. Revisão de literatura

1.2.1. Ferro

O ferro é essencial na maioria dos processos fisiológicos do organismo humano, envolvendo o transporte de oxigênio e o metabolismo. O equilíbrio de ferro no corpo é tênue, de forma que uma alimentação deficiente ou um distúrbio no seu processo de absorção, transporte, distribuição ou armazenamento pode resultar em deficiência ou acúmulo desse íon no organismo. Assim uma deficiência mínima de ferro pode interferir nessas funções vitais e levar à morbidade e mortalidade (Andrews, 1999; Zimmermann e Hurrell, 2007).

1.2.2. Principais funções do ferro no organismo

O ferro tem a capacidade de aceitar e doar elétrons facilmente, na conversão entre as formas férrica (Fe^{3+}) e ferrosa (Fe^{2+}). Esta capacidade o torna um componente útil em citocromos, na ligação de moléculas com oxigênio (Hb e mioglobina) e em várias enzimas.

No corpo humano, o ferro está presente em todas as células e possui muitas funções vitais, atuando como transportador de oxigênio dos pulmões para os tecidos, facilitador do uso de oxigênio, transportador de elétrons dentro das células sob a forma de citocromos e catalisador de reações enzimáticas em vários tecidos (CDC 1998; Andrews, 1999; WHO, 2007).

1.2.3. Volume de ferro no organismo

Um adulto saudável possui em média 3 a 4g de ferro no seu organismo (aproximadamente 40 a 50mg/kg de peso corporal). A maior porção de ferro encontra-se ligada ao composto heme da Hb (1,5 a 3,0g). O restante encontra-se armazenado no fígado, ligado à ferritina e hemossiderina (300 a 1000mg em mulheres), na mioglobina (cerca de 300mg), em metaloenzimas (8mg) e no plasma, ligado à transferrina (3mg) (Bothwell, 1995; Andrews, 1999; Wood e Ronnenberg, 2003; Cançado e Chiatton, 2010; Milman, 2011).

Mais de dois terços do ferro orgânico encontra-se na forma de Hb, no desenvolvimento de precursores eritróides e eritrócitos maduros (Andrews, 1999; Milman, 2011). Cada eritrócito contém cerca de um bilhão de átomos de

ferro, de forma que em condições normais de reposição do mineral, esta concentração corresponde à incorporação de 2×10^{20} átomos de ferro por dia, consequentemente, a diminuição de Hb é um sinal da deficiência de ferro (Andrews, 1999).

Aproximadamente 75% do ferro orgânico está presente em compostos metabolicamente ativos (ferro funcional); os 25% restantes estão depositados como ferritina (proteína solúvel) ou hemossiderina (complexo protéico insolúvel) e são transportados no sangue pela proteína transferrina (Bothwell, 1995; Andrews, 1999; Lynch, 2007).

A ferritina e a hemossiderina estão presentes principalmente no fígado, medula óssea, baço e nos músculos esqueléticos. Pequenas quantidades de ferritina também circulam no plasma (ferritina sérica). Em pessoas saudáveis, mais ferro é armazenado como ferritina (cerca de 70% em homens e 80% nas mulheres) e quantidades menores são armazenados como hemossiderina (Andrews, 1999; Lynch, 2007). O tamanho desse depósito depende da condição nutricional anterior. Em pessoas com dieta ocidental, essas reservas são de aproximadamente 1000mg em homens e 300mg em mulheres (Bothwell, 1995).

A quantidade total de ferro no organismo é determinada pela ingestão, perda e armazenamento do mineral (Bothwell, 1995). A produção e destruição de células vermelhas do sangue são as principais responsáveis pelo volume de ferro orgânico. Nos adultos, aproximadamente 1mg de ferro é perdido diariamente pelas fezes, descamação de células da mucosa e da pele e urina. Mulheres em idade fértil requerem ferro adicional para compensar a perda de sangue menstrual (0,3 a 0,5mg por dia) e para o crescimento de tecido durante a gravidez e perda de sangue no parto e pós-parto (em média 3mg por dia) (CDC, 1998; Andrews, 1999; Wood e Ronnenberg, 2003).

Quando há um balanço negativo de ferro em longo prazo, as reservas de ferro esgotam-se e inicia-se a deficiência de ferro. Mudanças no status do depósito de ferro, que refletem a situação nutricional prévia do indivíduo, podem ser avaliadas pela mensuração dos níveis de ferritina sérica (Bothwell, 1995).

1.2.4. Balanço de ferro

Embora a quantidade de ferro extraída da dieta seja pequena, a regulação da absorção intestinal de ferro é crítica porque os humanos não possuem via fisiológica para excreção (Andrews, 1999). Assim, para atingir um bom status de ferro, o volume de ferro orgânico deve ser mantido por uma taxa de absorção proporcional às perdas fisiológicas (Bothwell, 1995).

A regulação do balanço de ferro ocorre, portanto, principalmente pela absorção do mineral no trato gastrointestinal. A absorção ocorre no intestino delgado proximal através de enterócitos maduros localizados nas pontas das vilosidades duodenais. O ferro absorvido no intestino une-se ao *pool* de ferro plasmático, combinando-se a apotransferrina, que é uma proteína com capacidade de ligar-se a dois átomos de ferro para formar a transferrina, que transporta o ferro no plasma (Wood e Ronnenberg, 2003).

O ferro ligado à transferrina é captado pelas células por receptores de transferrina na membrana plasmática. Assim, as células também têm a capacidade de regular a quantidade do mineral interno, aumentando ou diminuindo os receptores de transferrina na membrana (Wood e Ronnenberg, 2003, Lynch, 2007).

Em condições fisiológicas normais, a eficácia de absorção está intimamente relacionada às necessidades e reservas orgânicas. Por exemplo, a absorção de ferro aumenta nos últimos estágios da gravidez, em que há um rápido crescimento fetal (Wood e Ronnenberg, 2003). Assim, a capacidade de absorção do ferro a partir da dieta depende da reserva e da necessidade orgânica do mineral, da taxa de produção de glóbulos vermelhos, da quantidade e tipo de ferro na dieta e da presença de facilitadores e inibidores da absorção do mineral presente na dieta. Entretanto, o principal fator é a quantidade de ferro armazenada no organismo, de forma que o trato gastrointestinal aumenta a absorção do mineral quando a reserva está baixa e diminui a absorção quando os estoques são suficientes (Bothwell, 1995).

Pesquisadores sugeriram a existência de uma proteína que regula a homeostase de ferro, ocasionando aumento da absorção intestinal quando há deficiência de ferro. A eficácia da absorção é inversamente relacionada a essa proteína circulante, ou seja, o aumento de seu nível associa-se a uma baixa

absorção de ferro. Assim, essa proteína tem um papel fundamental na garantia da manutenção das reservas de ferro, na regulação do mineral para que os tecidos do corpo recebam a quantidade necessária de forma a atender as suas necessidades funcionais e também no bloqueio da absorção no intestino (Wood e Ronnenberg, 2003; Lynch, 2007; Cançado e Chiatton, 2010).

O ferro também é continuamente reciclado através de um eficiente sistema de reutilização (sistema reticuloendotelial). Para manter o suprimento adequado de ferro necessário à eritropoiese, cerca de 20 a 30mg são reciclados diariamente, a partir dos eritrócitos senescentes, que são removidos da circulação pelos macrófagos e retornam à medula óssea transportados pela transferrina (Wood e Ronnenberg, 2003; Cançado e Chiatton, 2010).

1.2.5. Biodisponibilidade de ferro na dieta

A porcentagem de ferro absorvida, ou seja, a biodisponibilidade do ferro pode variar de menos de 1% a mais de 50%. Entre os adultos, a absorção média de ferro da dieta é cerca de 6% para os homens e 13% para as mulheres em idade fértil não grávidas. A maior eficiência de absorção nas mulheres decorre de sua maior necessidade, resultante das perdas menstruais de ferro e da gravidez, que reduzem as reservas do mineral. Da mesma forma, a absorção de ferro também é mais alta entre as pessoas com deficiência de ferro (Hallberg, 1981).

A biodisponibilidade do ferro depende também da composição da dieta, pois existem duas formas de ferro, o ferro heme (derivado da Hb e mioglobina), que é encontrado em alimentos de origem animal como carnes, aves e peixes, e o ferro não-heme, encontrado em alimentos de origem vegetal como cereais, leguminosas e frutas (Bothwell, 1995).

O ferro heme é facilmente absorvido, pois é transportado intacto para os enterócitos, de forma que sua absorção é de 2 a 3 vezes maior que do ferro não heme (Lynch, 2007). Este, por sua vez, é a principal fonte do mineral na dieta, mesmo em dietas ricas em carne ou peixe (Hallberg, 1981).

A biodisponibilidade do ferro não-heme é fortemente afetada pelos alimentos ingeridos na mesma refeição, pois antes de ser transportado para os

enterócitos deve ser solubilizado e reduzido para o estado ferroso. Assim, facilitam a absorção do ferro não heme, o ferro heme presente nas carnes, aves e peixes e a vitamina C presente, principalmente, nas frutas cítricas. Entre os inibidores da absorção do ferro não heme destacam-se os polifenóis presentes no café, chá e cacau, os fitatos presentes nos cereais integrais e farelos e o cálcio presente em produtos lácteos (Hallberg, 1981; Bothwell, 1995; Pereira et al., 2004; Milman, 2011).

1.2.6. Deficiência de ferro e anemia ferropriva

A deficiência de ferro é o resultado de um balanço negativo do mineral em um longo período de tempo, ou seja, a quantidade absorvida não consegue suprir a demanda e/ou repor as perdas, e as reservas (ferritina e hemossiderina) diminuem progressivamente. Dessa forma, a deficiência de ferro pode ser definida como uma condição em que as reservas do mineral são exauridas, com sinais de comprometimento dos tecidos (WHO, 2001).

O estágio mais grave da deficiência de ferro é a instalação da anemia (WHO, 2001), uma vez que o ferro é necessário para a produção de Hb. Se a quantidade de ferro para a medula óssea é inadequada, a produção de Hb falha e o número de células vermelhas do sangue diminui, subsequentemente, desenvolve-se a anemia ferropriva (Milman 2011).

Todo esse processo é lento e pode ser dividido, didaticamente, em três estágios principais: depleção das reservas de ferro; eritropoiese deficiente em ferro, anemia ferropriva (WHO, 2001; WHO, 2007; Cançado e Chiattonne, 2010).

Na fase inicial da depleção de ferro, há redução da quantidade de ferro armazenado, que pode ser medido pela ferritina sérica, mas a quantidade de ferro funcional não sofre alteração (CDC, 1998, WHO, 2001). Há redução de ferro nos tecidos, na medula óssea, no nível de ferritina sérica e há um aumento do nível de transferrina (Baker, 2000).

No estágio de eritropoiese deficiente em ferro, as reservas já estão diminuídas. O transporte do mineral pela apotransferrina também se encontra comprometido, o que resulta na diminuição da saturação da transferrina e aumento dos receptores de transferrina na superfície das células (WHO, 2001).

Assim, se a quantidade de ferro absorvida não for suficiente para suprir a demanda orgânica, há prejuízo na atividade eritropoiética e menor produção de glóbulos vermelhos (CDC, 1998).

A anemia ferropriva é a forma mais grave da deficiência de ferro. A carência do mineral leva à subprodução de compostos funcionais que contém ferro, incluindo a Hb (CDC, 1998). Nessa fase, a Hb e o hematócrito diminuem e surgem as manifestações clínicas, que incluem fadiga, palidez, tontura, taquicardia, dispneia, pouca tolerância ao exercício, desempenho prejudicado do trabalho físico (WHO, 2001; Lee, 2011).

A anemia é o estado em que a concentração de Hb no sangue está abaixo do nível considerado normal para idade, sexo e situação fisiológica, decorrente da incapacidade do tecido eritropoiético manter a concentração de Hb sanguínea em níveis considerados adequados (Demaeyer et al., 1989; WHO, 2001).

Define-se anemia quando a concentração de Hb se reduz para abaixo de dois desvios padrão da média de distribuição da Hb em uma população saudável, do mesmo sexo e idade que vive na mesma altitude. Em uma população normal, espera-se que 2,5% das pessoas tenham valor inferior a esse limite, de forma que se mais de 5% da população apresentar Hb inferior ao limite, considera-se a anemia como um problema de saúde pública (WHO, 2001).

A deficiência de ferro é a principal causa da anemia e está presente mesmo quando outras causas são reconhecidas, representando cerca de 75 a 80% da carga total das anemias (WHO, 2001; Milman, 2011). Como a anemia é o indicador mais comum usado para triagem da deficiência ferro, também tem sido utilizada como *proxy* da anemia por deficiência de ferro. A anemia ferropriva deve ser considerada, no entanto, como etapa da deficiência de ferro, pois representa o extremo inferior da deficiência do mineral, sendo a forma mais grave da deficiência (WHO, 2001).

Embora a anemia ferropriva seja a mais prevalente, a anemia pode ser causada pela deficiência de outros micronutrientes como ácido fólico, vitamina A, B12 e C; pela hemólise causada por doenças infecciosas como a malária e

infecções por parasitas (esquistossomose, ancilostomíase); ou mesmo doenças hereditárias que afetam a produção dos glóbulos vermelhos, como a talassemia (WHO, 2001; WHO, 2004; Milman, 2011).

O grau de sobreposição entre a deficiência de ferro e a anemia por deficiência de ferro varia consideravelmente de uma população para outra e segundo sexo e grupos etários, assim como o grau de sobreposição entre as taxas de anemia total e da anemia por deficiência de ferro. As maiores sobreposições ocorrem em populações em que a absorção de ferro na dieta é baixa e é frequente a perda de sangue devido às infestações parasitárias (WHO, 2001).

Os grupos populacionais mais vulneráveis a desenvolver anemia são as crianças de 6 meses até 5 anos de idade e as mulheres em idade reprodutiva, especialmente as gestantes. As crianças porque estão em fase de expressiva expansão de tecidos e da massa celular vermelha, necessária para o seu crescimento e desenvolvimento adequado, e as gestantes devido à elevada demanda do mineral, imposta pelo crescimento acentuado dos tecidos para o desenvolvimento do feto, placenta e cordão umbilical e também para suprir as perdas sanguíneas do parto. Nesse último grupo, a avaliação da anemia é dificultada pelo próprio processo fisiológico da gravidez, em que ocorre a hemodiluição (WHO, 2001; Souza et al., 2002; Milman, 2006). Dessa forma, justifica-se analisar a concentração de Hb em gestantes, pois é um exame de rotina realizado nos atendimentos pré-natais dos serviços públicos de saúde do país.

1.2.7. Anemia na gestação

1.2.7.1. Alterações do volume plasmático e eritrocitário na gravidez

A gravidez é um momento particular marcada por inúmeros ajustes fisiológicos e anatômicos em um curto espaço de tempo, dentre eles, alterações do volume plasmático e do volume da massa celular vermelha (Souza et al., 2002).

A expansão do volume plasmático materno e da massa celular vermelha é necessária para a produção de líquido amniótico fetal, para aumentar a capacidade total de ligação do sangue com o oxigênio e para facilitar a

distribuição de oxigênio nos tecidos (Hytten, 1985; Lee, 2011). Além disso, esse aumento supri a demanda do sistema vascular hipertrofiado do útero, para proteger mãe e feto de efeitos deletérios decorrentes da queda do débito cardíaco e, principalmente, para resguardar a mãe das perdas sanguíneas associadas ao parto e puerpério (Souza et al., 2002).

O conceito de hidremia da gravidez foi proposto pela primeira vez por médicos alemães e franceses nos anos de 1830 e formalmente demonstrado em 1934 por Dieckmann e Wegner, que mediram o volume plasmático, a massa de glóbulos vermelhos e os níveis de Hb em intervalos durante toda a gravidez. Eles observaram que, apesar de todos os três parâmetros aumentarem com a gestação, o aumento no volume de plasma era maior do que a de massa celular vermelha e níveis de Hb (Hytten e Leitch, 1971; Lee, 2011).

As principais alterações hemodinâmicas que ocorrem durante a gravidez são descritas a seguir.

O volume sanguíneo sofre elevação de cerca de 40 a 50% sobre o volume total, em decorrência do aumento do volume plasmático e da massa total de eritrócitos e leucócitos (Souza et al., 2002, Lee, 2011). Em mulheres primigestas, o volume plasmático aumenta em média aproximadamente 1250mL, em relação às não grávidas. Em multigestas, esse aumento é em média de 1500mL (Hytten e Leitch, 1971).

O volume plasmático diminui nas primeiras seis semanas de gestação, e a partir daí se expande, atingindo o máximo entre a 34^a e 36^a semana. A partir de então, o volume plasmático declina até o termo, em aproximadamente 200mL, retornando ao nível não gravídico em seis a oito semanas após o parto (Hytten e Leitch, 1971; Lee, 2011).

A atividade eritropoiética diminui até as primeiras 12 semanas de gestação, com uma discreta redução da massa celular vermelha e do número de reticulócitos, e um aumento na concentração de ferritina sérica (Bothwel, 2000). A partir da 12^a semana de gestação, a massa celular vermelha se expande até o terceiro trimestre, quando atinge níveis 20 a 30% acima do valor inicial (Lee, 2011). A expansão da massa celular vermelha é máxima entre a

20^a e 25^a semanas de gestação e é, provavelmente, a responsável pela queda acentuada da concentração de ferritina sérica que ocorre entre a 12^a e 15^a semana (Allen, 1997).

A elevação do volume plasmático (50%), no entanto, ocorre antes e com maior intensidade do que da massa eritrocitária (25%), ocasionando uma consequente hemodiluição, também conhecida como “anemia fisiológica da gestação” (Souza et al., 2002; Milman, 2006). Assim, a partir do segundo trimestre de gestação, ocorre redução dos indicadores hematológicos, entre eles os níveis de Hb e a taxa de hematócrito (Souza et al., 2002). Existe, portanto, uma dificuldade no estabelecimento da concentração normal de Hb na gravidez, porém a ocorrência de anemia ferropriva é frequente (Bothwell, 2000).

1.2.7.2. Demandas de ferro na gravidez

As mudanças mais importantes do metabolismo de ferro na gravidez incluem a cessação da menstruação, a expansão da massa celular vermelha em cerca de 20% e o depósito substancial de ferro no feto e na placenta (Allen, 1997).

Durante a gravidez, existem demandas aumentadas de ferro devido às necessidades do feto e da placenta em desenvolvimento, à expansão do volume plasmático e da massa celular vermelha e às perdas sanguíneas do parto. Apesar do período de amenorreia, do aumento da massa eritrocitária e da absorção de ferro, as necessidades do mineral dificilmente são preenchidas somente pelas fontes da dieta. Além disso, essas demandas variam bastante a cada trimestre de gestação (Allen, 1997; Bothwell, 2000; Milman, 2006).

Uma mulher de 55kg requer cerca de 1040mg de ferro durante a gestação. Essa necessidade inclui aproximadamente 230mg de perdas basais, 450mg para o aumento da massa celular vermelha, 270 a 300mg para o feto e 50 a 90mg para a placenta. O custo líquido, no entanto, gira em torno de 580mg, pois o ferro utilizado para aumentar a massa celular vermelha retorna para os estoques de ferro no final da gestação e as perdas globais são ainda compensadas pela ausência de menstruação durante a gravidez (Kaufer e Casanueva, 1990; Bothwell, 1995; Bothwell, 2000).

O requerimento médio de ferro de uma mulher não grávida em idade reprodutiva, é de 1,36mg/dia, sendo que metade disso serve para repor as perdas menstruais (Allen, 1997). Assim, no primeiro trimestre da gestação, a demanda de ferro é menor, pois há a cessação da menstruação e pode-se contar com as reservas do mineral (Allen, 1997), o que representa uma economia de 0,56mg de ferro por dia (Bothwell, 2000). As únicas fontes de perda de ferro são pelo intestino, pele e urina, o que equivale a menos de 0,8mg de ferro por dia em uma mulher de 55kg (Bothwell, 2000). No entanto, nessa fase ocorrem alterações hemodinâmicas iniciais, que inclui uma vasodilatação generalizada, aumento do volume plasmático e da massa celular vermelha (Bothwell, 2000).

No segundo trimestre de gestação, mais especificamente em torno da 16ª semana de gestação, o aumento do volume plasmático e da massa celular vermelha elevam substancialmente os requerimentos do mineral durante toda a gestação. Essa necessidade permanece em aumento linear até o termo (Allen, 1997; Bothwell, 2000). Dessa forma, para a gestante no segundo e terceiro trimestre a demanda aumenta para uma média de 5,6mg de ferro/dia (3,5 a 8,8mg/dia) (Allen, 1997), e as recomendações diárias de ferro são de 18mg para mulheres em idade reprodutiva e de 27mg para gestantes (Institute of Medicine, 2004).

Embora, a expansão da massa eritrocitária termine nas últimas 5 a 10 semanas de gestação, no terceiro trimestre, a eritropoiese do feto aumenta e o ferro é transferido via placenta (Allen, 1997; Bothwell, 2000). Portanto, com o avanço da gravidez, as necessidades de ferro aumentam devido ao crescimento fetal, com acúmulo de ferro mais importante no terceiro trimestre de gestação. O teor médio de ferro de um feto depende, principalmente, do peso ao nascer. Em uma criança com peso de aproximadamente 3kg, o teor de ferro é de cerca de 270mg (Bothwell, 2000; Milman, 2006).

A captação mais intensa de ferro pelo feto ocorre após a 30ª semana de gestação, e a transferência para o feto, que é regulada pela placenta, é suportada por um aumento substancial na absorção materna do mineral (Allen, 2000). Assim, esse aumento da absorção de ferro condiz com a maior necessidade de ferro do feto e da placenta (Allen, 1997). A absorção de ferro

aumenta durante o segundo trimestre e permanece elevada até o fim da gestação e durante os primeiros meses após o parto, o que auxilia na reconstituição da reserva materna de ferro (Bothwell, 2000), que tendem a recuperar os níveis pré-gestacionais nos primeiros meses de pós-parto (Allen, 1997, Milman, 2006).

