UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FCF / FEA / FSP

**Curso de Pós-Graduação Interunidades em
Nutrição Humana Aplicada**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE
SUPLEMENTAÇÃO SEMANAL NO CONTROLE DA
ANEMIA EM PRÉ-ESCOLARES**

GISELA SOARES BRUNKEN

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientadora:

Prof^a Dr^a SOPHIA CORNBLUTH SZARFARC

SÃO PAULO

1999

B896a Brunken, Gisela Soares
Avaliação da eficácia de suplementação semanal no
controle da anemia em pré-escolares / Gisela Soares
Brunken. – São Paulo: s.ed., 1999.
123p.
Referências Bibliográficas: p. 107-120

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-
Graduação Interunidades de Nutrição Humana Aplicada,
da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de
Doutora em Nutrição Humana Aplicada.

CDU – 616.155.194.-053.2

Índice para Catálogo Sistemático

1. Anemia em pré-escolares – Controle – Intervenção
2. Crianças pré-escolares – Suplementação semanal de sulfato ferroso
3. Crianças – Nutrição

GISELA SOARES BRUNKEN

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE
SUPLEMENTAÇÃO SEMANAL NO CONTROLE DA
ANEMIA EM PRÉ-ESCOLARES**

Comissão Examinadora
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa Assoc. Sophia Cornbluth Szarfarc
Orientador / Presidente

Prof. Tit. Carlos Augusto Monteiro
1º Examinador

Prof. Dr. Rainer Gross
2º Examinador

Profa. Dra. Suzana de Souza Queiroz
3º Examinador

Profa. Dra. Sonia Buongiorno de Souza
4º Examinador

São Paulo, 23 de junho de 1999

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos **João** e **Julia** pela esperança de um mundo melhor.

A **Augusto** pelo incentivo nos momentos especiais da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Profa Sophia Cornbluth Szarfarc**, por ter sempre me acolhido e estimulado durante todos esses anos de Curso, formando uma parceria cunhada no respeito mútuo;

Ao **Prof Carlos Augusto Monteiro** pela críticas e oportunidade em participar desse projeto;

À Coordenadora da Pós-Graduação, **Profa Silvia Maria Franciscato Cozzolino**, por sua correta condução do Curso;

À **CAPES** pela bolsa de estudos concedida;

Aos Professores **Mauro Fisberg** e **Suzana de Souza Queiroz** pela participação na banca do exame de qualificação, momento de inigualável crescimento profissional;

Aos meus ex-patrões na **Supervisão Regional de Itaquera-Guaianazes da Secretaria Municipal de Bem-Estar Social** por permitirem flexibilizar meu horário de trabalho para conclusão dos créditos e posteriormente me concederem licença para conduzir o trabalho de campo;

Aos meus colegas do **Departamento de Ciência e Tecnologia de Alimentos e Nutrição Básica da Universidade Federal de Mato-Grosso** pela amizade e compreensão por inicialmente não poder me dedicar integralmente às atividades do Departamento para o qual estava recém-contratada;

Aos meus amigos do NUPENS/USP, **Beth, Wolney, Clarissa, Cintia, Renata, Alexandre** (*in memorium*), **Rosana, Rosana Rosa, Eduardo, Mariana**, onde formávamos