1.2.7.3. Níveis de Hb na gestação

As considerações até aqui servem para apoiar a descrição do comportamento dos níveis de Hb durante a gestação, momento em que ocorrem mudanças plasmáticas e hematológicas importantes em um curto espaço de tempo, que resultam em aumento das necessidades de ferro conforme o avanço da gravidez. Essa demanda aumentada de ferro, muitas vezes não consegue ser suprida, com consequente queda do nível de Hb. É preciso considerar, no entanto, que a diminuição do nível de Hb também é resultado da hemodiluição própria da gravidez, o que dificulta a avaliação da anemia (Souza et al., 2002; Milman, 2006).

Em mulheres com um estado nutricional adequado de ferro, o nível de Hb começa a declinar no primeiro trimestre, e alcança o valor mais baixo ao final do segundo trimestre (24^a a 32^a semanas de gestação), com um discreto aumento durante o terceiro trimestre de gestação (Hytten, 1985; Milman, 2006).

Hytten e Leitch (1971) fizeram uma revisão dos principais trabalhos relativos à variação da concentração de Hb durante a gravidez. A partir desses dados, os autores descreveram uma queda no nível de Hb a partir do primeiro trimestre da gestação, que alcança o menor nível por volta da 30^a a 32^a semana de gestação, com aumento nas semanas finais antes do parto. Esse comportamento pode ser explicado pelas mudanças relativas do volume plasmático e da massa celular vermelha.

Essa alteração nos valores de Hb durante a gestação sugere que o diagnóstico de anemia também deveria considerar as diferenças da demanda do mineral no decorrer da gravidez (Hytten, 1985; CDC, 1989; Milman, 2006).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda um ponto de corte único de 11,0g/dL para a definição de anemia durante toda a gestação como

um todo (WHO, 2001). Em 1989, o Center for Disease Control (CDC) dos EUA publicou uma faixa de valores normais de Hb segundo semana gestacional, a partir de dados de gestantes europeias suplementadas com ferro. Além disso, o órgão recomendou o percentil 5 dessa curva para ser utilizado nos *CDC Pediatric and Pregnancy Nutrition Surveillance Systems* (CDC, 1989) (Quadro 1).

Quadro 1: Pontos de corte de níveis de Hb do CDC (1989) segundo semana e trimestre de gestação.

Idade gestacional (semanas)	12	16	20	24	28	32	36	40
Trimestre	1*	2	2*	2	3	3*	3	termo
Média de Hb (g/dL)	12,2	11,8	11,6	11,6	11,8	12,1	12,5	12,9
Percentil 5	11,0	10,6	10,5	10,5	10,7	11,0	11,4	11,9

*Ponto de corte de Hb para trimestre de gestação

Fonte: CDC (1989)

Szarfarc et al. (1983) construíram uma curva de Hb com dados de 250 gestantes saudáveis não anêmicas ($Hb \geq 11g/dL$) e não suplementadas com ferro, atendidas em um Centro de Saúde Escola do município de São Paulo-SP. Além do nível de Hb também foram investigados o hematócrito, ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro e saturação de transferrina. O maior valor médio de Hb foi observado no início da gestação (13,4g/dL), com diminuição de Hb e Ht até o 7º mês, quando se registrou o menor valor. A partir de então houve aumento dos valores até o final do processo gravídico. A curva observada se superpôs à curva descrita por Hytten e Leitch (1971) (Szarfarc et al., 1983).

Apresenta-se no Quadro 2 os níveis de Hb dos estudos de Szarfarc et al. (1983) e do CDC (1989) segundo mês de gestação.

Quadro 2: Níveis de Hb de Szarfarc et al. (1983) e do CDC (1989) segundo mês de gestação.

Mês	Média (desvio-padrão)	
	Szarfarc	CDC
1	13,10(0,73)	12,20(0,73)
2	12,89(0,59)	12,20(0,73)
3	13,03(0,68)	11,80(0,67)
4	12,89(0,76)	11,60(0,67)
5	12,63(0,82)	11,60(0,67)
6	12,52(0,78)	11,80(0,67)
7	12,39(0,69)	12,10(0,67)
8	12,56(0,84)	12,50(0,67)
9	12,57(0,58)	12,90(0,61)

Fonte: Szarfarc et al. (1983); CDC (1989).

1.2.8. Efeitos deletérios da anemia na gestação

A anemia durante a gestação tem sido associada à maior taxa de mortalidade materna e perinatal, maior risco de aborto espontâneo, prematuridade, baixo peso ao nascer e recém-nascidos com reservas de ferro abaixo do normal e, portanto com maior risco para desenvolver anemia já nos primeiros meses de vida (Scholl e Hediger, 1994; Allen, 2000; Rush, 2000; WHO, 2001; Neilson, 2005; Levy et al., 2005; Lee et al., 2006; Zimmermann e Hurrell, 2007; Kalaivani, 2009; Ma et al., 2009; Lee, 2011).

Alguns autores corroboram a associação da anemia na gestação ao maior risco de parto prematuro, mas consideram que há poucas evidências dessa associação com o baixo peso da criança ao nascer e mortalidade materna (Sinisterra et al., 1991; Allen, 2000; Scholl, 2005; Rocha et al., 2005).

Um estudo que avaliou a associação da anemia com a mortalidade materna a partir de dados da África, Ásia e América Latina mostrou forte associação da mortalidade materna com a anemia severa (RR: 3,51; IC95%: 2,05-6,00), mas não com níveis leves e moderados (RR: 1,35; IC95%: 0,92-2,00) de anemia (Brabin et al., 2001). Além disso, sabe-se que a anemia na gestação está associada a fatores que também tem relações causais com a mortalidade, tais como pobreza, infecções e assistência inadequada à saúde (Stoltzfus, 2011). A explicação mais plausível é a de que gestantes anêmicas tenham maior risco de morrer por hemorragia pós-parto, uma vez que esta é uma importante causa de mortalidade materna (Stoltzfus, 2011).

Em relação ao baixo peso ao nascer, estudos encontraram associação com a anemia no primeiro trimestre de gestação (Hämäläinen et al., 2003; Ren et al., 2007) e em nível severo (Malhotra et al., 2002). No período pré-concepcional, a anemia por deficiência de ferro está associada ao baixo peso ao nascer, restrição do crescimento fetal e aumento de desfechos adversos da gestação (Ronneberg et al., 2004).

Um maior risco de parto prematuro tem sido associado à anemia no primeiro e segundo trimestre da gestação (Allen, 2000; Scholl e Reilly, 2000; Xiong et al., 2000; Scholl, 2005; Levy et al., 2005; Ren et al., 2007). Esse risco é de 10 a 40% maior entre mulheres com anemia leve, enquanto que naquelas

com anemia moderada a severa, o risco é duas vezes maior (Scholl, 2005). A prematuridade, por sua vez, relaciona-se com complicações perinatais, crescimento inadequado e menores depósitos de ferro e de outros nutrientes (Allen, 2000).

Os efeitos da anemia nos desfechos gestacionais dependem do momento da gravidez em que os parâmetros foram mensurados. Nos dois primeiros trimestres, os efeitos são mais evidentes (Allen, 2000, Scholl, 2005). No terceiro trimestre, a relação entre o nível de Hb e os desfechos adversos do nascimento apresenta uma distribuição em forma de U (Chang et al., 2003). A aparente perda de associação no terceiro trimestre ocorre, provavelmente, porque o aumento do nível de Hb nessa fase se deva à expansão insuficiente do volume plasmático, que também se associa à prematuridade e ao baixo peso ao nascer (Scholl e Reily, 2000; Allen, 2000; Xiong et al., 2000). Por outro lado, níveis muito elevados de Hb no primeiro trimestre têm sido associados à pré-eclâmpsia e diabetes *mellitus* gestacional (Phaloprakarn e Tangjitgamol, 2008).

Ademais, alguns estudos encontraram associação entre anemia materna e baixos escores de Apgar (Allen, 2000; Lee et al., 2006), menor comprimento ao nascer (Lee et al., 2006), ganho de peso inadequado na gestação (Scholl, 2005), parto cesariano e trabalho de parto prolongado (Malhotra et al., 2002).

1.2.9. Epidemiologia e fatores associados à anemia na gestação

A anemia pode ser considerada como a deficiência nutricional de maior prevalência no mundo e como um dos dez maiores contribuidores da carga global de doenças (McLean et al., 2007; WHO, 2008; McLean et al., 2009; Lee, 2011). A OMS estima que a prevalência de anemia em gestantes ($Hb < 11g/dL$) seja de 23% nos países desenvolvidos e de 52% nos países em desenvolvimento (WHO, 2001). As maiores prevalências em gestantes são encontradas na Índia (88%), na África (50%), na América Latina (40%) e no Caribe (30%) (Lee, 2011).

Apesar de atingir todos os seguimentos populacionais, constata-se que a ocorrência da anemia é mais elevada em condições sociais inadequadas, demonstrando a clara relação entre anemia e desenvolvimento (Zimmermann e

Hurrell, 2007; McLean et al., 2007; Batista Filho et al., 2008; WHO, 2008; Abud-Saad e Fraser, 2010; Balarajan et al., 2011).

Estima-se que a distribuição modal da anemia em gestantes brasileiras estaria entre os níveis de 30 a 40%, se mantendo como um importante problema de saúde pública, de forma que as reais prevalências e causas dessa carência nutricional devem ser melhor investigadas, bem como as respostas às medidas de prevenção e controle implementadas (Batista Filho, 2004).

No início da década de 1980, Szarfarc (1985) estudou 4.539 gestantes atendidas em 15 Centros de Saúde do Estado de São Paulo e encontrou prevalência de 35,1% de anemia. Na década de 1990, revisão de Szarfarc et al. (1995) indicava que a prevalência de anemia em gestantes apresentava variação de 13,7% a 65,1% nas diversas regiões do país. Dal Pizzol et al. (2009) estudaram gestantes que frequentaram serviços públicos de pré-natal em seis capitais brasileiras entre 1991 e 1995 e, apesar de objetivos diferentes, encontraram prevalência de anemia que variou de 17,0% em São Paulo-SP à 48,3% em Fortaleza-CE.

Recente revisão de artigos publicados nos últimos 40 anos reforça que as informações sobre anemia em gestantes apresentam grande variabilidade nas diversas localidades, com prevalências que variam de 8,6% em São Paulo-SP (2008) a 57,1% em Ribeira-SP (1975) (Côrtes et al., 2009). Além disso, constatou-se que grande parte dos estudos foi desenvolvida no estado de São Paulo, com resultados que classificam a anemia como problema de nível epidemiológico moderado a severo (>20%), sugerindo que essa prevalência seria ainda mais preocupante nos estados menos desenvolvidos e com menor acesso aos serviços de saúde (Côrtes et al., 2009).

Dados posteriores a junho de 2005 indicam prevalências maiores de anemia nas regiões nordeste (28,7%), norte (24,9%) e centro-oeste (27,8%) em relação às regiões sudeste (14,8%) e sul (5,7%), sendo mais prevalente no segundo e terceiro trimestre de gravidez, entre gestantes que viviam sem companheiro, que iniciaram a gravidez com baixo peso e que tiveram duas ou mais gestações anteriores (Fujimori et al., 2011).

Sobressaem-se, portanto, diferenças regionais importantes, com prevalências superiores nas regiões nordeste, norte e centro-oeste, e prevalências inferiores no sudeste e sul (Szarfarc, 1985; Szarfarc et al., 1995; Côrtes et al., 2009; Fujimori et al., 2009, Fujimori et al., 2011). Tais discrepâncias podem ser analisadas sob a ótica da teoria da Determinação Social do Processo Saúde-Doença, visto que as cinco regiões brasileiras são muito diferentes em termos sociais, econômicos e demográficos (Fundação IBGE, 2009) de forma que apresentam diferentes formas de adoecer e morrer, e consequentemente diferentes prevalências de anemia (Laurell, 1983).

A anemia pode ser considerada como a manifestação última de uma carência prévia imposta pelo processo de reprodução social que determina diferentes riscos e potencialidades ao adoecimento. No caso particular da anemia em gestantes, a ocorrência dessa carência atrela-se às condições sociais e econômicas de classe, seja por uma alimentação qualitativa-quantitativamente deficiente, seja pela precariedade do saneamento ambiental (Martins et al., 1987). Assim, embora as pessoas de todos os grupos sociais e de todas as regiões do mundo sejam afetadas pela anemia, os problemas são mais generalizados e graves nas regiões e populações com as piores condições sociais e econômicas (WHO, 2006).

Para Vitolo et al. (2006), mudanças estruturais precisam ser implantadas, principalmente no que tange à educação, para se modificar o quadro atual da anemia ferropriva, considerando o risco 2,4 vezes maior de gestantes com escolaridade inferior a oito anos de estudo desenvolverem anemia.

Ademais, baixo nível de Hb também tem sido associado à mulheres que vivem sem companheiro, multiparidade, cuidado pré-natal inadequado, baixo Índice de Massa Corporal (IMC) pré-gestacional, tabagismo, doenças sexualmente transmissíveis, área de residência, nível de escolaridade, tipo de emprego e renda (Guerra et al., 1990; Sánchez et al., 2001; Chang et al., 2003; Coimbra et al., 2003; Almeida e Barros, 2005; Ferreira et al., 2008; Sato et al., 2008; Ngnie-Teta et al., 2009; Ma et al., 2009; Balarajan et al., 2011).

1.2.10. Medidas de prevenção e controle da anemia na gestação

Em 1990, em resposta à importância epidemiológica e aos efeitos deletérios da anemia na população, mais de 170 chefes de Estado, entre eles do Brasil, se comprometeram em reduzir em 1/3 a anemia em mulheres no período reprodutivo e em pré-escolares até o ano 2000, compromisso que foi prorrogado para 2003 (Batista Filho e Rissin, 1993). Da mesma forma, na ocasião da Conferência Internacional de Nutrição, em 1992, adotou-se o compromisso de reduzir as altas prevalências de anemia nesses grupos mais vulneráveis. Assim, a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) assumiu como prioritário o combate dessa deficiência nutricional em todo o continente americano (Freire, 1998). No Brasil, esses compromissos foram importantes, pois impulsionaram os estudos de diagnóstico e intervenção para controlar a deficiência de ferro e erradicar a sua forma mais grave, a anemia (Szarfarc, 2010).

As principais estratégias recomendadas internacionalmente pela OMS são a fortificação de alimentos, a suplementação medicamentosa, a promoção e educação à saúde e a vigilância nutricional (Freire, 1998; WHO, 2001).

No Brasil, a primeira diretriz da Política Nacional de Alimentação e Nutrição de “Organização da Atenção Nutricional” norteia as ações de prevenção e controle de carências nutricionais específicas (Brasil, 2011). Assim, a Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição, do Ministério da Saúde, de acordo com as recomendações da OMS (WHO, 2001), atua em três estratégias para a prevenção da anemia no Brasil (CGAN, 2012): Educação Nutricional; Programa Nacional de Suplementação de Ferro (Brasil, 2005b); Fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico (Brasil, 2002).

1.2.10.1. Suplementação medicamentosa com ferro no Brasil

No Brasil, a suplementação de ferro tem sido recomendada às gestantes desde a década de 1980. Naquela época, a distribuição de ferro suplementar foi implantada para a totalidade das gestantes atendidas no Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), conjuntamente ao diagnóstico da anemia por meio da dosagem da

concentração de Hb, que deveria ser realizada por ocasião da inscrição da mulher no Programa (Brasil, 1982).

O suplemento de ferro foi incluído nesse Programa em 1982 e reiterado em maio de 2005 (Brasil, 2005a). Atualmente, o Programa Nacional de Suplementação de Ferro consiste na suplementação universal do mineral a crianças de 6 a 18 meses (com possível extensão até os 24 meses) e a mulheres a partir da 20ª semana de gestação até o 3º mês pós-parto (Brasil, 2005b).

Suplementos medicamentosos são altamente densos em vitaminas e/ou minerais, a fim de fornecer grandes quantidades de nutrientes em poucas doses. A sua formulação pode ser adaptada às necessidades de um grupo populacional específico e é projetada para fornecer a quantidade recomendada de micronutrientes e evitar interações entre micronutrientes e inibidores da absorção. Entretanto, essa estratégia exige uma decisão voluntária para o consumo, e estudos mostram que a adesão à suplementação de ferro é baixa devido aos efeitos colaterais (Dary, 2007).

Diversos estudos mostram que a suplementação com sulfato ferroso diminui a prevalência da anemia durante a gravidez e aumenta a reserva de ferro materna e do recém-nascido (Charoenlarp et al., 1988; Milman et al., 1994; Stoltzfus, 2011; Imdad et. al, 2012). A efetividade dos programas de suplementação, no entanto, tem sido prejudicada por uma série de fatores políticos, administrativos, de planejamento, de organização, de gestão e de disponibilidade de recursos financeiros, materiais e humanos (U. S. Preventive Services Task Force, 1993a, 1993b; Galloway e McGuire, 1994, Cardoso e Penteado, 1994; Pappagallo e Bull, 1996; Stoltzfus, 2011).

O pobre quadro sintomático da anemia faz com que as gestantes sintam-se pouco motivadas para tratar um problema do qual não têm queixa, aliado aos efeitos colaterais provocados pelo uso oral de ferro, que produzem sintomas gastrintestinais como náuseas, cólicas abdominais, obstipação e/ou diarreia, mais notáveis que o da própria anemia, que no caso da gestante é agravado pelo mal estar próprio da gravidez (Galloway e McGuire, 1994; Hallberg et al., 1996; Ekström et al., 1996; Arruda, 1997).

Ensaio randomizado, duplo cego, controlado por placebo, com duração de oito semanas, realizado com 727 mulheres de 20 a 49 anos, alocadas aleatoriamente, mostrou que o uso do sulfato ferroso associou-se a efeitos colaterais gastrointestinais, sendo a diarreia, a queixa mais comum, principalmente, nos esquemas diários (Machado et al., 2011). Outro estudo, que analisou a adesão e os efeitos colaterais de três esquemas de suplementação com sulfato ferroso em gestantes anêmicas, mostrou que a adesão declinou e os efeitos colaterais aumentaram com o aumento da dose prescrita. Além disso, diarreia e dor epigástrica foram significativamente associadas à dose administrada (Souza et al., 2009).

Ademais, programas destinados a grupos específicos não consideram que a deficiência de ferro e suas consequências se iniciam antes da criança nascer e se acumulam pela vida, resultando em adultos com capacidade de trabalho reduzida, formação educacional insuficiente e possibilidades limitadas de inserção no mercado de trabalho e na sociedade. Tal assertiva reforça que as propostas de intervenção profilática devem envolver toda a população e ser mantidas enquanto mudanças na prática alimentar não justifiquem sua suspensão.

1.2.10.2. Fortificação de alimentos com ferro

A fortificação de alimentos com ferro é uma medida amplamente utilizada no mundo, pois se trata de opção interessante que atinge toda a população, com baixo custo, alta efetividade e flexibilidade, rápida aplicação e socialmente aceita, por não demandar mudanças na rotina alimentar dos indivíduos (WHO, 2001; Darnton-Hill e Nalubola, 2002; Baltussen et al., 2004).

A Portaria n^o 31, de 13 de janeiro de 1998 define o alimento fortificado ou enriquecido ou simplesmente adicionado de nutrientes como aquele:

ao qual for adicionado um ou mais nutrientes essenciais contidos naturalmente ou não no alimento, com o objetivo de reforçar o seu valor nutritivo e ou prevenir ou corrigir deficiência(s) demonstrada(s) em um ou mais nutrientes, na alimentação da população ou em grupos específicos da mesma (Brasil, 1998, p. 1).

A OMS reconhece pelo menos quatro categorias de fortificação de alimentos (Lynch, 2005; Dary, 2007):

1. Fortificação em massa: consiste na adição de micronutrientes aos alimentos geralmente consumidos pela população em geral;
2. Fortificação com alvo específico: incide sobre subgrupos específicos em situação de maior risco, como crianças e gestantes;
3. Fortificação orientada pelo mercado: ocasião em que um fabricante de alimentos toma a iniciativa de fortificar os produtos, a fim de aumentar as vendas e lucros;
4. Fortificação doméstica: suplementos alimentares (normalmente em pó) que é misturado com o alimento durante as refeições.

No Brasil, a estratégia de fortificação de farinhas em massa foi implantada a fim de complementar a suplementação medicamentosa e a educação nutricional que também visam à melhoria do estado de ferro da população (WHO, 2006). Como a prevalência de anemia no país é elevada e atinge todos os segmentos sociais, o governo brasileiro, demonstrando sintonia com as recomendações internacionais e vontade política em minimizar a anemia dentre os problemas de saúde pública, instituiu a fortificação compulsória das farinhas de trigo e milho com ferro (Brasil, 2002), aliada ao Programa Nacional de Suplementação de Ferro (Brasil, 2005a).

Inicialmente, a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro no Brasil foi proposta em decorrência da necessidade de reduzir a prevalência de anemia. Entretanto, além do ferro, as farinhas são fortificadas com ácido fólico, pois na ocasião de publicação da consulta pública nº 63 com proposta inicial de normatizar a estratégia de fortificação das farinhas com ferro, a Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD) sugeriu que o ácido fólico também fosse incluído na fortificação das farinhas de trigo e milho, pois tem sido uma estratégia efetiva de redução dos defeitos do tubo neural em outros países (Anvisa, 2002).

Assim, em dezembro de 2002, foi publicada a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 344, que determinou a adição obrigatória de 4,2mg de ferro e de 150µg de ácido fólico em 100g de farinhas de trigo e milho. A partir

dessa norma, as farinhas comercializadas no território nacional pré-embaladas na ausência do cliente e prontas para oferta ao consumidor e as destinadas ao uso industrial, incluindo as de panificação e as farinhas adicionadas nas pré-misturas passaram a ser obrigatoriamente fortificadas. As indústrias tiveram o prazo máximo de 18 meses para se adequarem, de forma que as farinhas passaram a ser obrigatoriamente fortificadas a partir de julho de 2004 (Brasil, 2002).

Embora intervenções dessa natureza surtam resultados mais a longo prazo, a experiência mostra que os efeitos positivos são tão mais rápidos e maiores, quanto maior a necessidade fisiológica (WHO, 2001). Assim, a fortificação das farinhas, aliada ao programa de suplementação de ferro para gestantes e lactantes, trouxe uma nova perspectiva de controle da anemia nesse grupo populacional. Para tanto, é necessário que os alimentos fortificados sejam consumidos em quantidades suficientes por grande parte da população, principalmente pelos mais vulneráveis. Assim, o alimento deve ser acessível e fortificado por compostos de ferro de alta biodisponibilidade que não afetem as propriedades sensoriais dos alimentos (WHO, 2006, Shamah e Villalpando, 2006), e que haja legislação que garanta qualidade e medidas de controle (Darnton-Hill et al., 1999).

Em 2002, constatou-se que 31 países da América Latina e Caribe contavam com legislação necessária para a fortificação obrigatória das farinhas de trigo com micronutrientes, incluindo ferro (David, 2004).

No Brasil, embora a medida tenha sido efetivamente implementada a partir de julho de 2004, não existe um programa, com fundamentos regulatórios, procedimentos de monitoramento e avaliação da efetividade que evidenciem se os objetivos da fortificação têm ou não sido alcançados. Entretanto, é imprescindível avaliar seu efeito sobre a evolução do problema da anemia para o aprimoramento ou reformulação da legislação e proposição de novas ações (WHO, 2006).

Em março de 2009, o Ministério da Saúde estabeleceu a Comissão Interinstitucional para Implementação, Acompanhamento e Monitoramento das Ações de Fortificação de Farinhas de Trigo, de Milho e de seus subprodutos por meio da Portaria nº 1.793 de 11 de agosto de 2009. Essa comissão tem

como objetivo monitorar a efetividade da fortificação das farinhas como estratégias na redução de anemia e de promover a integração e a coordenação dos setores envolvidos na fortificação e propor medidas destinadas a implementar as ações (Brasil, 2009b).

Tendo em vista que a fortificação de alimentos é uma estratégia importante para reduzir a anemia por deficiência de ferro, o desafio é garantir que essas estratégias sejam permanentes e sustentáveis, pois apesar das experiências otimistas relatadas na América do Norte e Europa Ocidental, a deficiência de ferro continua como problema de saúde pública em grupos populacionais específicos desses países, tais como mulheres em idade reprodutiva e gestantes, que não preenchem a elevada necessidade do mineral apenas com o consumo de ferro alimentar (Darnton-Hill et al., 1999; Darnton-Hill e Nalubola, 2002, Ramakrishnan e Yip, 2002, Dary, 2007).

Poucos estudos de base populacional têm sido conduzidos para avaliar o efeito da fortificação de farinhas com ferro, e a maioria é realizada em crianças.

Na Venezuela, a fortificação das farinhas de trigo e milho foi implementada em 1993, e estudo realizado com pequeno grupo de crianças evidenciou redução de 37% para 15% na prevalência de deficiência de ferro e de 19% para 10% na prevalência de anemia (Layrisse et al., 1996). No México, a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro contribuiu para reduzir a prevalência de anemia de 27,5% para 7,7% em pré-escolares e de 18,5% para 7,6% em escolares (Jyväkorpi et al., 2006). O Chile controlou a anemia por deficiência de ferro em pré-escolares, escolares e homens adultos com programas nacionais de fortificação de alimentos, pois naquele país a farinha de trigo é fortificada com ferro desde a década de 1950. Essa estratégia, complementada com a fortificação do leite reduziu a prevalência de anemia de 29% para 9% em crianças menores de dois anos, porém durante a gravidez, a prevalência ainda atinge 20% no segundo e terceiro trimestres (Olivares et al., 2000).

A fortificação universal de farinha de trigo com vitaminas e mineirais, incluindo o ferro, foi implementada no Azerbaijão, Cazaquistão, Quirguistão, Mongólia, Tadjiquistão e Uzbequistão, entre 2002 e 2007. Estudo que avaliou a

eficácia desses programas de fortificação de alimentos na melhoria do estado de micronutrientes de famílias selecionadas em uma população sentinela em cada país constatou aumento significativo nos níveis médios de Hb, com diminuições correspondentes na prevalência de anemia (Tazhibayev et al., 2008).

Estudo que avaliou a efetividade a médio-prazo de um programa de fortificação de farinhas com ferro, implantado em duas províncias do Irã mostrou aumento nos níveis de ferritina, mas não nos níveis de Hb em mulheres em idade reprodutiva (Sadighi et al., 2008). Estudo posterior revelou que as prevalências de anemia por deficiência de ferro antes e após a intervenção não diferiram significativamente em ambas as províncias. Esses resultados indicam que em áreas onde a anemia não é decorrente da deficiência de ferro, um programa de fortificação de alimentos com ferro pode diminuir a prevalência da deficiência do mineral, mas não diminuir a prevalência de anemia (Sadighi et al., 2009).

Embora a fortificação de alimentos seja positivamente avaliada em vários países, essa assertiva não é clara para a fortificação de alimentos com ferro (Darnton-Hill e Nalubola, 2002). Além disso, os reais efeitos dessa política ainda não são claros, pois declínios na prevalência de anemia podem resultar de mudanças estruturais nas condições de vida e, portanto, na oferta de alimentos, nos padrões alimentares e na melhoria do acesso a serviços de saúde.

Estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA) com o objetivo de quantificar o potencial efeito da fortificação de alimentos com ferro, que utilizou modelos para construir uma simulação com capacidade de separar os efeitos da fortificação de outras variáveis, tais como fornecimento de alimentos e hábitos alimentares, constatou que sem a fortificação, a anemia por deficiência de ferro aumentaria de 2 a 5% entre pré-escolares, meninas adolescentes e mulheres em idade reprodutiva. No entanto, não teria efeito em homens, mulheres e crianças nas demais faixas etárias (Tao et al., 2011).

No Brasil, estudos de avaliação da fortificação das farinhas com ferro têm sido realizados principalmente em crianças.

Em Pelotas-RS, Assunção et al. (2007) avaliaram o impacto da fortificação sobre nível de Hb em crianças menores de seis anos, por meio de uma série temporal com três avaliações a cada 12 meses: grupo pré-fortificação (n=453), grupo após um ano da implantação do programa (n=923) e grupo após dois anos (n=863). Apesar da elevada prevalência de anemia (30,2% a 41,5%), os resultados não evidenciaram nenhum efeito da fortificação, o que foi justificado parcialmente pelo consumo insuficiente de farinhas e/ou pela baixa biodisponibilidade do ferro adicionado.

Entretanto, o estudo de Costa et al. (2009), que estimou a prevalência de anemia em crianças, de 24 a 60 meses de idade de Centros de Educação Infantil do município de São Paulo-SP, mostrou que a prevalência de anemia foi significativamente menor que a constatada em estudos desenvolvidos entre crianças de mesma faixa etária antes da implementação da fortificação das farinhas com ferro, o que permitiu sugerir que o ferro suplementar, veiculado pelos alimentos fortificados, exerceu papel positivo.

Queiroz et al. (2008) quantificaram o ferro total e biodisponível veiculado pelo Programa Nacional de Alimentação Escolar no município de São Bernardo do Campo-SP. Verificou-se que a fortificação das farinhas aumentou em 22,0% o ferro biodisponível na merenda escolar, que passou de 0,27mg para 0,35mg por dia. A prevalência de anemia foi de 5,7%, valor significativamente inferior ao descrito para populações similares em estudos anteriores à implantação da fortificação. Os resultados ressaltaram a importância da fortificação das farinhas com o mineral no atendimento das necessidades marciais de escolares.

Vale ressaltar que Costa et al. (2009) e Queiroz et al. (2008) estudaram crianças de um local onde há elevada ingestão de pão, bolachas, massas e outros alimentos que utilizam farinhas de trigo e milho na sua composição, sendo estes o componente principal das refeições.

Um estudo realizado com crianças e adolescentes de escolas públicas de Londrina-PR mostrou que, após 6 meses de ingestão de produtos derivados de farinha de milho fortificada, as prevalências de deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro reduziram significativamente de 18,0% e 14,9% para 5,6% e 2,0%, respectivamente (Miglioranza et al., 2009).

Em gestantes, estudo desenvolvido em serviço de pré-natal de um hospital universitário de Brasília-DF encontrou redução significativa na frequência de anemia, de 28,9% antes da fortificação para 7,9% um ano após a implementação da medida. Para as autoras, embora variáveis não investigadas possam ter contribuído para tal resultado, a fortificação compulsória foi fundamental, dada a constatação de aumento significativo no consumo de ferro com a fortificação (Côrtes, 2006; Vasconcelos et al., 2008).

Outra investigação com gestantes mostrou que as prevalências de anemia eram elevadas tanto antes (25,5%), quanto após (20,2%) a fortificação das farinhas, porém houve diminuição significativa após a implementação da medida. Ademais, após a fortificação, as gestantes apresentaram razão de chance 16% menor de serem anêmicas (Fujimori et al., 2011).

1.2.11. O papel da enfermagem na prevenção e controle da anemia na gestação

O estado nutricional materno é um fator de risco modificável com importância em saúde pública que deve ser integrado às estratégias na prevenção de desfechos adversos no nascimento, particularmente em países em desenvolvimento (Abud-Saad e Fraser, 2010).

Os profissionais de saúde, entre eles o enfermeiro, devem centrar esforços para buscar alternativas de intervenção que possam efetivamente contribuir para a redução dos problemas carenciais, o que pode ser obtido por meio de estímulo à aderência na suplementação medicamentosa de ferro e de orientações que trabalhem práticas alimentares saudáveis.

A educação nutricional integra a prática da enfermagem tanto no campo da obstetrícia quanto da saúde coletiva. No que se refere ao aporte de ferro, deve visar, principalmente, o aumento da ingestão do mineral. Assim, entre as ações para a prevenção da anemia durante a gestação, destacam-se as orientações relacionadas ao aumento do consumo de alimentos fontes naturais de ferro e formas de potencializar seu aproveitamento, com aumento de alimentos que favorecem a absorção do mineral e diminuição daqueles que inibem sua absorção. Além disso, compete aos profissionais de saúde esclarecer sobre os malefícios da anemia e a importância e necessidade da

suplementação medicamentosa de ferro durante a gestação (Engstrom e Sitter, 1994; Barros e Costa, 1999a).

Destaca-se também a necessidade de buscar melhorias na atenção à saúde da mulher como um todo, com vistas a aumentar a reserva de ferro da mulher não grávida e da gestante, em particular.

Apesar de estar contemplado nas recomendações do Ministério da Saúde (Brasil, 2005c), o cuidado pré-concepcional não é culturalmente realizado no Brasil. Apenas metade dos nascimentos ocorridos no Brasil é desejada (Brasil, 2009a). Em Marília-SP, a prevalência de gravidez planejada é de 33% e está associada positivamente à idade, idade do parceiro, coabitação com parceiro, ter engravidado anteriormente e ter vivenciado um abortamento anterior (Borges et al., 2011). Compete aos profissionais da saúde desenvolver atividades educativas, dentre elas a orientação nutricional visando à promoção do estado nutricional materno e do recém-nascido e das condições para o parto (Brasil, 2005b).

Como membro atuante na equipe de assistência pré-natal (Narchi, 2010), o enfermeiro deve contribuir efetivamente para a prevenção e o tratamento da anemia na gestação, pois a consulta de enfermagem é um instrumento importante para a prevenção, identificação e controle da anemia.

Dessa forma, a enfermagem pode contribuir para a diminuição da mortalidade perinatal e de desfechos gestacionais negativos associados à anemia na gestação (Barros e Costa, 1999b).

1.3. Objeto e perguntas do estudo

Tendo em vista essas considerações, o presente estudo tomou como objeto, o nível de Hb de gestantes brasileiras atendidas em serviços públicos de saúde em dois grupos: Antes e Após a fortificação compulsória das farinhas de trigo e milho com ferro.

O estudo visa responder as seguintes questões:

a) Será que a fortificação das farinhas com ferro e as variáveis sociais, nutricionais e obstétricas influenciam os níveis de Hb, considerando que a necessidade de ferro difere durante o processo gestacional?

b) Como se comportam os níveis de Hb das gestantes de acordo com o mês de gestação, ajustados pelo grupo de fortificação e pelas variáveis sociais, nutricionais e obstétricas?

c) Como é a evolução dos níveis de Hb de gestantes brasileiras antes e após a fortificação em comparação aos padrões nacionais e internacionais de avaliação do nível de Hb segundo idade gestacional?

2. HIPÓTESES, OBJETIVOS E FINALIDADE

2.1. Hipóteses

a) O nível de Hb de gestantes brasileiras é influenciado positivamente pela fortificação de farinhas com ferro e associa-se às variáveis sociais, nutricionais e obstétricas, diferindo segundo a região geográfica e o trimestre de gestação;

b) O nível de Hb começa a decair de forma significativa a partir do primeiro trimestre de gestação, sendo influenciado pela fortificação de farinhas com ferro e variáveis sociais, nutricionais e obstétricas;

c) O nível de Hb, segundo idade gestacional, segue os padrões nacionais e internacionais de avaliação do nível de Hb.

2.2. Objetivos

2.2.1. Geral

Avaliar o nível de Hb de gestantes brasileiras atendidas em serviços públicos de pré-natal, antes e após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e investigar as variáveis associadas.

2.2.2. Específicos

a) Avaliar a influência da fortificação de farinhas e de variáveis sociais, nutricionais e obstétricas no nível de Hb, para o total das gestantes e segundo a região geográfica e o trimestre de gestação;

b) Avaliar o comportamento do nível de Hb ao longo dos meses de gestação, ajustado pelo grupo de fortificação e por variáveis sociais, nutricionais e obstétricas;

c) Comparar as curvas de Hb com os padrões nacionais e internacionais de acordo com a idade gestacional.

2.3. Finalidade

Pretende-se que os resultados contribuam para a avaliação da política de fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e resultem na construção de uma curva de Hb de referência para gestantes brasileiras, de forma que auxilie na avaliação da anemia segundo idade gestacional visando seu controle efetivo.

3. MÉTODO

3.1. Delineamento metodológico

Este estudo integra o projeto matricial denominado “Impacto da fortificação das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico na concentração de hemoglobina de gestantes atendidas em serviços de saúde da rede pública”, financiado pelo CNPq (Processo nº 402295/2005-6), que foi delineado para avaliar a intervenção por meio da comparação de duas amostras transversais independentes: grupo formado por gestantes com parto realizado antes de junho de 2004 (Antes-fortificação), e grupo formado por gestantes com data da última menstruação (DUM), posterior a junho de 2005 (Após-fortificação).

Assim, o presente estudo tem delineamento transversal e trata-se da avaliação do nível de Hb em gestantes nos grupos Antes-fortificação e Após-fortificação.

3.2. Locais de estudo

O estudo foi desenvolvido em serviços públicos de pré-natal localizados em 13 municípios dispostos nas cinco regiões geográficas do Brasil. A escolha dos locais do estudo foi condicionada à existência de pesquisadores vinculados a universidades ou institutos de pesquisa, com nítida experiência no desenvolvimento de pesquisas na área da saúde, com disponibilidade e interesse para coordenar o desenvolvimento do trabalho no local.

Em cada localidade, um ou mais serviços da rede pública de saúde foram selecionados para a coleta dos dados, de forma a contemplar a amostra prevista de gestantes. Como os serviços apresentavam demandas diferenciadas, a coleta de dados envolveu gestantes que frequentaram o pré-natal no período de 2002 a 2008, até se atingir a amostra mínima requerida.

Os locais de estudo são apresentados no Quadro 3.

Quadro 3: Locais de estudo, Brasil, 2006-2008.

Região	Município, Estado	Serviços públicos estudados
Nordeste	Teresina, PI	2 maternidades-escolas públicas (Maternidade Municipal Buenos Aires e Maternidade Estadual Dona Evangelina Ross)
	Recife, PE	Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira
	Salvador, BA	Maternidade-Escola Clímério de Oliveira
Norte	Rio Branco, AC	6 Centros de Saúde
	Belém, PA	4 Unidades Básicas de Saúde e 1 Unidade de Saúde da Família
	Manaus, AM	Centro de Referência Dr Antônio Comte Telles
Centro-Oeste	Cuiabá, MT	18 Unidades de Saúde da Família
Sudeste	São Paulo, SP	Amparo Maternal, 13 Unidades Básicas de Saúde da supervisão técnica do Butantã e o Centro de Saúde Escola Samuel Pessoa
	São Bernardo do Campo, SP	1 Unidades Básicas de Saúde
	Viçosa, MG	Centro de Saúde da Mulher e da Criança
	Rio de Janeiro, RJ	Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro
Sul	Maringá, PR	22 Unidades Básicas de Saúde do município
	Curitiba, PR	Unidades Básicas de Saúde Mãe Curitibana

Fonte: Projeto “Impacto da fortificação das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico na concentração de hemoglobina de gestantes atendidas em serviços de saúde da rede pública”

3.3. População de estudo e amostra

A amostra foi do tipo “consecutiva”, ou seja, foram estudadas todas as gestantes que frequentaram o pré-natal nos anos estudados, que atendiam os critérios de inclusão.

Para estimar a média de Hb nos grupos Antes e Após a fortificação das farinhas o tamanho amostral mínimo de cada grupo de gestantes para cada localidade foi calculado com base na fórmula (Bussab e Morettin, 2010):

$$n = \frac{\sigma^2 \cdot z_{\alpha/2}^2}{\varepsilon^2}$$

Onde:

n= tamanho amostral;

σ = variância da população;

$z_{\alpha/2}$ = coeficiente de confiança, cujo valor adotado foi de 1,96 para um alfa de 0,05;

ε = erro amostral.

Adotou-se um valor de $\alpha=5\%$, de forma que $z_{\alpha/2}=1,96$, com erro amostral de 0,1. A variância da população foi estimada a partir de estudo piloto em um centro de saúde do município de São Paulo-SP, que mostrou desvio-padrão do nível de Hb de cerca de 1,1 ($\sigma^2=1,21$) (Sato, 2008).

Assim, obteve-se:

$$n = \frac{1,21 \cdot 1,96^2}{0,1^2} = 465$$

De forma que o tamanho mínimo amostral para cada grupo foi de 465 gestantes.

Para as medidas de construção de curvas segundo idade gestacional, utilizou-se o Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) como parâmetro de estimação amostral.

3.4. Critérios de inclusão

Foram incluídas na amostra, somente gestantes de baixo risco obstétrico (Brasil, 2005c), atendidas em serviços públicos de pré-natal, cujos prontuários continham os dados mínimos requeridos: dosagem de Hb, DUM, data da dosagem de Hb ou data da primeira consulta pré-natal.

3.5. Amostra final

A Figura 1 apresenta o total de prontuários analisados e a amostra final por regiões, após a aplicação dos critérios de inclusão. No total, a amostra final foi constituída por 12.119 gestantes: 6.062 no grupo Antes-fortificação e 6.057 no grupo Após-fortificação. A Figura 2 apresenta a amostra de mulheres não anêmicas, sendo constituída por 9.351 gestantes.

A análise descritiva das variáveis sociais, nutricionais e obstétricas segundo região geográfica de localização do serviço de saúde encontra-se publicada em investigação anterior (Sato, 2010).

Figura 1: Prontuários analisados e amostra final por região geográfica. Brasil, 2006-2008.

Figura 2: Amostra de gestantes não anêmicas por região geográfica. Brasil, 2006-2008.

3.6. Coleta dos dados

A coleta de dados ocorreu no período de 2006 a 2008. Os dados foram colhidos retrospectivamente de prontuários de gestantes que frequentaram os serviços de pré-natal e tiveram o parto realizado antes de junho de 2004 (Antes-fortificação) e de gestantes cuja DUM foi após junho de 2005 (Após-fortificação).

Contou-se com um coordenador local que auxiliou na seleção dos serviços de saúde, nos contatos para autorização e desenvolvimento da pesquisa, além de ser responsável pelo treinamento dos coletores, pela coleta e inserção dos dados no banco de dados.

Um estudo piloto foi desenvolvido em uma unidade de saúde do município de São Paulo-SP envolvendo cerca de 20 prontuários, ocasião em que os instrumentos de coleta foram testados e se colocou em prática a logística do trabalho de campo para garantir sua exequibilidade. Durante o período de coleta dos dados, a consistência dos formulários preenchidos foi revista pelos coordenadores locais antes da digitação dos mesmos, a fim de se detectar falhas de preenchimento que exigissem retorno aos prontuários.

Para facilitar a transcrição dos dados dos prontuários das gestantes que compõem os grupos Antes-fortificação e Após-fortificação, contou-se com um formulário único que continha os dados mínimos requeridos e um manual de instruções, identificando o objetivo de cada item e a codificação para preenchimento e posterior digitação dos dados. Um ou dois pesquisadores foram capacitados por local para a coleta e transcrição dos dados.

3.7. Variáveis do estudo

3.7.1. Variável dependente

A variável dependente foi o nível de Hb. A concentração de Hb sanguínea foi obtida a partir da anotação dos resultados dos exames laboratoriais solicitados na primeira de consulta pré-natal.

Para coleta desse dado, considerou-se imprescindível a data da dosagem de Hb, que permitiu calcular a idade gestacional por ocasião da

medida do indicador bioquímico. Na falta desse dado, considerou-se a data da primeira consulta de pré-natal.

Os dados de Hb referiram-se ao exame solicitado na primeira consulta pré-natal, inclusive para as gestantes que iniciaram o pré-natal no segundo ou terceiro trimestre. Considerou-se que as gestantes não haviam recebido orientação para uso da suplementação, recomendada a partir da 20ª semana de gestação, por não estarem em acompanhamento pré-natal até aquele momento.

3.7.2. Variáveis independentes

Foram consideradas como variáveis independentes o grupo (Antes e Após-fortificação), a região geográfica de localização dos serviços de saúde estudados, as características sociais e demográficas (idade, situação conjugal e escolaridade), os antecedentes obstétricos (número de gestações anteriores e história de aborto) e as características do pré-natal (idade gestacional na primeira consulta pré-natal e estado nutricional na primeira consulta pré-natal).

As variáveis constantes nos prontuários coletadas foram:

- **grupo:** Antes-fortificação (gestantes com parto realizado antes de junho de 2004) e Após-fortificação (gestantes com DUM, posterior a junho de 2005);
- **região geográfica:** nordeste, norte, centro-oeste, sudeste e sul;
- **data de nascimento:** para o cálculo da idade, utilizada como variável quantitativa contínua e categorizada em <20 (adolescentes) e ≥ 20 (adultas);
- **situação conjugal:** com companheiro (casada, amasiada) e sem companheiro (solteira, separada, viúva);
- **escolaridade:** ≤ 8 anos de estudo (até ensino fundamental ou primeiro grau) ou > 8 anos de estudo (a partir do ensino médio ou segundo grau ao ensino superior e pós-graduação);
- **número de gestações anteriores:** utilizada como variável quantitativa contínua e categorizada em <2 e ≥ 2 (Brasil, 2005c);

- **história de aborto:** não e sim (Brasil, 2005c);

- **data da primeira consulta pré-natal:** para o cálculo da idade gestacional na primeira consulta pré-natal, utilizada como variável quantitativa contínua (em semanas) e categorizada em mês (<3 = menos que 3 meses, 3 = 3|-4 meses, 4 = 4|-5 meses, 5 = 5|-6 meses, 6 = 6|-7 meses, 7 = meses 7|-8, ≥8 = 8 meses e mais) e em trimestre de gestação (I = 1-13 semanas, II = 14-27 semanas, III = 28 semanas e mais), conforme proposto pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2000);

- **estado nutricional na primeira consulta pré-natal:** utilizada como variável quantitativa contínua (valores de IMC) e categorizada em baixo peso, peso adequado, sobrepeso/obesidade, caracterizado a partir do IMC, segundo idade gestacional por meio dos critérios propostos pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2005c).

3.8. Processamento e análise dos dados

3.8.1. Preparação dos dados

Cada localidade utilizou uma “máscara” previamente padronizada pela coordenação geral do projeto para transcrição e uniformização da inserção dos dados no banco. Os dados foram inseridos após revisão e pré-codificação, sob supervisão das coordenações locais. Para minimizar erros de digitação, os campos de entrada dos dados foram validados por meio da construção de amplitudes específicas para os dígitos.

Todos os bancos de dados locais foram centralizados pela coordenação geral do projeto que avaliou possíveis inconsistências não identificadas pelos coordenadores locais. Utilizou-se os softwares Excel®, Epi Info 6.04®, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 16® e R 2.14 para a realização das análises estatísticas.

3.8.2. Análise dos dados

A análise de dados foi constituída por três etapas:

- a) análise descritiva, univariada e múltipla dos níveis de Hb segundo variáveis sociais, nutricionais e obstétricas, para o total da amostra e estratificada por região geográfica e por trimestre de gestação;
- b) curvas de Hb de acordo com o mês de gestação;
- c) comparação das curvas de Hb com as referências.

O nível de significância de todos os testes foi de 5%, ou seja, a hipótese nula foi rejeitada quando o p-valor foi menor que 5% (Erro do tipo I).

3.8.2.1. Análise descritiva, univariada e múltipla dos níveis de Hb segundo variáveis sociais, nutricionais e obstétricas

As análises foram realizadas para o total da amostra ($n=12.119$) e estratificadas pela região geográfica de localização dos serviços de saúde e pelo trimestre de gestação (n 1º trimestre= 5.096 , n 2º trimestre= 5.358 , n 3º trimestre= 1.665).

A distribuição normal dos dados de Hb foi verificada por meio da construção de histograma, gráfico Quantil-Quantil Plot (QQPlot) e comparação da média e da mediana. Utilizou-se o software R 2.14.

As variáveis quantitativas foram descritas por meio de médias e desvio-padrão e as variáveis qualitativas em frequências absolutas e relativas.

Inicialmente, verificou-se a distribuição normal e foram construídos diagramas de dispersão para a verificação da linearidade entre o nível de Hb e todas as variáveis independentes.

Investigou-se a associação univariada entre o nível de Hb e variáveis sociais, nutricionais e obstétricas por meio do teste t de Student, análise de variância e coeficiente de correlação de Pearson. Em seguida, realizou-se a análise de regressão linear simples (Kleinbaum et al., 1997).

As variáveis que apresentaram $p < 0,20$ na análise univariada foram incluídas no processo de modelagem múltiplo. Foi construída uma matriz de correlação entre as variáveis independentes selecionadas para avaliar a

colinearidade e definir a ordem de entrada no modelo múltiplo, que obedeceu à ordem de significância estatística, ou seja, foram alocadas primeiramente aquelas com menor p-valor.

O processo de modelagem foi do tipo stepwise forward, em que parte-se do modelo mais simples para o mais complexo, ou seja, a partir de um modelo apenas com a variável independente mais significativa adicionam-se as seguintes, verificando a significância estatística de cada uma das variáveis e do incremento delas no nível de Hb.

No modelo múltiplo, foram mantidas apenas as variáveis com $p < 0,05$, exceto o grupo de fortificação que foi mantido, independente de seu p-valor, com o propósito de verificar a sua influência nos níveis de Hb.

Os pressupostos para a análise de regressão linear múltipla – distribuição normal dos resíduos, associação linear entre o desfecho e as exposições e homogeneidade de variâncias – foram confirmados na análise dos resíduos para a verificação do ajuste do modelo múltiplo (Kleinbaum et al., 1997).

3.8.2.2. Curva de Hb de acordo com o mês de gestação

Os níveis de Hb segundo idade gestacional foram descritos por meio de médias, desvio-padrão e percentis (2,5; 5; 10; 25; 50; 75; 90; 95 e 97,5). Foram calculados os Intervalos de Confiança de 95% (IC95%).

Curvas de Hb segundo a idade gestacional em meses foram construídas para o total das gestantes e de forma estratificada por grupo de fortificação. Utilizou-se o teste t de student para a comparação de médias de Hb antes e após a fortificação.

Para ajuste das curvas de Hb segundo mês de gestação e as variáveis independentes significativas no modelo linear múltiplo foram construídos modelos de regressão polinomial, sendo a variável dependente o nível de Hb. Realizou-se a modelagem por técnica de regressão, do modelo linear ao modelo de terceira ordem. A escolha do modelo foi baseada no nível descritivo ($p < 0,05$) e na análise de resíduos, para verificação da significância do modelo

e da suposição de homocedasticidade, respectivamente (Latorre e Cardoso, 2001).

3.8.2.3. Comparação das curvas de Hb com as referências

As curvas construídas para a comparação foram: a) curvas de Hb segundo grupo de fortificação; b) curvas de Hb segundo região geográfica; c) curvas de Hb de gestantes do município de São Paulo-SP; d) curvas de Hb de gestantes não anêmicas do grupo Após-fortificação.

As curvas foram comparadas com o ponto de corte da OMS (11g/dL), a curva do CDC (1989) e o modelo de evolução de Szarfarc et al., (1983). A curva do CDC (1989) foi construída a partir de estudos europeus com gestantes suplementadas com ferro e possibilita comparação com estudos internacionais. A curva de Szarfarc et al., (1983) foi construída com base em dados de gestantes brasileiras saudáveis, não anêmicas ($Hb \geq 11g/dL$) e não suplementadas com ferro.

Como a curva nacional foi construída com dados de um serviço de saúde do município de São Paulo-SP, investigou-se separadamente a comparação com os dados de São Paulo-SP deste estudo.

A curva deste estudo foi construída a partir dos dados das gestantes não anêmicas do grupo Após-fortificação. Comparou-se também o nível de Hb a -2 desvios-padrão da curva construída com os níveis críticos do CDC (percentil 5) e de Szarfarc et al. (1983) (percentil 7).

3.9. Considerações éticas

O projeto matricial “Impacto da fortificação das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico na concentração de hemoglobina de gestantes atendidas em serviços de saúde da rede pública” foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (Processo nº 521/2006), registrado no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (ANEXO 1).

A coleta dos dados foi feita somente após anuência formal das instituições envolvidas e concordância dos responsáveis pelos serviços, conforme determina a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

4. RESULTADOS

4.1. Avaliação do nível de Hb

4.1.1. Análise do total da amostra de gestantes

As gestantes tinham em média 24,59 anos de idade, 23,55 kg/m² de IMC, 17,19 semanas de gestação e 11,87g/dL de Hb. Na análise univariada, o nível de Hb apresentou correlação positiva com a idade e o IMC ($p<0,001$), e negativa com a idade gestacional ($p<0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1: Análise descritiva e univariada do nível de Hb, idade, IMC e idade gestacional para o total da amostra, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	Descritiva				Univariada	
	N	Média	Mediana	Desvio-padrão	r	p-valor
Idade (anos)						
Total da amostra	12003	24,59	24,00	6,04	0,08	<0,001
IMC (kg/m²)						
Total da amostra	7368	23,55	22,80	4,30	0,11	<0,001
Idade gestacional (semanas)						
Total da amostra	12119	17,19	15,55	8,41	-0,34	<0,001
Hb (g/dL)						
Total da amostra	12119	11,87	11,90	1,24		

r = coeficiente de correlação de Pearson

A análise descritiva e univariada do nível de Hb para o total da amostra, segundo variáveis qualitativas, encontram-se na Tabela 2. O nível de Hb associou-se com a região geográfica, estado nutricional e trimestre gestacional, com médias significativamente menores no grupo Antes-fortificação, em gestantes mais jovens (<20 anos de idade), sem companheiro, com maior escolaridade e duas ou mais gestações anteriores.

Tabela 2: Análise descritiva e univariada do nível de Hb segundo grupo de fortificação e variáveis sociodemográficas, nutricionais, antecedentes obstétricos e pré-natal para o total da amostra, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	n	%	Média Hb (dp)	p-valor
Grupo				<0,001*
Antes-fortificação	6062	50,02	11,78(1,26)	
Após-fortificação	6057	49,98	11,95(1,22)	
Região geográfica				<0,001**
Nordeste	3855	31,81	11,46(1,20)	
Norte	1589	13,11	11,58(1,16)	
Centro-oeste	953	7,86	11,70(1,17)	
Sudeste	4173	34,43	12,11(1,19)	
Sul	1549	12,78	12,65(1,09)	
Idade (anos)				<0,001*
<20	2732	22,76	11,76(1,24)	
≥ 20	9271	77,24	11,90(1,24)	
Escolaridade				0,002*
Ensino fundamental	3385	37,67	11,95(1,27)	
Ensino médio/superior	5602	62,33	11,87(1,24)	
Situação conjugal				0,011*
Com companheiro	5820	66,55	11,85(1,22)	
Sem companheiro	2925	33,45	11,78(1,25)	
Estado nutricional inicial				<0,001**
Baixo peso	2080	28,23	11,64(1,22)	
Peso Adequado	3553	48,22	11,97(1,20)	
Sobrepeso/Obesidade	1735	23,55	12,21(1,17)	
Trimestre gestacional				<0,001**
I	5096	42,05	12,35(1,17)	
II	5358	44,21	11,61(1,17)	
III	1665	13,74	11,25(1,16)	
Gestações anteriores				<0,001*
<2	5553	64,26	12,12(1,24)	
≥2	3088	35,74	11,85(1,22)	
História de aborto				0,282*
Não	6641	75,88	11,78(1,24)	
Sim	2111	24,12	11,75(1,21)	

* O valor de p refere-se ao test t de student

** O valor de p refere-se à ANOVA

Apresenta-se na Tabela 3 os resultados da análise múltipla para o total da amostra. A ordem de entrada das variáveis no modelo múltiplo foi: grupo, região geográfica, idade (anos), idade gestacional (semanas), IMC (kg/m²), número de gestações anteriores, escolaridade e situação conjugal. O modelo final explicou 21,0% da variância do nível de Hb das gestantes estudadas.

A fortificação não apresentou efeito sobre os níveis de Hb, independente das outras variáveis incluídas no modelo ($p=0,325$), porém foi mantida como variável de controle. As gestantes das regiões sul, sudeste e norte apresentavam nível de Hb mais elevado em relação às do nordeste, com diferenças de médias de 0,852g/dL, 0,355g/dL, 0,149g/dL, respectivamente. Cada ano a mais de idade e unidade a mais de IMC associaram-se a um aumento médio de 0,009g/dL e 0,024g/dL no nível de Hb, respectivamente. Gestantes sem companheiro tinham médias de Hb 0,121g/dL inferior àquelas que viviam com companheiro. Cada semana a mais de idade gestacional associou-se à diminuição de 0,047g/dL no nível de Hb. Gestantes com duas ou mais gestações anteriores tinham média de Hb 0,250g/dL inferior àquelas com menos que duas gestações anteriores (Tabela 3). A escolaridade não se manteve no modelo múltiplo.

Tabela 3: Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb e as variáveis estudadas para o total da amostra, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	β	Erro-padrão	p-valor
Grupo			
Antes-fortificação	Referência		
Após-fortificação	0,030	0,300	0,325
Região geográfica			
Nordeste	Referência		
Norte	0,149	0,064	0,020
Centro-oeste	0,102	0,074	0,169
Sudeste	0,355	0,051	<0,001
Sul	0,852	0,054	<0,001
Idade (anos)	0,009	0,003	0,002
Situação conjugal			
Com companheiro	Referência		
Sem companheiro	-0,121	0,032	<0,001
IMC na 1ª consulta (kg/m²)	0,024	0,004	<0,001
Idade gestacional (semanas)	-0,047	0,002	<0,001
Gestações anteriores			
<2	Referência		
≥2	-0,250	0,034	<0,001

R^2 ajustado= 0,210

Teste de significância do modelo: $F=134,511$, p -valor<0,001

4.1.2. Análise estratificada por região geográfica

Nesta etapa, avaliou-se a influência da fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro no nível de Hb das gestantes segundo a região geográfica de localização dos serviços de saúde estudados, com vistas a investigar diferenças regionais.

A análise descritiva das gestantes das cinco regiões geográficas segundo grupo de fortificação, encontra-se publicada em estudo anterior (Sato, 2010). A Tabela 4 apresenta a correlação entre as variáveis quantitativas contínuas e os níveis de Hb segundo região geográfica. Constatou-se que os níveis de Hb foram diferentes conforme a região geográfica. A idade e o IMC apresentaram correlação positiva no nordeste, norte e sudeste e a idade gestacional apresentou correlação negativa em todas as regiões ($p < 0,001$).

Tabela 4: Análise descritiva e univariada do nível de Hb, idade, IMC e idade gestacional de acordo com a região geográfica de serviços de saúde, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	Descritiva				Univariada	
	N	Média	Mediana	Desvio-padrão	r	p-valor
Hb (g/dL)						
Nordeste	3855	11,45	11,40	1,20		<0,001*
Norte	1589	11,58	11,60	1,16		
Centro-oeste	953	11,70	11,70	1,17		
Sudeste	4173	12,11	12,10	1,19		
Sul	1549	12,65	12,80	4,34		
Idade (anos)						
Nordeste	3769	24,88	24,00	5,89	0,10	<0,001
Norte	1576	22,99	22,00	5,62	0,08	<0,001
Centro-oeste	953	24,51	23,90	5,44	0,06	0,073
Sudeste	4157	24,82	24,00	6,30	0,06	<0,001
Sul	1548	24,97	24,00	6,21	0,04	0,111
IMC na primeira consulta(kg/m²)						
Nordeste	1318	23,53	22,66	4,64	0,16	<0,001
Norte	1306	22,99	22,48	3,80	0,13	<0,001
Centro-oeste	722	23,35	22,60	1,14	0,05	0,154
Sudeste	2595	23,60	22,77	4,33	0,09	<0,001
Sul	1427	24,06	23,38	4,34	0,02	0,539
Idade gestacional (semanas)						
Nordeste	3855	19,24	17,55	9,22	-0,32	<0,001
Norte	1589	19,64	18,86	7,40	-0,16	<0,001
Centro-oeste	953	13,01	11,70	6,50	-0,21	<0,001
Sudeste	4173	16,46	14,98	8,01	-0,36	<0,001
Sul	1549	14,10	12,00	7,00	-0,29	<0,001

r = coeficiente de correlação de Pearson

* O valor de p refere-se à ANOVA

4.1.2.1. Região Nordeste

A análise univariada das gestantes atendidas em serviços de saúde da região nordeste mostrou que o nível de Hb associou-se com grupo de fortificação, idade, estado nutricional inicial, semana e trimestre gestacional, e história de aborto (Tabelas 4 e 5).

Tabela 5: Nível de Hb segundo grupo de fortificação e variáveis sociais, nutricionais, obstétricas e de pré-natal de gestantes da região nordeste, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	n	%	Média Hb (dp)	p-valor
Grupo				<0,001
Antes-fortificação	2137	55,43	11,31(1,15)	
Após-fortificação	1718	44,57	11,64(1,23)	
Idade (anos)				<0,001
<20	732	19,42	11,22(1,14)	
≥20	3037	80,58	11,51(1,20)	
Escolaridade				0,442
Ensino fundamental	1059	32,77	11,44(1,20)	
Ensino médio/superior	2173	67,23	11,41(1,19)	
Situação conjugal				0,208
Com companheiro	2540	69,04	11,44(1,17)	
Sem companheiro	1139	30,96	11,49(1,24)	
Estado nutricional inicial				<0,001
Baixo peso	446	33,84	11,18(1,13)	
Peso Adequado	551	41,80	11,60(1,07)	
Sobrepeso/Obesidade	321	24,36	11,77(1,27)	
Trimestre gestacional				<0,001
I	1282	33,26	12,01(1,17)	
II	1762	45,70	11,27(1,12)	
III	811	21,04	10,99(1,08)	
Gestações anteriores				0,185
<2	1184	71,45	11,94(1,27)	
≥2	473	28,55	11,84(1,28)	
História de aborto				0,026
Não	2681	75,67	11,41(1,19)	
Sim	862	24,33	11,51(1,21)	

No modelo múltiplo, confirmou-se aumento estatisticamente significativo da Hb após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro, com incremento de 0,214g/dL ($p < 0,001$), ajustado por idade gestacional e IMC na 1ª consulta. Constatou-se aumento de 0,032g/dL a cada unidade a mais de IMC e diminuição no nível de Hb de 0,031g/dL a cada semana a mais de gestação (Tabela 6). Idade, número de gestações anteriores e história de aborto não se mantiveram no modelo múltiplo.

Tabela 6: Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb de gestantes da região nordeste, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	β	Erro-padrão	p-valor
Grupo			
Antes-fortificação	Referência		
Após-fortificação	0,214	0,061	<0,001
IMC na 1ª consulta (kg/m^2)	0,032	0,006	<0,001
Idade gestacional (semanas)	-0,031	0,003	<0,001

R^2 ajustado= 0,105

Teste de significância do modelo: $F=52,599$, $p\text{-valor}<0,001$

4.1.2.2. Região Norte

Na região norte, a análise univariada mostrou associação significativa do nível de Hb com grupo de fortificação, escolaridade, situação conjugal, estado nutricional e semana e trimestre gestacional (Tabelas 4 e 7).

Tabela 7: Nível de Hb segundo grupo de fortificação e variáveis sociais, nutricionais, obstétricas e de pré-natal de gestantes da região norte, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	n	%	Média Hb (dp)	p-valor
Grupo				0,001
Antes-fortificação	678	42,67	11,70(1,17)	
Após-fortificação	911	57,33	11,66(1,15)	
Idade (anos)				0,223
<20	501	31,79	11,14(1,14)	
≥20	1075	68,21	11,17(1,17)	
Escolaridade				0,002
Ensino fundamental	136	17,44	11,40(1,04)	
Ensino médio/superior	644	82,56	11,72(1,19)	
Situação conjugal				0,004
Com companheiro	610	69,16	11,73(1,11)	
Sem companheiro	272	30,84	11,48(1,24)	
Estado nutricional inicial				<0,001
Baixo peso	437	33,46	11,38(1,15)	
Peso Adequado	645	49,39	11,58(1,18)	
Sobrepeso/Obesidade	224	17,15	11,89(1,07)	
Trimestre gestacional				<0,001
I	374	23,54	11,92(1,21)	
II	956	60,16	11,50(1,11)	
III	259	16,30	11,37(1,15)	
Gestações anteriores				0,146
<2	856	59,32	11,62(1,22)	
≥2	587	40,68	11,53(1,11)	
História de aborto				0,546
Não	836	72,01	11,53(1,16)	
Sim	325	27,99	11,58(1,17)	

Entretanto, no modelo múltiplo, não se observou aumento estatisticamente significativo da Hb após a fortificação ($p=0,051$), independente do IMC na 1ª consulta, da idade gestacional e gestações anteriores. Constatou-se, porém, aumento de 0,045g/dL a cada unidade a mais de IMC e diminuição no nível de Hb de 0,025g/dL a cada semana a mais de gestação. Além disso, ter duas ou mais gestações (-0,172g/dL) associou-se negativamente com nível de Hb (Tabela 8). Escolaridade, situação conjugal e número de gestações anteriores não se mantiveram no modelo múltiplo.

Tabela 8: Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb de gestantes da região norte, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	β	Erro-padrão	p-valor
Grupo			
Antes-fortificação	Referência		
Após-fortificação	0,134	0,069	0,051
IMC na 1ª consulta (kg/m^2)	0,045	0,009	<0,001
Idade gestacional (semanas)	-0,025	0,005	<0,001
Gestações anteriores			
<2	Referência		
≥ 2	-0,172	0,070	0,014

$R^2_{\text{ajustado}} = 0,046$

Teste de significância do modelo: $F=15,450$, $p\text{-valor}<0,001$

4.1.2.3. Região Centro-Oeste

Na região centro-oeste, a análise univariada não evidenciou diferença estatisticamente significativa do nível de Hb com grupo de fortificação ($p=0,483$), mas encontrou associação com idade, estado nutricional, semana e trimestre gestacional e número de gestações anteriores (Tabelas 4 e 9).

Tabela 9: Nível de Hb segundo grupo de fortificação e variáveis sociais, nutricionais, obstétricas e de pré-natal de gestantes da região centro-oeste, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	n	%	Média Hb (dp)	p-valor
Grupo				0,483
Antes-fortificação	414	43,44	11,72(1,08)	
Após-fortificação	539	56,56	11,67(1,22)	
Idade (anos)				0,013
<20	199	20,88	11,51(1,10)	
≥20	754	79,12	11,74(1,18)	
Escolaridade				0,062
Ensino fundamental	148	57,14	11,71(1,12)	
Ensino médio/superior	111	42,86	11,99(1,24)	
Situação conjugal				0,109
Com companheiro	255	56,92	11,88(1,23)	
Sem companheiro	193	43,08	11,70(1,14)	
Estado nutricional inicial				0,020
Baixo peso	185	25,62	11,57(1,17)	
Peso Adequado	385	53,32	11,68(1,16)	
Sobrepeso/Obesidade	152	21,05	11,91(1,12)	
Trimestre gestacional				<0,001
I	618	64,85	11,85(1,11)	
II	303	31,79	11,39(1,21)	
III	32	3,36	11,52(1,24)	
Gestações anteriores				0,023
<2	327	37,59	11,83(1,20)	
≥2	543	62,41	11,65(1,16)	
História de aborto				0,306
Não	651	79,58	11,74(1,18)	
Sim	167	20,42	11,64(1,20)	

No modelo múltiplo, também não se constatou diferença entre os grupos de fortificação ($p=0,741$), ajustado por idade, idade gestacional e número de gestações anteriores. Constatou-se aumento de 0,020g/dL a cada ano a mais de idade, diminuição no nível de Hb de 0,042g/dL a cada semana a mais de gestação. Ter duas ou mais gestações (-0,219g/dL) também se associou negativamente com nível de Hb (Tabela 10). Escolaridade, situação conjugal e IMC na 1ª consulta de pré-natal não se mantiveram no modelo múltiplo.

Tabela 10: Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb de gestantes da região centro-oeste, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	β	Erro-padrão	p-valor
Grupo			
Antes-fortificação	Referência		
Após-fortificação	-0,027	0,081	0,741
Idade (anos)	0,020	0,008	0,013
Idade gestacional (semanas)	-0,042	0,006	<0,001
Gestações anteriores			
<2	Referência		
≥2	-0,270	0,088	0,002

R^2 ajustado= 0,059

Teste de significância do modelo: $F=14,709$, p -valor<0,001

4.1.2.4. Região Sudeste

Na análise univariada da região sudeste, verificou-se diferença estatisticamente significativa do nível de Hb com grupo de fortificação ($p=0,014$), situação conjugal, estado nutricional inicial, semana e trimestre gestacional e número de gestações anteriores ($p<0,001$) (Tabelas 4 e 11).

Tabela 11: Nível de Hb segundo grupo de fortificação e variáveis sociais, nutricionais, obstétricas e de pré-natal de gestantes da região sudeste, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	n	%	Média Hb (dp)	p-valor
Grupo				0,014
Antes-fortificação	2085	49,96	12,06(1,23)	
Após-fortificação	2088	50,04	12,15(1,15)	
Idade (anos)				0,416
<20	957	23,02	12,08(1,22)	
≥20	3200	76,98	12,12(1,18)	
Escolaridade				0,055
Ensino fundamental	1420	43,83	12,08(1,23)	
Ensino médio/superior	1820	56,17	12,13(1,16)	
Situação conjugal				<0,001
Com companheiro	1443	63,96	12,05(1,11)	
Sem companheiro	813	36,04	11,79(1,14)	
Estado nutricional inicial				<0,001
Baixo peso	437	33,46	11,38(1,15)	
Peso Adequado	645	49,39	11,58(1,18)	
Sobrepeso/Obesidade	224	17,15	11,89(1,07)	
Trimestre gestacional				<0,001
I	374	23,54	11,92(1,21)	
II	956	60,16	11,50(1,11)	
III	259	16,30	11,37(1,15)	
Gestações anteriores				<0,001
<2	2073	65,83	12,16(1,18)	
≥2	1076	34,17	11,87(1,20)	
História de aborto				0,378
Não	1185	67,56	11,84(1,14)	
Sim	569	32,44	11,89(1,12)	

No entanto, no modelo múltiplo, ao se controlar as variáveis de confusão, não se observou diferença estatisticamente significativa do nível de Hb após a fortificação ($p=0,276$). Entretanto, constatou-se aumento de 0,028g/dL a cada unidade a mais de IMC e diminuição no nível de Hb de 0,062g/dL a cada semana a mais de gestação. Viver sem companheiro (-0,110g/dL) e ter duas ou mais gestações (-0,219g/dL) associaram-se negativamente com nível de Hb (Tabela 12). Escolaridade não se manteve no modelo múltiplo.

Tabela 12: Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb de gestantes da região sudeste, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	β	Erro-padrão	p-valor
Grupo			
Antes-fortificação	Referência		
Após-fortificação	0,048	0,044	0,276
Situação conjugal			
Com companheiro	Referência		
Sem companheiro	-0,110	0,046	0,016
IMC na 1ª consulta (kg/m²)	0,028	0,005	<0,001
Idade gestacional (semanas)	-0,062	0,003	<0,001
Gestações anteriores			
<2	Referência		
≥2	-0,219	0,044	<0,001

R^2 ajustado= 0,229

Teste de significância do modelo: $F=127,930$, p -valor<0,001

4.1.2.5. Região Sul

Na região sul, a análise univariada não mostrou diferença significativa dos níveis de Hb entre os grupos de fortificação ($p=0,465$), mas com idade, escolaridade, estado nutricional inicial, semana e trimestre gestacional, e número de gestações anteriores associaram-se com nível de Hb (Tabelas 4 e 13).

Tabela 13: Nível de Hb segundo grupo de fortificação e variáveis sociais, nutricionais, obstétricas e de pré-natal de gestantes da região sul, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	n	%	Média Hb (dp)	p-valor
Grupo				0,465
Antes-fortificação	748	48,29	12,67(1,10)	
Após-fortificação	801	51,71	12,62(1,07)	
Idade (anos)				0,031
<20	343	22,16	12,53(1,05)	
≥20	1205	77,84	12,68(1,09)	
Escolaridade				0,045
Ensino fundamental	622	42,14	12,72(1,08)	
Ensino médio/superior	854	57,86	12,61(1,09)	
Situação conjugal				0,084
Com companheiro	972	65,68	12,68(1,06)	
Sem companheiro	508	34,32	12,57(1,14)	
Estado nutricional inicial				0,030
Baixo peso	281	19,69	12,56(1,11)	
Peso Adequado	730	51,16	12,66(1,08)	
Sobrepeso/Obesidade	416	29,15	12,78(1,06)	
Trimestre gestacional				<0,001
I	918	59,26	12,93(1,02)	
II	532	34,34	12,24(1,05)	
III	99	6,39	12,18(0,96)	
Gestações anteriores				0,005
<2	1113	73,13	12,70(1,07)	
≥2	409	26,87	12,52(1,13)	
História de aborto				0,490
Não	1288	87,26	12,65(1,08)	
Sim	188	12,74	12,71(1,07)	

Também no modelo múltiplo, ajustado por escolaridade, idade gestacional, IMC na 1ª consulta de pré-natal e número de gestações anteriores, o grupo de fortificação não se associou aos níveis de Hb ($p=0,248$). No entanto, ter ensino médio/superior ($-0,181\text{g/dL}$), maior idade gestacional (diminuição de $0,225\text{g/dL}$ a cada semana de gestação) e duas ou mais gestações ($-0,143\text{g/dL}$) associaram-se negativamente com nível de Hb, enquanto que ter maior IMC na 1ª consulta associou-se positivamente ($0,015\text{g/dL}$) (Tabela 14). Idade e situação conjugal não se mantiveram no modelo múltiplo.

Tabela 14: Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb de gestantes da região sul, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	β	Erro-padrão	p-valor
Grupo			
Antes-fortificação	Referência		
Após-fortificação	-0,065	0,056	0,248
Escolaridade			
Ensino fundamental	Referência		
Ensino médio/superior	-0,181	0,058	0,002
IMC na 1ª consulta (kg/m^2)	0,015	0,007	0,024
Idade gestacional (semanas)	-0,225	0,019	<0,001
Gestações anteriores			
<2	Referência		
≥2	-0,162	0,066	0,014

R^2 ajustado= 0,102

Teste de significância do modelo: $F=31,738$, $p\text{-valor}<0,001$

4.1.3. Análise estratificada por trimestre de gestação

A Tabela 15 mostra a análise univariada do nível de Hb com as variáveis contínuas, estratificada por trimestre de gestação. O nível de Hb apresentou correlação positiva com a idade e o IMC ($p < 0,001$) nos três trimestres de gestação e correlação negativa significativa com a idade gestacional no primeiro e segundo trimestres ($p < 0,001$).

Tabela 15: Análise descritiva e univariada do nível de Hb, idade, IMC e idade gestacional de acordo com trimestre de gestação, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	Descritiva				Univariada	
	N	Média	Mediana	Desvio-padrão	r	p-valor
Hb (g/dL)						
1º Trimestre	5096	12,35	12,40	1,17		<0,001*
2º Trimestre	5358	11,61	11,60	1,17		
3º Trimestre	1665	11,25	11,30	1,16		
Idade (anos)						
1º Trimestre	5032	25,02	24,01	6,01	0,05	0,001
2º Trimestre	5321	24,25	23,00	6,04	0,06	<0,001
3º Trimestre	1650	24,33	23,00	6,05	0,11	<0,001
IMC (kg/m²)						
1º Trimestre	3191	23,57	22,80	4,34	0,36	<0,001
2º Trimestre	3291	23,50	22,72	4,26	0,11	<0,001
3º Trimestre	886	23,66	23,05	4,25	0,14	<0,001
Idade gestacional (semanas)						
1º Trimestre	5096	9,66	10,00	2,88	-0,07	<0,001
2º Trimestre	5358	19,53	19,00	3,82	-0,20	<0,001
3º Trimestre	1665	32,71	32,11	3,29	0,03	0,184

r = coeficiente de correlação de Pearson

* O valor de p refere-se à ANOVA

A análise descritiva e univariada do nível de Hb com variáveis categóricas mostrou que no primeiro trimestre, a Hb se associou com todas as variáveis, exceto com a escolaridade ($p = 0,067$). Entretanto, no segundo e terceiro trimestre, a Hb se associou apenas com grupo, região geográfica, estado nutricional inicial e número de gestações anteriores (Tabela 16).

Tabela 16: Nível de Hb (média e desvio-padrão) segundo grupo de fortificação e variáveis sócio-demográficas, nutricionais, obstétricas e de pré-natal, de acordo com trimestre de gestação, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	1º Trimestre		2º Trimestre		3º Trimestre	
	m(dp) Hb	p-valor	m(dp) Hb	p-valor	m(dp) Hb	p-valor
Grupo		0,012*		<0,001*		0,016*
Antes-fortificação	12,30(1,18)		11,54(1,19)		11,18(1,16)	
Após-fortificação	12,39(1,16)		11,68(1,45)		11,32(1,15)	
Região geográfica		<0,001**		<0,001**		<0,001**
Nordeste	12,01(1,17)		11,26(1,12)		10,99(1,08)	
Norte	11,92(1,21)		11,51(1,11)		11,37(1,16)	
Centro-oeste	11,86(1,11)		11,39(1,21)		11,52(1,24)	
Sudeste	12,53(1,08)		11,85(1,15)		11,40(1,18)	
Sul	12,93(1,02)		12,24(1,06)		12,18(1,96)	
Idade (anos)		0,002*		0,197*		0,087*
<20	12,25(1,18)		11,57 (1,19)		11,16(1,11)	
≥20	12,38(1,16)		11,61(1,17)		11,28(1,17)	
Escolaridade		0,067*		0,050*		0,180*
Ensino fundamental	12,51(1,14)		11,68(1,21)		11,25(1,18)	
Ensino médio/superior	12,44(1,15)		11,60(1,15)		11,16(1,13)	
Situação conjugal		0,025*		0,808*		0,280*
Com companheiro	12,40(1,13)		11,56(1,27)		11,18(1,11)	
Sem companheiro	12,31(1,20)		11,55(1,16)		11,17(1,15)	
Estado nutricional inicial		<0,001**		<0,001**		0,002**
Baixo peso	12,18(1,20)		11,47(1,13)		11,21(1,16)	
Peso Adequado	12,37(1,18)		11,66(1,11)		11,47(1,10)	
Sobrepeso/Obesidade	12,58(1,10)		11,89(1,09)		11,51(1,07)	
Gestações anteriores		<0,001*		<0,001*		0,012*
<2	12,50(1,17)		11,82(1,18)		11,55(1,20)	
≥2	12,23(1,19)		11,63(1,14)		11,34 (1,19)	
História de aborto		0,005*		0,720*		0,910*
Não	12,34(1,17)		11,52(1,17)		11,19(1,11)	
Sim	12,20(1,21)		11,53(1,09)		11,18(1,18)	

* O valor de p refere-se ao test t de student

** O valor de p refere-se à ANOVA

A Tabela 17 apresenta os resultados dos modelos múltiplos estratificados por trimestre de gestação. Ao contrário dos demais, o modelo referente ao 2º trimestre de gestação mostrou diferença nas médias de Hb entre os grupos, evidenciando que, Após-fortificação, o nível de Hb era em média 0,093 g/dL maior que no grupo Antes-fortificação. O comportamento das demais variáveis foi similar ao observado no modelo com o total da amostra (Tabela 3), exceto a região norte nos três trimestres e sudeste no 3º trimestre, IMC no 3º trimestre e situação conjugal, que não foi incluída na modelagem múltipla, pois apresentou $p > 0,20$ na análise univariada.

Tabela 17: Parâmetros da regressão linear múltipla para níveis médios de Hb e as variáveis estudadas segundo trimestre de gestação, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	1º Trimestre		2º Trimestre		3º Trimestre	
	β	p-valor	β	p-valor	β	p-valor
Grupo						
Antes-fortificação	Referência		Referência		Referência	
Após-fortificação	0,015	0,705	0,093	0,025	-0,018	0,834
Região geográfica						
Nordeste	Referência		Referência		Referência	
Norte	-0,085	0,313	0,051	0,526	0,180	0,269
Centro-oeste	-0,078	0,315	0,088	0,390	0,206	0,454
Sudeste	0,555	<0,001	0,239	<0,001	0,053	0,733
Sul	0,951	<0,001	0,784	<0,001	0,853	<0,001
Idade (anos)*			0,008	0,025	0,039	0,002
IMC na 1ª consulta (kg/m²)	0,026	<0,001	0,023	<0,001	0,017	0,096
Gestações anteriores						
<2	Referência		Referência		Referência	
≥2	-0,149	0,001	-0,243	<0,001	-0,418	<0,001
R² ajustado	0,146		0,073		0,099	
F (p-valor)	71,753(p<0,001)		28,860(p<0,001)		10,412(p<0,001)	

*Não foi significativa no modelo múltiplo do 1º trimestre de gestação

4.2. Curvas de Hb ao longo da gestação

4.2.1. Curvas de Hb do total da amostra de gestantes

4.2.1.1. Análise descritiva das curvas de Hb de acordo com o mês de gestação

Foram construídas curvas de Hb conforme a idade gestacional em meses para o total das gestantes estudadas e de forma estratificada por grupo de fortificação, região geográfica e estado nutricional.

Para o total das gestantes estudadas, a média de Hb apresentou queda importante a partir do primeiro trimestre de gestação (Tabela 18 e Figura 3).

Tabela 18: Média, desvio-padrão e IC95% dos níveis de Hb conforme mês de gestação, Brasil – 2006 a 2008.

Mês	n	Média	Desvio-padrão	IC95%
<3	2115	12,48	1,18	12,43-12,53
3	2981	12,25	1,16	12,21-12,30
4	2519	11,83	1,16	11,78-11,87
5	1804	11,49	1,14	11,44-11,55
6	1035	11,28	1,14	11,21-11,35
7	888	11,23	1,14	11,16-11,31
≥8	777	11,27	1,18	11,19-11,35

Figura 3: Curva de Hb (média $\pm$ IC95%) conforme mês de gestação, Brasil – 2006 a 2008.

Apresentam-se a seguir os percentis de Hb segundo idade gestacional (Tabela 19 e Figura 4).

Tabela 19: Percentis de Hb conforme mês de gestação e total, Brasil – 2006 a 2008.

Percentis	Idade gestacional (meses)							Total
	<3	3	4	5	6	7	≥8	
2,5	10,0	10,0	9,5	9,3	9,0	9,0	8,8	9,4
5	10,4	10,3	10,0	9,6	9,5	9,4	9,3	9,9
10	11,0	10,7	10,4	10,1	9,8	9,8	9,8	10,3
25	11,7	11,5	11,0	10,8	10,5	10,5	10,5	11,0
50	12,5	12,3	11,8	11,5	11,2	11,2	11,3	11,9
75	13,3	13,0	12,6	12,2	12,0	11,9	12,0	12,7
90	13,9	13,7	13,3	12,9	12,8	12,6	12,8	13,5
95	14,3	14,0	13,7	13,3	13,1	13,0	13,2	13,9
97,5	14,6	14,4	14,2	13,8	13,5	13,6	13,7	14,2

Figura 4: Curvas de percentis de Hb conforme mês de gestação, Brasil – 2006 a 2008.

A Tabela 20 e Figura 5 apresentam os níveis de Hb conforme mês de gestação segundo grupo de fortificação. Verificou-se que ambas as curvas apresentam uma queda importante a partir do primeiro trimestre de gestação. Os níveis de Hb foram estatisticamente mais elevados Após-fortificação ($p < 0,005$), em todos os meses de gestação, exceto no início ($<3^{\circ}$ mês) e final da gestação ($\geq 8^{\circ}$ mês).

Tabela 20: Média, desvio-padrão e IC95% dos níveis de Hb conforme mês gestacional e grupos Antes e Após a fortificação, Brasil – 2006 a 2008.

Mês	Antes-fortificação				Após-fortificação				p-valor*
	n	Média	Desvio-padrão	IC95%	n	Média	Desvio-padrão	IC95%	
<3	803	12,53	1,18	12,45-12,61	980	12,54	1,12	12,47-12,61	0,197
3	1406	12,21	1,14	12,15-12,27	1575	12,30	1,17	12,24-12,36	0,029
4	1235	11,76	1,18	11,69-11,83	1284	11,90	1,14	11,83-11,96	0,003
5	935	11,43	1,17	11,36-11,51	869	11,56	1,11	11,48-11,63	0,025
6	540	11,21	1,16	11,11-11,31	495	11,36	1,12	11,26-11,46	0,035
7	508	11,16	1,16	11,06-11,26	380	11,32	1,12	11,21-11,44	0,034
≥ 8	447	11,22	1,16	11,11-11,33	330	11,33	1,19	11,20-11,46	0,200

*O valor de preferência ao teste t de student

Figura 5: Curva de Hb (média $\pm$ IC95%) conforme mês de gestação para os grupos Antes e Após a fortificação, Brasil – 2006 a 2008.

Análise estratificada por região geográfica mostrou níveis médios de Hb superiores no Sul e Sudeste em relação às demais regiões (Figura 6). No Centro-oeste, observou-se grande variação a partir do 6º mês de gestação, devido ao pequeno número de gestantes estudadas nesses meses.

Figura 6: Curva de Hb (média $\pm$ IC95%) conforme mês de gestação nas cinco regiões geográficas, Brasil – 2006 a 2008.

Gestantes que iniciaram a gravidez com sobrepeso/obesidade e peso adequado também apresentaram níveis médio de Hb mais elevados, em todos os meses de gestação, em relação às gestantes com baixo peso (Figura 7).

Figura 7: Curva de Hb (média $\pm$ IC95%) conforme mês de gestação e estado nutricional, Brasil – 2006 a 2008.

4.2.1.2. Curvas de Hb ajustada por mês de gestação, grupo de fortificação e variáveis sociodemográficas, nutricionais e obstétricas

Por meio de um modelo de regressão polinomial cúbico (Tabela 21), construiu-se uma curva de Hb ajustada por mês de gestação.

A Figura 8 apresenta a curva estimada, bem como os limites inferiores e superiores do IC95%. Verificou-se queda dos níveis de Hb após o primeiro trimestre e elevação após o 7º mês de gestação.

Tabela 21: Parâmetros do modelo polinomial para níveis médios de Hb conforme mês gestacional, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	β	Erro-padrão	p-valor
Mês gestacional	0,190	0,133	0,153
(Mês gestacional)²	-0,143	0,030	<0,001
(Mês gestacional)³	0,012	0,002	<0,001

R^2 ajustado= 0,131

Teste de significância do modelo: F=611,485, p-valor<0,001

Figura 8: Curva de Hb ajustada por mês de gestação, Brasil – 2006 a 2008.

Ao adicionar a variável grupo de fortificação, constatou-se influência significativa no modelo (Tabela 22 e Figura 9).

Tabela 22: Parâmetros do modelo polinomial para níveis médios de Hb conforme mês gestacional e grupo, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	β	Erro-padrão	p-valor
Mês gestacional	0,186	0,133	0,163
(Mês gestacional) ²	-0,141	0,03	<0,001
(Mês gestacional) ³	0,012	0,002	<0,001
Grupo			
Antes-fortificação	Referência		
Após-fortificação	0,045	0,21	<0,001

R²ajustado= 0,133
 Teste de significância do modelo: F=466,748, p-valor<0,001

Figura 9: Curva de Hb mês de gestação, ajustada por grupo Antes e Após-fortificação, Brasil – 2006 a 2008.

Ao incluir as demais variáveis no modelo, constatou-se, no entanto, que a fortificação não apresentou significância estatística no modelo múltiplo, independente da região geográfica, idade, situação conjugal, IMC na primeira consulta de pré-natal e número de gestações anteriores, ou seja, tais variáveis associaram-se significativamente com os níveis de Hb (Tabela 23).

Tabela 23: Parâmetros do modelo polinomial para níveis médios de Hb de acordo com mês de gestação, grupo de fortificação, região geográfica, idade, situação conjugal, IMC e número de gestações anteriores, Brasil – 2006 a 2008.

Variáveis	β	Erro-padrão	p-valor
Mês gestacional	0,398	0,190	0,036
(Mês gestacional)²	-0,181	0,043	<0,001
(Mês gestacional)³	0,015	0,003	<0,001
Grupo			
Antes-fortificação	Referência		
Após-fortificação	0,030	0,030	0,316
Região geográfica			
Nordeste	Referência		
Norte	0,153	0,064	0,016
Centro-oeste	0,062	0,073	0,401
Sudeste	0,332	0,051	<0,001
Sul	0,813	0,053	<0,001
Idade (anos)	0,008	0,003	0,005
Situação conjugal			
Com companheiro	Referência		
Sem companheiro	-0,123	0,029	<0,001
IMC na 1ª consulta (kg/m²)	0,024	0,004	<0,001
Gestações anteriores			
<2	Referência		
≥2	-0,239	0,032	<0,001

R²ajustado= 0,223

Teste de significância do modelo: F=121,280, p-valor<0,001

A Figura 10 apresenta as curvas observada e ajustada por mês gestacional e por região geográfica, idade, situação conjugal, IMC na primeira consulta de pré-natal e número de gestações anteriores.

Figura 10: Curvas de Hb por mês de gestação observada e ajustada por grupo de fortificação, região geográfica, idade, situação conjugal, IMC, gestações anteriores, Brasil – 2006 a 2008.

4.3. Comparação das curvas de Hb com os padrões de referência

Comparou-se a curva de Hb das gestantes estudadas com o ponto de corte da OMS (WHO, 2001) e duas curvas de referência, uma internacional [CDC (1989)] e uma nacional [Szarfarc et al. (1983)].

Para o total da amostra estudada, verificou-se que no 1º trimestre da gestação, ambos os grupos Antes e Após-fortificação apresentaram níveis de Hb superiores aos níveis críticos das curvas de referência. A partir desse período, no entanto, ocorreu queda importante dos níveis de Hb. O grupo Após-fortificação atingiu os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983) aos seis meses, mantendo-se assim até o final da gravidez. No grupo Antes-fortificação, a queda ultrapassou os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983) a partir dos cinco meses, porém permaneceu acima do ponto de corte da OMS (WHO, 2001). Os níveis de Hb das gestantes estudadas não acompanharam o aumento da curva do CDC (1989) a partir do 7º mês, nem a de Szarfarc et al. (1983) a partir do 8º mês (Figura 11).

Figura 11: Comparação das curvas de Hb antes e após a fortificação e os níveis críticos de Szarfarc et al.(1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.

4.3.1. Curvas de Hb segundo região geográfica

Devido à diferença nos níveis de Hb encontrada entre as regiões geográficas brasileiras, as curvas de Hb Antes e Após-fortificação de farinhas foram comparadas com os níveis críticos das curvas de referência, segundo região.

No nordeste, o grupo Antes-fortificação manteve-se em posição inferior aos níveis críticos de Szarfarc et al. (1983) até o final da gestação, inclusive com níveis abaixo do ponto de corte da OMS (WHO, 2001) entre o 5º e 8º mês de gestação (Figura 12). O grupo Após-fortificação também apresentou queda nos níveis de Hb, para valores abaixo da curva de Szarfarc et al. (1983) após o 3º mês de gestação.

Figura 12: Comparação das curvas de Hb de gestantes da região nordeste antes e após a fortificação e os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.

No norte, observou-se comportamento dos níveis de Hb discretamente melhor que no nordeste, porém, sem queda para abaixo do ponto de corte da OMS (WHO, 2001). Ademais, a partir do 6º mês de gestação as curvas Antes e Após-fortificação praticamente cruzaram, mantendo-se próximas inclusive com as curvas de Szarfarc et al.(1983) e do CDC (1989) até o final da gravidez (Figura 13).

Figura 13: Comparação das curvas de Hb de gestantes da região norte antes e após a fortificação e os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.

No centro-oeste, os grupos apresentaram curvas similares, com queda para abaixo da curva de Szarfarc et al.(1983) já a partir do 2º mês, mantendo-se assim até o 6º mês no grupo Após-fortificação e até o 7º mês no grupo Antes-fortificação. Entretanto, ao final da gestação, verificou-se queda da curva do grupo Após-fortificação e aumento no grupo Antes-fortificação (Figura 14).

Figura 14: Comparação das curvas de Hb de gestantes da região centro-oeste antes e após a fortificação e os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.

No sudeste, as curvas dos grupos Antes e Após-fortificação praticamente se mantiveram sobrepostas e acima da curva de Szarfarc et al. (1983) até o 7º mês, quando o grupo Após-fortificação passou a acompanhar essa curva e o grupo Antes-fortificação não (Figura 15).

Figura 15: Comparação das curvas de Hb de gestantes da região sudeste antes e após a fortificação e os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.

No sul, as curvas dos grupos Antes e Após-fortificação mantiveram-se sobrepostas e acima de todas as referências durante toda a gestação, mesmo após a queda fisiológica da Hb após o primeiro trimestre (Figura 16).

Figura 16: Comparação das curvas de Hb de gestantes da região sul antes e após a fortificação e as os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.

4.3.2. Curvas de Hb de gestantes do município de São Paulo-SP

A curva nacional de referência foi construída a partir de dados de gestantes atendidas em um serviço público de saúde do município de São Paulo-SP. Dessa forma, analisou-se mais detalhadamente os dados desse município.

Os dois grupos de fortificação apresentaram curva similar à de Szarfarc et al. (1983), porém, com níveis acima dessa referência até o 6º mês, acompanhando essa curva até o 8º mês. A partir daí, a curva de ambos os grupos mostrou-se ascendente, inclusive ultrapassando a curva do CDC (1989) no final da gestação (Figura 17).

Figura 17: Comparação das curvas de Hb de gestantes do município de São Paulo-SP antes e após a fortificação e os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983), do CDC (1989) e da WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.

4.3.3. Curvas de Hb de gestantes não anêmicas do grupo Após-fortificação

Apresenta-se na Tabela 24 e Figura 18 a curva de níveis médios, construída a partir de dados de Hb de gestantes não anêmicas do grupo Após-fortificação. Verificou-se que a curva construída mostrou patamar inicial superior à curva do CDC (1989) e, como se tratou de gestantes não suplementadas, apresentou declínio a partir do 1º trimestre de gravidez. Além disso, manteve-se sempre abaixo da curva de Szarfarc et al. (1983). O ponto de corte da OMS (<11g/dL) (WHO, 2001) permaneceu abaixo das curvas em todas as idades gestacionais.

Tabela 24: Comparação entre a curva construída, ponto de corte da WHO (2001) e curvas de Szarfarc et al. (1983) e do CDC (1989), Brasil – 2006 a 2008.

Mês	Média (desvio-padrão)			
	Construída	WHO	Szarfarc	CDC
1	12,70(0,96)	11,00	13,10(0,73)	12,20(0,73)
2	12,70(0,96)	11,00	12,89(0,59)	12,20(0,73)
3	12,58(0,94)	11,00	13,03(0,68)	11,80(0,67)
4	12,29(0,88)	11,00	12,89(0,76)	11,60(0,67)
5	12,06(0,81)	11,00	12,63(0,82)	11,60(0,67)
6	12,02(0,75)	11,00	12,52(0,78)	11,80(0,67)
7	11,95(0,84)	11,00	12,39(0,69)	12,10(0,67)
8	12,01(0,79)	11,00	12,56(0,84)	12,50(0,67)
9	12,01(0,79)	11,00	12,57(0,58)	12,90(0,61)

Figura 18: Comparação da curva de Hb construída no estudo e curvas de referências do CDC(1989), Szarfarc et al. (1983) e WHO (2001), Brasil – 2006 a 2008.

Ao se comparar os níveis críticos das curvas apresentadas, observou-se que os valores de Hb com -2dp da curva construída acompanharam a curva do CDC (1989) na primeira metade da gestação, porém mantiveram-se bastante abaixo dos níveis e críticos de Szarfarc et al. (1983) (Tabela 25 e Figura 19).

Tabela 25: Comparação entre a curva construída (-2dp), o ponto de corte da WHO (2001), percentil 7 da curva de Szarfarc et al. (1983) e percentil 5 da curva do CDC (1989), Brasil – 2006 a 2008.

Mês	Construída (-2dp)	WHO (ponto de corte)	Szarfarc (percentil 7)	CDC (percentil 5)
1	10,79	11,00	12,00	11,00
2	10,79	11,00	12,00	11,00
3	10,69	11,00	12,00	10,60
4	10,53	11,00	11,75	10,50
5	10,44	11,00	11,40	10,50
6	10,52	11,00	11,35	10,70
7	10,27	11,00	11,35	11,00
8	10,42	11,00	11,30	11,40
9	10,42	11,00	11,70	11,90

Figura 19: Comparação entre a curva construída (-2dp), o ponto de corte da WHO (2001), percentil 7 da curva de Szarfarc et al. (1983) e percentil 5 da curva do CDC (1989), Brasil – 2006 a 2008.

5. DISCUSSÃO

5.1. Avaliação dos níveis de Hb antes e após a fortificação das farinhas com ferro

Para diminuir a prevalência de anemia por deficiência de ferro no mundo, três abordagens têm sido recomendadas: modificação da dieta por meio da educação nutricional; suplementação medicamentosa; e fortificação de alimentos com ferro (Lynch, 2005; WHO, 2001). O ideal é que a alimentação da população seja adequada em quantidade e qualidade, incluindo fontes de ferro que supram suas necessidades nutricionais. No entanto, isso implica em acesso a alimentos ricos em ferro, que são mais caros, como as carnes, e muitas vezes em mudanças de hábitos. Além disso, existem grupos específicos, como o das gestantes, que mesmo assim requerem medidas adicionais, pois possuem uma elevada demanda do mineral. Dessa forma, a suplementação com ferro na gestação é uma medida eficaz, porém a falta de adesão tem sido sua grande limitação em decorrência dos efeitos colaterais do suplemento. A fortificação de alimentos, portanto, é considerada a medida mais prática e custo-efetiva em longo prazo (Lynch, 2005; Lynch, 2007; Balarajan et al., 2011).

Sabe-se que os efeitos de intervenções nutricionais são mais visíveis quanto maior a demanda de ferro e quanto mais alta a prevalência da anemia (WHO, 2001). Devido às alterações fisiológicas da própria gravidez, as gestantes são mais vulneráveis e representam o grupo em que os efeitos de intervenções mostram resultados mais rapidamente (WHO, 2001). Justifica-se assim, a escolha desse grupo para avaliar os potenciais efeitos da fortificação das farinhas de trigo milho com ferro no Brasil, visto que estudos anteriores terem evidenciado diminuição da prevalência de anemia em gestantes após a fortificação de farinhas (Vasconcelos et al., 2009; Fujimori et al., 2011).

Considerou-se também fundamental avaliar os níveis de Hb em diferentes momentos da gestação, visto que diferenças nas estimativas de prevalência de anemia podem ser resultado da variação da idade gestacional no momento do exame de sangue (McLean et al., 2009). Essa variável foi, portanto, estudada mais detalhadamente nesta investigação. Outra possível razão seria o efeito do consumo de suplementos medicamentosos de ferro (McLean et al., 2009), porém no presente estudo, considerou-se que as

mulheres não faziam uso de tal suplemento no momento da aferição da Hb, uma vez que os exames laboratoriais são solicitados na 1ª consulta de pré-natal, mesmo para aquelas que iniciam o acompanhamento no segundo ou terceiro trimestre, quando também ocorre a prescrição do medicamento. Considerou-se que por não estarem frequentando o pré-natal até então, tais gestantes não haviam recebido orientação para uso da suplementação, recomendada a partir da 20ª semana de gestação (Brasil, 2005b).

Os resultados evidenciaram que a fortificação de farinhas não influenciou de forma significativa o nível médio de Hb do total das gestantes estudadas. Aumento no nível de Hb foi observado apenas entre as gestantes que frequentaram serviços de saúde da região nordeste do Brasil e que se encontravam no segundo trimestre da gestação.

O nordeste, uma das regiões socioeconomicamente menos desenvolvida, é onde a prevalência de anemia é mais elevada em mulheres em idade reprodutiva (Brasil, 2009a), portanto, com potencial de melhor responder a estratégias de controle da anemia (Dal Pizzol et al., 2009, Côrtes et al., 2009; Fujimori et al., 2011). De fato, as gestantes das regiões sul, sudeste e norte apresentavam nível de Hb, Antes-fortificação, mais elevado em relação às do nordeste. As cinco regiões brasileiras são muito diferentes em termos socioeconômicos e demográficos (Brasil, 2006; Fundação IBGE, 2009) e a anemia por deficiência de ferro, em geral, decorre de um consumo alimentar inadequado, que por sua vez, é determinado pela situação de segurança alimentar e educação nutricional (Panigassi et al., 2008). Assim, nas regiões mais pobres, essa deficiência é mais frequente devido à menor quantidade e diversidade de alimentos, com dietas monótonas à base de cereais, raízes e tubérculos, e pobres em ferro biodisponível (WHO, 2001). Fato que foi confirmado pela Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde de 2006, que mostrou prevalência de anemia bem mais elevada, entre mulheres em idade reprodutiva da região nordeste do país (39,1%) (Brasil, 2009a).

As diferenças de níveis de Hb encontradas entre as regiões também são decorrentes das especificidades das regiões, como práticas alimentares, acesso a serviços de saúde, disponibilidade de serviços básicos e outros fatores que interferem na qualidade de vida. Dessa forma, uma intervenção

universal como a fortificação das farinhas não permite cumprir de forma homogênea o compromisso nacional de controle da deficiência de ferro.

Mulheres que vivem sem companheiro apresentam maior risco de ter anemia (Almeida e Barros, 2005), sugerindo que a estabilidade conjugal se reflete em melhores condições de vida e, conseqüentemente, de saúde. Resultado comprovado no presente estudo.

Ademais, outras variáveis associaram-se com o nível de Hb, tais como idade materna, IMC e número de gestações anteriores, características importantes que devem ser consideradas em estudos de avaliação da anemia na gestação. Esse resultado reitera a associação entre baixo nível de Hb e menor idade materna, baixo IMC pré-gestacional, multiparidade, nível de escolaridade, tipo de emprego, renda e acesso limitado e baixa qualidade de serviços de saúde encontrados em outros estudos (Ngnie-Teta et al., 2009; Ma et al., 2009; Barroso et al., 2011; Balarajan et al., 2011, Ayoya et al., 2012).

De fato, Nwizu et al. (2011) encontraram anemia mais frequente entre mulheres com baixo nível de escolaridade (OR = 2,13), solteiras ou divorciadas (OR = 2,02), com alta paridade (OR = 2,06), início do pré-natal no segundo (OR = 1,40) ou terceiro trimestre de gestação (OR = 2,71) e com intervalo entre as gestações de 1 a <2 anos (OR = 1,63) e <1 ano (OR = 2,37). Sugere-se que a alta prevalência de anemia na gravidez esteja relacionada à escolaridade e ao nível socioeconômico baixos.

A associação entre o IMC na primeira consulta de pré-natal e anemia na gestação tem sido encontrada em outros estudos (Xiong et al., 2003; Lindstrom et al., 2012). Lindstrom et al. (2012) estudaram mulheres com até 14 semanas de gestação e mostraram que as gestantes desnutridas (IMC<18,5kg/m²) tinham 1,6 a chance de serem anêmicas, em relação às eutróficas. Ademais, estudos apontam que o IMC inicial contribui significativamente para o peso ao nascer da criança (Ribot et al., 2012; Aranda et al., 2011).

Para avaliar o nível de Hb de gestantes, é também imprescindível que se ajuste essa variável pela idade da mulher, visto que uma gravidez na adolescência pode representar maior risco para o desenvolvimento de anemia, considerando que as demandas para o desenvolvimento do feto podem deixar a mãe ferro deficiente se os estoques do mineral forem inadequados no início

da gestação. Estudo realizado com gestantes adolescentes brasileiras mostrou que 32% destas tinham reservas de ferro inferiores a 300mg e 64% menos que 500mg de ferro (Fujimori et al., 2000), quando a demanda total do mineral durante o período gestacional gira em torno de 1000mg (Bothwell, 2000). Estudo que comparou resultados gestacionais e perinatais entre adolescentes e não-adolescentes também mostrou maior prevalência de anemia na adolescência, além de ruptura prematura de membranas, baixo peso ao nascer, episiotomia e lacerações perineais (Sagili et al., 2012).

O segundo trimestre, é o momento em que as necessidades de ferro aumentam consideravelmente para suprir a demanda do desenvolvimento da placenta e do feto e a expansão do volume plasmático (Souza et al., 2002; Milman, 2006). De fato, no presente estudo, ter maior idade gestacional associou-se com menor nível de Hb. Assim, entre as variáveis de ajuste, a idade gestacional merece maior destaque, pois a avaliação do nível de Hb em diferentes momentos da gestação deve considerar a mudança do nível de Hb devido às alterações fisiológicas da gravidez. A gestação é um momento em que ocorrem mudanças plasmáticas e hematológicas importantes em um curto espaço de tempo, que resultam em aumento das necessidades de ferro conforme o seu avanço. Essa demanda aumentada de ferro, muitas vezes não consegue ser suprida, com consequente queda do nível de Hb. É preciso considerar, entretanto, que a diminuição do nível de Hb também é resultado da hemodiluição própria da gravidez, o que dificulta a avaliação da anemia (Souza et al., 2002; Milman, 2006).

Estudos que avaliaram o efeito da fortificação de alimentos com ferro na América Latina foram realizados, principalmente, em crianças e mostraram efeitos benéficos (Olivares et al., 2000; Jyväkorpi et al., 2006). Entretanto, no Brasil, os achados são conflitantes, pois estudos que avaliaram o impacto da fortificação de farinhas na prevalência de anemia infantil evidenciaram queda acentuada (Queiroz et al., 2008; Costa et al., 2009), porém Assunção et al. (2007) não constataram efeito da fortificação nos níveis de Hb nem na prevalência de anemia, dados que condizem com os resultados do presente estudo, realizado em gestantes.

Estudos com mulheres em idade reprodutiva sugerem que alimentos enriquecidos com ferro podem contribuir para a manutenção do estado nutricional adequado e minimizar o risco de deficiência de ferro. Investigação que analisou a eficácia do consumo de cereal fortificado com ferro e variedades de semente de abóbora como duas fontes de ferro na dieta mostrou melhora significativa do aporte de ferro (Naghii e Mofid, 2007). Estudo duplo-cego randomizado de um pão naturalmente rico em ferro (2,2 mg de ferro por fatia de 50g) mostrou que apenas 12% das mulheres do grupo intervenção apresentaram deficiência de ferro, enquanto que no grupo controle esse percentual foi de 27% (Bokhari et al., 2012). Revisão sistemática sobre o impacto de alimentos e bebidas fortificados no estado nutricional de gestantes e lactantes evidenciou benefícios para a diminuição de anemia e deficiência de ferro, além de contribuir no aumento do comprimento ao nascer e diminuição de parto prematuro (Yang e Huffman, 2011).

Hurrey et al. (2010) revisaram estudos de eficácia de programas de fortificação de alimentos com ferro e verificaram que a maioria era ineficiente. Assim, para os autores, a legislação precisa de ser atualizada em muitos países, pois apenas nove programas nacionais (Argentina, Chile, Egito, Irã, Jordânia, Líbano, Síria, Turcomenistão e Uruguai) foram julgados com potencial de surtir efeitos positivos sobre o nível de ferro da população.

Outra revisão de literatura levantou possíveis razões para o pequeno impacto da fortificação de alimentos com ferro em países em desenvolvimento, enquanto que os resultados em países desenvolvidos foram altamente positivos. Duas importantes explicações são a documentação inadequada da magnitude da anemia por deficiência de ferro e o uso de compostos de ferro com baixa biodisponibilidade (Lynch, 2005).

Dessa forma, o sucesso da fortificação de alimentos com ferro depende de vários elementos: é necessário que os alimentos fortificados sejam consumidos em quantidades suficientes por grande parte da população, principalmente pelos grupos mais vulneráveis; além disso, o alimento deve ser acessível e fortificado por compostos de ferro de alta biodisponibilidade, que não afetem as propriedades sensoriais dos alimentos; e que haja legislação que garanta a qualidade e medidas de controle (Lynch, 2005; WHO, 2006).

Trata-se de uma tarefa complexa que exige conhecimento sobre o consumo habitual dos alimentos a serem utilizados como veículos. Ademais, é importante assegurar que os níveis de adição dos micronutrientes sejam seguros e eficazes para todos os grupos da população que consomem o alimento fortificado. É preciso também monitorar e avaliar os programas de fortificação em massa, com os dados de consumo dos alimentos fortificados para se avaliar a efetiva contribuição de tais alimentos na ingestão total dos micronutrientes utilizados na fortificação (WHO, 2006).

Essa estratégia é particularmente atraente quando o custo da deficiência é elevado e o grupo alvo não é fácil de ser atingido, como o de mulheres em idade reprodutiva, para que iniciem a gravidez com reservas adequadas de ferro (Bothwell, 2000, Aranda et al., 2011).

Uma das principais medidas para diminuir a morbimortalidade materna e infantil é investir no preparo pré-concepcional. O ideal é que todas as mulheres em idade reprodutiva recebessem esse cuidado para iniciar a gravidez com boa saúde. A promoção da saúde pré-concepcional é considerada oportuna, pois todas as consultas antes da gravidez seriam momentos para reforçar as orientações de promoção à saúde que abordassem o controle de peso, alimentação saudável, exercício físico, imunização, contracepção, doenças sexualmente transmissíveis, tabagismo, álcool, entre outros. Ao enfatizar a promoção da saúde em cada consulta, o cuidado teria impacto na saúde e bem-estar das mulheres e, conseqüentemente, quando estas engravidassem, estariam melhor preparadas para a gestação (Moos et al., 2008).

Sabe-se que no Brasil o cuidado pré-concepcional é raramente realizado e quando existente se remete, principalmente, ao planejamento familiar (Brasil, 2009). Dessa forma, a fortificação de farinhas com ferro tem um papel importante ao fornecer ferro adicional às mulheres em idade reprodutiva para que estas iniciem a gravidez com reservas adequadas e sejam capazes de lidar com a alta demanda do período gestacional sem se tornarem anêmicas (Bothwell, 2000). Poucas mulheres iniciam a gestação nessas condições. Estudo longitudinal realizado com 82 mulheres espanholas saudáveis mostrou que 36% delas apresentavam baixos estoques de ferro no início da gestação, de forma que a suplementação precoce do mineral melhorou o estado

nutricional da mãe, inclusive o peso ao nascer da criança (Aranda et al., 2011). Além disso, as demandas do desenvolvimento do feto podem deixar a mãe com deficiência de ferro se os estoques de ferro forem inadequados no início da gestação. Há grande evidência de que a deficiência de ferro no primeiro trimestre da gravidez resulta em decréscimo significativo do crescimento fetal e, de forma geral, com aumento do risco gestacional (Abud-Saad e Fraser, 2010). Scholl (2005) sugere que a suplementação de ferro deva ser iniciada no início da gestação, se não no período pré-concepcional, para a redução da incidência de partos prematuros.

Esses achados reafirmam a importância da promoção da saúde para garantir que as mulheres tenham reservas de ferro adequadas, antes ou no início da gravidez, em que a fortificação de alimentos com ferro pode contribuir de maneira efetiva ao fornecer ferro adicional para toda a população.

5.2. Curva de Hb de acordo com a idade gestacional

A análise univariada dos níveis de Hb mostrou valores mais elevados Após-fortificação em todos os meses de gestação, exceto no início (<3º mês) e final da gestação (≥8º mês), mas sem diferença estatística no modelo de regressão polinomial. Resultado que sugere a ausência do efeito da estratégia de fortificação das farinhas com ferro no nível de Hb em gestantes brasileiras.

Em relação ao comportamento do nível de Hb ao longo dos meses de gestação, verificou-se queda importante a partir do primeiro trimestre de gestação, com estabilização ao final da gravidez. Esse comportamento é observado em outros estudos (van Buul et al., 1995; Knight et al., 1994; Milman et al., 2000), inclusive naqueles utilizados como referências nacional, Szarfarc et al., 1983, e internacional, CDC, 1989, e pode ser explicado pelas mudanças do volume plasmático e da massa celular vermelha na gestação (Hyttén, 1985; Milman, 2006).

A análise do perfil hematológico e bioquímico de 66 gestantes de baixo risco, nulíparas e saudáveis mostrou que a concentração de Hb, o hematócrito e a contagem de eritrócitos diminuía durante a gravidez (van Buul et al., 1995). Outro estudo prospectivo que avaliou o perfil bioquímico e hematológico de 349 gestantes americanas com descendência africana que residiam em

Washington (Estados Unidos da América-EUA) revelou níveis médios de Hb de 11,8 ($\pm 0,2$)g/dL, 11,6($\pm 0,1$)g/dL e 11,9($\pm 0,1$)g/dL para o primeiro, segundo e terceiro trimestres de gestação, respectivamente (Knight et al., 1994). Um estudo de caso-controle pareado com 702 gestantes suecas encontrou que no início da gravidez a média do nível de Hb diminuiu a partir da 10^a semana de gravidez, atingindo o valor mínimo por volta da 30^a semana e, no final da gestação ocorreu um discreto aumento (Stephansson et al, 2000). No Tibet, uma investigação conduzida com 380 gestantes também descreveu curva de Hb bastante semelhante à encontrada no presente estudo e verificou que a média de Hb diminuía ao longo da gravidez, sendo de 13,58g/dL (IC95%: 13,22-14,38), 12,80 g/dL (IC95%: 12,44-13,22) e 12,56 g/dL (IC95%: 12,33-12,85) no primeiro, segundo e terceiro trimestre, respectivamente (Xing et al., 2009).

Os dados do município de São Paulo foram analisados separadamente e confrontados com a curva de Szarfarc et al. (1983), pois esta foi construída a partir de dados desse município. Verificou-se que as curvas Antes e Após-fortificação foram bastante similares com a de Szarfarc et al. (1983), com níveis acima dessa referência até o 6^o mês, acompanhando essa curva até o 8^o mês. Da mesma forma, Almeida et al. (1973) apresentaram uma curva de Hb construída a partir da observação prospectiva de 701 gestantes saudáveis e não suplementadas com ferro, em um centro de saúde do município de São Paulo, no período de 1947 a 1969. A curva de Almeida et al. (1973) também evidenciou uma queda, com valor mínimo por volta do 7^o mês de gravidez (11,13g/dL) e elevações a partir daí. Os autores apontaram a importância dessa curva operacional para o diagnóstico e conduta frente à anemia na gravidez.

A curva de níveis médios de Hb construída mostrou patamar inicial superior à curva do CDC (1989). Como se tratou de gestantes não suplementadas, a curva apresentou declínio a partir do primeiro trimestre de gravidez, o que não se verificou na curva do CDC (1989), que mostrou ligeiro aumento a partir do 5^o mês de gestação, devido ao efeito da suplementação. Além disso, manteve-se sempre abaixo da curva de Szarfarc et al. (1983). O ponto de corte da OMS definido como 11g/dL para todas as idades

gestacionais (WHO, 2001) manteve-se abaixo de todas as curvas, uma vez que não reflete a queda fisiológica da concentração de Hb que ocorre a partir do 1º trimestre de gestação.

Mulheres no primeiro trimestre de gestação não apresentam risco maior para anemia do que mulheres não grávidas, porque a menstruação cessa e a demanda adicional imposta pelo aumento do volume eritrocitário e o crescimento dos tecidos fetais e placentários ainda não é tão evidente. No segundo e terceiro trimestre, no entanto, o crescimento fetal e a expansão das células vermelhas aumentam o risco de anemia (Souza et al., 2002; Milman, 2006). Em mulheres grávidas com estado nutricional de ferro adequado, o nível de Hb começa a declinar no primeiro trimestre e alcança o valor mais baixo ao final do segundo trimestre (24ª a 32ª semanas de gestação), com um discreto aumento durante o terceiro trimestre de gestação (Hytten, 1985; Milman, 2006).

As modificações nos valores de Hb durante a gestação sugerem que o diagnóstico de anemia também deve considerar as diferenças da demanda do mineral no decorrer da gravidez (Hytten, 1985; CDC, 1989; Milman, 2006). De fato, um estudo com 206 mulheres dinamarquesas saudáveis sugere níveis críticos de Hb de 11,0g/dL no primeiro trimestre e 10,5g/dL no segundo e terceiro trimestres de gestação (Milman et al., 2000).

Ao se comparar os níveis críticos de Hb da curva construída neste estudo com os níveis críticos de Szarfarc et al. (1983) e do CDC (1989), verificou-se que estes foram mais semelhantes aos do CDC (1989) até a metade da gravidez, momento em que apresentou queda. Deve-se destacar, no entanto, que os dados do CDC (1989) foram obtidos de gestantes suplementadas, enquanto no presente estudo, considerou-se que as gestantes não estavam fazendo uso do suplemento. Além disso, o nível crítico adotado foi de -2dp, que corresponde ao percentil 2,5, já os limiares de Szarfarc et al. (1983) e do CDC (1989) foram o percentil 7 e 5, respectivamente.

Estudo que comparou duas pesquisas populacionais – NHANES-III (the third US National Health and Nutrition Examination Survey) e Scripps-Kaiser (San Diego 1998-2002) – apresentou a proposta de novos pontos de corte para a definição de anemia para homens e mulheres, estratificado por cor da pele. O ponto de corte para mulheres em idade reprodutiva, brancas e negras, foi de

12,2 e 11,5, respectivamente (Bleuter e Waalen, 2006). Por outro lado, Himes et al. (1997) apresentaram um método para estimar pontos de corte apropriados no nível de Hb para verificar a prevalência de anemia por deficiência de ferro em mulheres adolescentes de 13-14 anos de idade, e considerando esse método, o ponto de corte de Hb seria de 10,7g/dL, abaixo do nível recomendado pela OMS. Da mesma forma, o presente estudo apresentou uma curva de Hb para gestantes brasileiras, e respectivos níveis críticos, considerando a idade gestacional.

Há ampla evidência de que a anemia por deficiência materna, anterior ou no início da gestação, aumenta o risco de parto prematuro e baixo peso ao nascer. Estudo de revisão que investigou a associação entre requerimentos nutricionais durante a gestação e desfechos no nascimento mostrou que a anemia severa associa-se a recém-nascidos com baixo peso, seja decorrente de prematuridade ou de restrição de crescimento (Abud-Saad e Fraser, 2010). Também há evidência de que a detecção precoce e o tratamento eficaz da anemia na gravidez associa-se a redução da desnutrição na infância, adolescência e melhoria na altura adulta (Kalaivani, 2009). Assim, reforça-se a importância de esforços para encontrar métodos eficazes e seguros de suplementação e fortificação de alimentos com ferro para prevenção da anemia.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de estudos mostrarem diminuição da prevalência de anemia ($Hb < 11 \text{ g/dL}$) em gestantes após a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro no Brasil, os resultados deste estudo sugerem aumento significativo do nível de Hb apenas em gestantes do nordeste, região com indicadores socioeconômicos desfavoráveis e elevadas prevalências de anemia, e no segundo trimestre de gestação, momento em que a demanda de ferro é maior. Além disso, o estudo aponta que o nível de Hb é menor em gestantes com menor idade, sem companheiro, com menor IMC, maior idade gestacional e/ou duas ou mais gestações anteriores, características importantes que devem ser investigadas na avaliação da anemia na gestação.

O nível de Hb apresenta queda importante a partir do primeiro trimestre em ambos os grupos, em que a curva Após-fortificação manteve-se sempre acima da curva do grupo Antes-fortificação. A regressão polinomial, no entanto, não mostrou efeito significativo da fortificação de farinhas com ferro.

As curvas de Hb de ambos os grupos de fortificação mostraram-se acima dos níveis críticos das referências nacional e internacional no primeiro trimestre, porém, no final da gestação, estabilizaram-se e não acompanharam o aumento dos níveis de Hb das referências.

A curva de níveis médios, construída a partir dos dados de gestantes não anêmicas do grupo Após-fortificação, reitera o declínio a partir do 1º trimestre de gravidez. Porém, por se tratar de gestantes não suplementadas, não se verifica aumento a partir do 5º mês de gestação, como na curva do CDC (1989). A curva manteve-se, no entanto, sempre abaixo da referência nacional (Szarfarc et al., 1983), mas bastante acima do ponto de corte da OMS. Os níveis críticos de Hb da curva construída ficaram abaixo dos níveis críticos da referência nacional e do ponto de corte da OMS, mas semelhante à referência internacional, exceto no final da gestação.

Considerando que a anemia ainda é um problema de saúde pública em grupos populacionais específicos, tais como mulheres em idade reprodutiva e gestantes, que não preenchem a elevada necessidade do mineral apenas com o consumo de ferro alimentar, a fortificação de alimentos é uma estratégia importante, e o desafio é garantir sua manutenção e aprimoramento.

Vale destacar que o que tornou possível o desenvolvimento deste estudo foi o fato do sistema de saúde brasileiro assegurar cobertura pré-natal e incluir a dosagem de Hb às gestantes nos serviços públicos de saúde, como parte das ações para a primeira consulta pré-natal (Brasil, 2005c). Ressalta-se também que, por se tratar de um grupo mais vulnerável, o estado nutricional das gestantes atendidas em serviços públicos de saúde indica o estado de nutrição da população que frequenta esses serviços no país.

Em razão da qualidade das informações, o uso de dados de prontuários, pode ser considerado uma limitação do estudo, porém, a utilização de dados secundários permitiu avaliar um grande número de gestantes.

Anteriormente ao presente estudo, poucas pesquisas de abrangência nacional sobre níveis de Hb de gestantes brasileiras estavam disponíveis e suas estimativas eram baseadas em estudos pontuais. Apesar da amostra não ter sido aleatória para o país como um todo, o presente estudo, com dados de 12.119 gestantes, representa de forma mais acurada a situação nacional. Assim, destaca-se como mérito do presente estudo, a disponibilização de um referencial ou *baseline* dos níveis de Hb ao longo da gestação, para ser utilizada na avaliação da anemia em gestantes brasileiras, considerando que o nível de Hb varia ao longo da gravidez em resposta à demanda aumentada de ferro.

7. REFERÊNCIAS

- 1.Abu-Saad K, Fraser D. Maternal nutrition and birth outcomes. *Epidemiol Rev* 2010; 32: 5–25.
- 2.Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Informes técnicos: Farinha terá ácido fólico para combater anencefalia em bebês. Brasília, 2002. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/2002/120602.htm> [Acesso em 26 de julho de 2012].
- 3.Allen LH. Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues. *Nutr Rev* 1997;55(44):91-101.
- 4.Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr* 2000 mai; 71(Suppl):1280-4.
- 5.Almeida PAM, Ciari Jr C, Santos JLF, Siqueira AAF. Curva de hemoglobina em um grupo de gestantes normais. *Rev. Saúde Públ* 1973; 7(3):273-82.
- 6.Almeida SDM, Barros MBA. Equidade e atenção à saúde da gestante em Campinas (SP), Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2005 jan; 17(1):15-25.
- 7.Andrews N. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 23(26):1986-95.
- 8.Aranda N, Ribot B, Garcia E, Viteri FE, Arijá V. Pre-pregnancy iron reserves, iron supplementation during pregnancy, and birth weight. *Early Hum Dev*. 2011;87(12):791-7.
- 9.Arruda IKG. Deficiência de ferro, de folato e anemia em gestantes atendidas no Instituto Materno Infantil de Pernambuco: magnitude, fatores de risco e algumas implicações nos seus conceitos [Tese de Doutorado]. Recife (PE): Universidade Federal de Pernambuco; 1997.
- 10.Assunção MCF, Santos IS, Barros AJD, Gigante DP, Victora CG. Efeito da fortificação de alimentos com ferro sobre anemia em pré-escolares, Pelotas, RS. *Rev Saúde Públ* 2007 ago;41(4):539-48.
- 11.Ayoya MA, Bendeck MA, Zagré NM, Tchibindat F. Maternal anaemia in West and Central Africa: time for urgent action. *Public Health Nutr*. 2012 May;15(5):916-27.
- 12.Baker WF Jr. Iron deficiency in pregnancy, obstetrics, and gynecology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14(5):1061–77.

13. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2011 Dec 17;378(9809):2123-35.
14. 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(10): 2678-84.
15. Barros SMO, Costa CAR. Anemia ferropriva e gestação: intervenções de enfermagem para prevenção e tratamento. *Acta Paul Enferm* 1999a mai/ago;12(2):47-57.
16. Barros SMO, Costa CAR. Consulta de Enfermagem a gestantes com anemia ferropriva. *Rev Latino-am Enfermagem* 1999b outubro; 7(4):105-11.
17. Barroso F, Allard S, Kahan BC, Connolly C, Smethurst H, Choo L, Khan K, Stanworth S. Prevalence of maternal anaemia and its predictors: a multi-centre study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):99-105.
18. Batista Filho M, Rissin A. Deficiências nutricionais: ações específicas do setor saúde para o seu controle. *Cad Saúde Públ* 1993 abr/jun;9(2):130-5
19. Batista Filho M. O controle das anemias no Brasil. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2004;4(2):121-3.
20. Batista Filho M, Souza AI, Bresani CC. Anemia como problema de saúde pública: uma realidade atual. *Ciênc Saúde Coletiva* 2008;13(6):1917-22.
21. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107: 1747–50.
22. Bokhari F, Derbyshire EJ, Hickling D, Li W, Brennan CS. A randomized trial investigating an iron-rich bread as a prophylaxis against iron deficiency in pregnancy. *Int J Food Sci Nutr*. 2012;63(4):461-7.
23. Borges ALV, Cavallieri FB, Hoga LAK, Fujimori E, Barbosa LR. Planejamento da gravidez: prevalência e aspectos associados. *Rev. esc. enferm. USP* 2011; 45(spe2): 1679-84.
24. Bothwell TH. Overview and mechanisms of iron regulation. *Nutr Rev* 1995;53(9):237-45.

- 25.Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000 jul;72(1):257-64.
- 26.Brabin BJ, Hakimi M, Pelletier D. An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality. *J. Nutr.* 2001;131(2S-2): 604–15.
- 27.Brasil. Ministério da Saúde. Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher. Brasília: Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição; 1982.
- 28.Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento Técnico referente a Alimentos Adicionados de Nutrientes Essenciais. Portaria nº. 31 de 13 de janeiro de 1998. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/31_98.htm [Acesso em 14 de outubro de 2009].
- 29.Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Assistência Pré-natal: Manual técnico Brasília: Ministério da Saúde, 2000.
- 30.Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico. Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Diário Oficial da União, de 18 de dezembro de 2002. [Acesso em: 15 julho 2008]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/344_02rdc.htm
- 31.Brasil. Ministério da Saúde. Legislação em Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Suplementação de ferro. Portaria nº 730 de 13 de maio de 2005a.
- 32.Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual operacional do Programa Nacional de Suplementação de Ferro. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2005b.
- 33.Brasil. Ministério da Saúde. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada - manual técnico. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2005c.
- 34.Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2006: uma análise da desigualdade em saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006.
- 35.Brasil. Ministério da Saúde; Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Mulher e da Criança - PNDS 2006. Brasília; 2009a.

36. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 1793/GM/agosto/2009 instituindo a Comissão Interinstitucional para implementação, acompanhamento e monitorização das ações de fortificação das farinhas de trigo e milho e seus subprodutos Brasília; 2009b. Disponível em: http://189.28.128.100/nutricao/docs/legislacao/portaria1793_11_08_09.pdf
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Portaria nº 2.715, de 17 de novembro de 2011. Atualiza a Política Nacional de Alimentação e Nutrição. Diário Oficial da União, Brasília, 18 nov. 2011.
38. Bussab WO, Morettin PA. Estatística básica. São Paulo; Saraiva; 2010.
39. Cançado RD, Chiatton CS. Anemia ferropênica no adulto – causas, diagnóstico e tratamento. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32(3): 240-6.
40. Cardoso MA, Penteado MVC. Intervenções nutricionais na anemia ferropriva. Cad Saude Públ 1994; 10(2):231-40.
41. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Current trends CDC criteria for anemia in children and childbearing-age women. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1989;38(22):400-4.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998(RR-3); 47:1-29.
43. Chang SC, O'Brien, Nathanson MS, Mancini J, Witter FR. Hemoglobin concentration influence birth outcomes in pregnant African-American adolescents. J. Nutr. 2003; 133(7): 2348–55.
44. Charloenlarp P, Dhanamitta S, Kacwichit R, Silprasert A, Suwanaradd C, Na-Nakorn S et al. A WHO collaborative study on iron supplementation in Burma and Thailand. Am.J. Clin.Nutr 1988;47(2):280-97.
45. Coimbra LC, Silva AAM, Mochel EG, Alves MTSSB, Ribeiro VS, Aragão VMF, et al. Fatores associados à inadequação do uso da assistência pré-natal. Rev Saúde Pública. 2003 ago; 37(4):456-62.

- 46.Coordenação-Geral de Alimentação e Nutrição (CGAN). Brasília. Ministério da Saúde. [acesso em 22/05/2012]. Disponível em: < <http://nutricao.saude.gov.br/> >.
- 47.Côrtes MH. Impacto da fortificação das farinhas com ferro nos níveis de hemoglobina das gestantes atendidas pelo pré-natal do Hospital Universitário de Brasília [dissertação]. Brasília: Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana, Universidade de Brasília; 2006
- 48.Côrtes MH, Vasconcelos IAL, Coitinho DC. Prevalência de anemia ferropriva em gestantes brasileiras: uma revisão dos últimos 40 anos. Rev Nutr 2009; 22(3): 409-18.
- 49.Costa CA, Machado EH, Colli C, Latorre WC, Szarfarc SC. Anemia em pré-escolares atendidos em creches de São Paulo (SP): perspectivas decorrentes da fortificação das farinhas de trigo e de milho. Nutrire 2009 abr;34(1):59-74.
- 50.Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Maternal Adaptations to Pregnancy. In: Williams Obstetrics. 19th ed. 1993. USA: Appleton e Lange.)
- 51.Dal Pizzol TS, Giugliani ERJ, Mengue SS. Associação entre o uso de sais de ferro durante a gestação e nascimento pré-termo, baixo peso ao nascer e muito baixo peso ao nascer. Cad Saúde Públ 2009 jan;25(1):160-8.
- 52.Darnton-Hill I, Mora JO, Weinstein H, Wilbur S, Nalubola PR. Iron and folate fortification in the Americas to prevent and control micronutrient malnutrition: An analysis. Nutrition Reviews 1999;57(1):25-31
- 53.Darnton-Hill I, Nalubola R. Fortification strategies to meet micronutrient needs: successes and failures. Proceed Nutr Society 2002; 61(2): 231-41.
- 54.Dary O. The importance and limitations of food fortification for the management of nutritional anemias. In: Kraemer K, Zimmermann MB (2007). Nutritional Anemia. Switzerland: SIGHT AND LIFE.
- 55.David LJ. Fortificación de harina de trigo en América Latina y región del Caribe [Cartas ao Editor]. Rev Chil Nutr 2004; 31(3): 336-47.

- 56.Demaeyer EM, Dallman P, Gurney JM, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG Preventing and Controlling Iron Deficiency Anaemia Through Primary Health Care. Geneva: 1989.
- 57.Ekström E-CM, Kavishe FP, Habicht J-P, Frongillo Fr EA, Rasmussen KM, Hemed L. Adherence to iron supplementation during pregnancy in Tanzania: determinants and hematologic consequences. *Am J Clin Nutr* 1996;64(3):368-74.
- 58.Engstrom JL, Sittler CP. Nurse-midwifery management of iron-deficiency anemia during pregnancy. *J Nurse-Midwifery* 1994 March; 39(Supp 2):20-32.
- 59.Ferreira HS, Moura FA, Cabral Júnior CR. Prevalência e fatores associados à anemia em gestantes da região semi-árida do Estado de Alagoas. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2008; 30(9): 445-51.
- 60.Freire WB. La anemia por deficiência de hierro: estratégias de La OPS/OMS para combatirla. *Salud Publica de México* 1998; 40(2):199-205.
- 61.Fujimori E, Laurenti D, Núñez de Cassana LM, Oliveira IMV, Szarfarc SC. Anemia e deficiência de ferro em gestantes adolescentes. *Rev Nutr* 2000;13(3):177-84.
- 62.Fujimori E, Sato APS, Araújo CRMA, Uchimura TT, Porto ES, Brunken GS et al . Anemia em gestantes de municípios das regiões Sul e Centro-Oeste do Brasil. *Rev esc enferm USP* 2009; 43(spe2): 1204-9.
- 63.Fujimori E, Sato APS, Szarfarc SC, Veiga GV, Oliveira VA, Colli C, Moreira-Araújo RSR, Arruda IKG, Uchimura TT, Brunken GS, Yuyama LKO, Muniz PT, Priore SE, Tsunechiro MA, Frazão AGF, Passoni CRMS, Araújo CRMA. Anemia em gestantes brasileiras antes e após a fortificação das farinhas com ferro. *Rev. Saúde Pública* 2011; 45(6): 1027-35.
- 64.Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 2008. Rio de Janeiro: IBGE, 2009.
- 65.Galloway R, McGuire J. Determinants of compliance with iron supplementation: supplies, side effects, or psychology? *Soc Sci Méd* 1994;39(3):381-90.

-
66. Guerra EM, Barreto OCO, Pinto AV, Silveirita MB. Prevalência de anemia em gestantes de primeira consulta em Centros de Saúde da Área Metropolitana, Brasil. *Rev Saúde Públ* 1990;24(5):380-6.
67. Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. *Annu Rev Nutr* 1981;1:123-47.
68. Hallberg L, Ryttinger L, Solvell L. Side-effects of oral iron therapy. A double-blind study of different iron compounds in tablet form. *Acta Med Scand Suppl* 1996;459:3-10.
69. Hämäläinen H, Hakkarainen K, Heinonen S. Anaemia in the first but not in the second or third trimester is a risk factor for low birth weight. *Clinical Nutrition* 2003; 22(3): 271–5.
70. Himes J, Walker S, Williams S, Bennett F, Grantham-McGregor S. A method to estimate prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia in adolescent Jamaican girls. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 831–36.
71. Horton S, Ross R. The economics of iron deficiency. *Food Policy* 2003;28:51–75.
72. Hurrell R, Ranum P, de Pee S, et al. Revised recommendations for iron fortification of wheat fl our and an evaluation of the expected impact of current national wheat fl our fortification programs. *Food Nutr Bull* 2010; 31 (1 suppl): S7–21.
73. Hytten FE & Leitch I. *The physiology of human pregnancy*. London, Blackwell, 1971.
74. Hytten, F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol*. 1985;14(3):601-12.
75. Imdad A, Bhutta ZA. Routine iron/folate supplementation during pregnancy: effect on maternal anaemia and birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 Jul;26 Suppl 1:168-77.
76. Institute of Medicine. Dietary reference intakes. Tables of DRI values. [tabelas na internet]. Washington (DC): National Academy Press; 2004. [acesso em 23 maio 2012]. Disponível em: http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/~/_media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/New%20Material/2_%20RDA%20and%20AI%20Values_Vitamin%20and%20Elements.pdf

- 77.Jyvkorpi SK, Martnez H, Pineda A, Pizarro S, Monrrez-Espino J. Iron nutrition in schoolchildren of western Mexico: the effect of iron fortification. *Ecology of Food and Nutrition* 2006;45(6):431- 47.
- 78.Kalaivani K. Prevalence and consequences of anaemia in pregnancy. *Indian J Med Res* 2009; 130: 627–33.
- 79.Kaufer M, Casanueva E. Relation of pregnancy serum ferritin levels to hemoglobin levels throughout pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44(10):709-15.
- 80.Kleinbaum DG, KupperLL, Muller KE, Nizam A. Applied regression analysis and other multivariable methods. 3rd edition. Brooks/Cole Pub Co, Boston, 1997.
- 81.Knight EM, Spurlock BG, Edwards CH, Johnson AA, Oyemade UJ, Cole OJ, West WL, Manning M, James H, Laryea H, Westney OE, Jones S, Westney LS. Biochemical profile of African American woman during three trimesters of pregnancy and at delivery. *J Nutr.* 1994; 124 (6 Suppl): 943-53.
- 82.Latorre MRDO, Cardoso MRAIves. Anlise de sries temporais em epidemiologia: uma introduo sobre os aspectos metodolgicos. *Rev. bras. epidemiol.* 2001;4(3):145-52.
- 83.Laurell AC. A sade-doena como processo social. In: Nunes ED, organizador. *Textos Medicina social: aspectos histricos e tericos*. So Paulo: Global; 1983.
- 84.Layrisse M, Chaves JF, Mendez Castellano H, Bosch V, Tropper E, Bastardo B, et al. Early response to the effect of iron fortification in the Venezuelan population. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(6):903-7.
- 85.Lee HS, Kim MS, Kim MH, Kim YJ, Kim YJ. Iron status and its association with pregnancy outcome in Korean pregnant women. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006; 60(9), 1130–1135
- 86.Lee AI, Okam MM. Anemia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2011;25(2):241–59.
- 87.Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005; 122(2):182–6.

- 88.Lindström E, Hossain MB, Lönnerdal B, Raqib R, El Arifeen S, Ekström EC. Prevalence of anemia and micronutrient deficiencies in early pregnancy in rural Bangladesh, the MINIMat trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Jan;90(1):47-56.
- 89.Lynch SR.The impact of iron fortification on nutritional anaemia.Best Pract Res Clin Haematol. 2005 Jun;18(2):333-46.
- 90.Lynch S. Iron metabolism. In: Badham J, Zimmermann MB, Kraemer K. The guidebook: Nutritional anemia. 2007. Sight and Life Press.
- 91.Ma AG, Schouten E, Wang Y, Xu RX, Zheng MC, Li Y, Sun YY, Wang QZ. Anemia prevalence among pregnant women and birth weight in five areas in china. *Med Princ Pract* 2009;18(5):368–72.
- 92.Machado KMM; Ferreira LOC, Souza AI, Diniz AS. Efeitos colaterais do sulfato ferroso administrado em diferentes posologias em mulheres em idade reprodutiva: estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* 2011; 11(3): 275-81.
- 93.Malhotra M, Sharma JB, Batra S, Sharma S, Murthy NS, Arora R. Maternal and perinatal outcome in varying degrees of anemia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2002;79(2):93–100.
- 94.Martins IS, Alvarenga AT, Siqueira AAF, Szarfacs SC, Lima FD. As determinações biológica e social da doença: um estudo de anemia ferropriva. *Rev Saúde Públ.* 1987; 21(2):73-89.
- 95.McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, Benoist B. Worldwide prevalence of anemia in preschool aged children, pregnant women and non-pregnant women of reproductive age. In: Badham J, Zimmermann MB, Kraemer K. The guidebook: Nutritional anemia. 2007. Sight and Life Press.
- 96.McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr* 2009;12: 444–54.
- 97.Miglioranza LHS, Bregano JW, Dichi I, Matsuo T, Dichi JB, Barbosa DS. Effectiveness of fortification of corn flour-derived products with hydrogen-reduced elemental iron on iron-deficiency anaemia in children and adolescents in southern Brazil. *Public Health Nutrition* 2009; 12(2):244–8

- 98.Milman N, Agger O, Nielsen O. Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and newborn infants, effect of iron supplementation in normal pregnancy. *Acta Obstet.Gynecol.Scand* 1994;73(3):200-4.
- 99.Milman N, Byg K-E, Graudal N, Agger AO. Reference values for hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy in 206 women with and without iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(2)89–98.
- 100.Milman N. Iron and pregnancy – a delicate balance. *Ann Hematol* 2006;85(9):559-65.
- 101.Milman N. Anemia--still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol*. 2011;90(4):369-77.
- 102.Moos MK, Dunlop AL, Jack BW, Nelson L, Coonrod DV, Long R, Boggess K, Gardiner PM. Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Dec;199(6 Suppl 2):S280-9.
- 103.Naghii MR, Mofid M. Impact of daily consumption of iron fortified ready-to-eat cereal and pumpkin seed kernels (*Cucurbita pepo*) on serum iron in adult women. *Biofactors*. 2007;30(1):19-26.
- 104.Narchi NZ. Atenção pré-natal por enfermeiros na Zona Leste da cidade de São Paulo - Brasil. *Rev. esc. enferm. USP* 2010; 44(2): 266-73.
- 105.Neilson JP. Maternal mortality. *Curr Obstet Gynaecol* 2005; 15(6):375-81.
- 106.Ngnie-Teta I, Kuate-Defo B, Receveur O. Multilevel modelling of sociodemographic predictors of various levels of anaemia among women in Mali. *Public Health Nutr*. 2009;12(9):1462-9.
- 107.Nwizu EN, Iliyasu Z, Ibrahim SA, Galadanci HS. Socio-Demographic and Maternal Factors in Anaemia in Pregnancy at Booking in Kano, Northern Nigeria. *Afr J Reprod Health* 2011; 15[4]: 33-41.
- 108.Olivares M, Pizarro F, Hertrampf E, Walter T, Arredondo M, Letelier A. Fortificación de alimentos con hierro en Chile. *Rev Chil Nutr* 2000; 27(3): 340-4.

- 109.Panigassi G, Segall-Corrêa AM, Marin-León L, Pérez-Escamilla R, Maranhã LK, Sampaio MFA. Insegurança alimentar intrafamiliar e perfil de consumo de alimentos. *Rev Nutr* 2008; 21(suppl):135-44.
- 110.Pappagallo S, Bull DL. Operational problems of an iron supplementation programme for pregnant women: an assessment of UNRWA experience. *Bull World Health Organ.* 1996;74(1):25-33.
- 111.Pereira RC, Diniz AS, Ferreira LOC. New findings on iron absorption conditioning factors. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2004; 4(3):241-8.
- 112.Phaloprakarn C,Tangjitgamol S. Impact of high maternal hemoglobin at first antenatal visit on pregnancy outcomes: a cohort study. *J. Perinat. Med.* 2008; 36(2): 115-9.
- 113.Queiroz AR, Szarfarc SC, Marchioni DML. A fortificação das farinhas de trigo e de milho no fornecimento de ferro para a merenda escolar. *Nutrire* 2008;33(2):63-73.
- 114.Ramakrishman U, Yip R. Experiences and challenges in industrialized countries: control of iron deficiency in industrialized countries. *J Nutr.* 2002; 132(Supl 4): 820-4.
- 115.Ren A, Wang J, Ye RW, Li S, Liu JM, Li Z. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;98(2):124-8.
- 116.Ribot B, Aranda N, Viteri F, Hernández-Martínez C, Canals J, Arija V. Depleted iron stores without anaemia early in pregnancy carries increased risk of lower birthweight even when supplemented daily with moderate iron. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1260-6.
- 117.Rocha DS, Netto MP, Priore SE, Liiva NMM, Rosado LEFPL, Franceschini SCC. Estado nutricional e anemia ferropriva em gestantes: relação com o peso da criança ao nascer. *Rev Nutr* 2005 jul/ago;18(4):481-9.
- 118.Ronnenberg AG, Wood RJ, Wang X, Xing H, Chen C, Chen D, Guang W, Huang A, Wang L, Xu X. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of chinese women. *J. Nutr.* 2004; 134(10): 2586–91.
- 119.Rush D. Nutrition and maternal mortality in the developing world. *Am J Clin Nutr* 2000;72(suppl):212–40.

- 120.Sadighi J, Sheikholeslam R, Mohammad K, Pouraram, Abdollahi Z, Samadpour K, Kolahdooz F, Naghavi M. Flour fortification with iron: a mid-term evaluation. *Public Health* 2008;122(3):313-21.
- 121.Sadighi J, Mohammad K, Sheikholeslam R, Amirkhani MA, Torabi P, Salehi F, Abdolahi Z. Anaemia control: Lessons from the flour fortification programme. *Public Health* 2009; 123(12):794–9.
- 122.Sagili H, Pramy N, Prabhu K, Mascarenhas M, Rani PR. Are teenage pregnancies at high risk? A comparison study in a developing country *Arch Gynecol Obstet* 2012 285:573–7.
- 123.Sánchez SFR, Castanedo VR, Trelles AE, Pedroso HP, Lugones BM. Prevalencia de la anemia ferropénica en mujeres embarazadas. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2001;17(1):5-9.
- 124.Sato APS, Fujimori E, Szarfarc SC, Sato JR, Bonadio IC. Prevalência de anemia em gestantes e a fortificação de farinhas com ferro. *Texto e contexto enferm* 2008 jul/set;17(3):474-81.
- 125.Sato APS. Anemia em gestantes atendidas em serviços públicos de pré-natal das cinco regiões brasileiras antes e após a política de fortificação das farinhas com ferro [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2010.
- 126.Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron deficiency: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1994;59(Supp):492-501.
- 127.Scholl TO, Reily T. Anemia, Iron and Pregnancy Outcome. *J. Nutr.* 2000;130(2 Suppl):443–7.
- 128.Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(5):1218-22.
- 129.Shamah T, Villalpando S. The role of enriched foods in infant and child nutrition. *British Journal of Nutrition* 2006;96(1 Suppl):73-7.
- 130.Sinisterra R. OT, Szarfarc SC, Benicio MHA. Anemia e desnutrição maternas e sua relação com o peso ao nascer. *Rev Saúde Pública* 1991; 25(3):193-7.
- 131.Souza AI, Batista Filho M, Ferreira LOC. Alterações hematológicas e gravidez. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2002;24(1):29-36
- 132.Souza AI, Batista Filho M, Bresani CC, Ferreira LOC, Figueiroa JN. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens

- on anemic pregnant women in clinical trials. *Cad. Saúde Pública* 2009; 25(6): 1225-33.
133. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA* 2000 Nov 22-29;284(20):2611-7.
134. Stoltzfus RJ. Iron interventions for women and children in low-income countries. *J Nutr.* 2011;141(4):756-62.
135. Szarfarc SC, Siqueira AAF, Martins IS. Avaliação da concentração de ferro orgânico em uma população de grávidas. *Rev Saúde Públ* 1983;17(3):200-7.
136. Szarfarc SC. Anemia nutricional entre gestantes atendidas em centros de saúde, São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Públ* 1985;19(5):450-7.
137. Szarfarc SC, Stefanini ME, Lerner BR. Anemia nutricional no Brasil. *Cad Nutr* 1995;9:5-24.
138. Szarfarc SC. Políticas públicas para o controle da anemia ferropriva. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2010; 32(2 Suppl):2-7.
139. Tao M, Pelletier DL, Miller DD. The potential effect of iron defortification on iron-deficiency anaemia in the US population. *Public Health Nutrition* 2011;10(11),1266-73.
140. Tazhibayev S, Dolmatova O, Ganiyeva G, Khairov K, Ospanova F, Oyunchimeg D, Suleimanova D, Scrimshaw N. Evaluation of the potential effectiveness of wheat flour and salt fortification programs in five Central Asian countries and Mongolia, 2002–2007. *Food and Nutrition Bulletin* 2008;29(4):255-65
141. US Preventive Services Task Force. Routine iron supplementation during pregnancy: Policy statement. *JAMA* 1993a;270(23):2846-8.
142. US Preventive Services Task Force. Routine iron supplementation during pregnancy: Review article. *JAMA* 1993b;270(23):2848-54.
143. van Buul EJ, Steegers EA, Jongsma HW, Eskes TK, Thomas CM, Hein PR. Haematological and biochemical profile of uncomplicated pregnancy in nulliparous women; a longitudinal study. *Neth J Med.* 1995;46(2):73-85.

- 144.Vasconcelos IAL, Cortes MH, Coitinho DC. Alimentos sujeitos à fortificação compulsória com ferro: um estudo com gestantes. *Rev Nutr* 2008 mar/abr; 21(2):149-60.
- 145.Vitolo MR, Boscaini C, Bortolini GA. Baixa escolaridade como fator limitante para o combate à anemia entre gestantes. *Rev Bras Ginecol Obstet.*2006 jun;28(6):331-9.
- 146.Wood RJ, Ronnenberg AG. Ferro. In: Shils ME, Olson AJ, Shike M, Ross AC, eds. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9ª ed. São Paulo:Manole;2003.
- 147.World Health Organization (WHO). Iron deficiency anaemia. Assessment, preventing, and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001.
- 148.World Health Organization (WHO). Assessing the iron status of populations: including literature reviews. Geneva: WHO; 2004.
- 149.World Health Organization (WHO). Guidelines on food fortification with micronutrients. Geneva: WHO; 2006.
- 150.World Health Organization (WHO). Assessing the iron status of populations: including literature reviews – 2nd ed. Geneva: WHO; 2007.
- 151.World Health Organization (WHO). Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO global database on anaemia. Geneva; 2008.
- 152.Xing Y, Yan H, Dang S, Zhuoma B, Zhou X, Wang D. Hemoglobin levels and anemia evaluation during pregnancy in the highlands of Tibet: a hospital-based study. *BMC Public Health* 2009;9:336.
- 153.Xiong X, Buekens P, Alexander S, Demianczuk N, Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. *Am J Perinatology* 2000; 17(3): 137-46.
- 154.Yang Z, Huffman SL. Review of fortified food and beverage products for pregnant and lactating women and their impact on nutritional status. *Matern Child Nutr.* 2011;7 Suppl 3:19-43.
- 155.Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet.* 2007;370(9586): 511-20.

8. ANEXO

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 - CEP 05403-000
Fone.: 3086-7548 - Fax.: 280-8213
C.P. 41833 - CEP 05422-970 - e-mail: edipesq@usp.br

São Paulo, 02 de março de 2006.

Ilm.^a Sr.^a

Prof.^a Dr.^a Elizabeth Fujimori

Ref.: Processo nº 521/2006/CEP-EEUSP

Prezada Senhora,

Em atenção à solicitação referente à análise do projeto "IMPACTO DA FORTIFICAÇÃO DAS FARINHAS DE TRIGO E DE MILHO COM FERRO E ÁCIDO FÓLICO NA CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA DE GESTANTES ATENDIDAS EM SERVIÇOS DE SAÚDE DA REDE PÚBLICA", informamos que o mesmo foi considerado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (CEP/EEUSP).

Analisado sob o aspecto ético-legal, atende às exigências da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Esclarecemos que após o término da pesquisa, os resultados obtidos deverão ser encaminhados ao CEP/EEUSP, para serem anexados ao processo.

Atenciosamente,

Assinatura manuscrita em tinta preta, legível como "Dulce MR Gualda".

Prof.^a Dr.^a Dulce Maria Rosa Gualda
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

9. APÊNDICE

9.1. Análise de Resíduos – Regressão linear múltipla para o total das gestantes

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1509,367	10	150,937	134,511	,000 ^a
	Residual	5618,407	5007	1,122		
	Total	7127,774	5017			

a. Predictors: (Constant), ighbsem, estnutr, grupo, regd3, sit_conj, regd2, catgest, regd5, idade, regd4

b. Dependent Variable: hb

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	12,132	,137		88,241	,000
	grupo	,030	,030	,012	,984	,325
	idade	,009	,003	,044	3,083	,002
	regd2	,149	,064	,041	2,322	,020
	regd3	,102	,074	,022	1,375	,169
	regd4	,355	,051	,147	6,924	,000
	regd5	,852	,054	,317	15,892	,000
	estnutr	,024	,004	,087	6,625	,000
	catgest	-,250	,034	-,101	-7,236	,000
	sit_conj	-,121	,032	-,049	-3,769	,000
	ighbsem	-,047	,002	-,311	-23,539	,000

a. Dependent Variable: hb

Residuals Statistics^a

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	10,3929	13,5925	12,0950	,54850	5018
Residual	-4,37675	5,90123	,00000	1,05824	5018
Std. Predicted Value	-3,103	2,730	,000	1,000	5018
Std. Residual	-4,132	5,571	,000	,999	5018

a. Dependent Variable: hb

9.2. Análise de Resíduos – Regressão polinomial

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1605,713	12	133,809	121,280	,000 ^a
	Residual	5522,062	5005	1,103		
	Total	7127,774	5017			

a. Predictors: (Constant), sit_conj, grupo, regd5, estnutr, regd3, mes3, catgest, regd2, idade, regd4, ighbmes7, mes2

b. Dependent Variable: hb

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	11,704	,286		40,980	,000
	ighbmes7	,398	,190	,558	2,099	,036
	mes2	-,181	,043	-2,379	-4,185	,000
	mes3	,015	,003	1,553	4,919	,000
	grupo	,030	,030	,013	1,003	,316
	regd2	,153	,064	,042	2,412	,016
	regd3	,062	,073	,013	,839	,401
	regd4	,332	,051	,138	6,538	,000
	regd5	,813	,053	,303	15,278	,000
	idade	,008	,003	,040	2,821	,005
	estnutr	,024	,004	,088	6,800	,000
	catgest	-,239	,034	-,097	-6,995	,000
	sit_conj	-,123	,032	-,050	-3,853	,000

a. Dependent Variable: hb

Residuals Statistics^a

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	10,8079	13,5553	12,0950	,56573	5018
Std. Predicted Value	-2,275	2,581	,000	1,000	5018
Standard Error of Predicted Value	,036	,119	,052	,011	5018
Adjusted Predicted Value	10,8040	13,5514	12,0950	,56579	5018
Residual	-4,47328	6,00264	,00000	1,04913	5018
Std. Residual	-4,259	5,715	,000	,999	5018
Stud. Residual	-4,263	5,724	,000	1,000	5018
Deleted Residual	-4,48215	6,02262	-,00001	1,05201	5018
Stud. Deleted Residual	-4,270	5,742	,000	1,000	5018
Mahal. Distance	4,810	63,070	11,998	5,693	5018
Cook's Distance	,000	,011	,000	,000	5018
Centered Leverage Value	,001	,013	,002	,001	5018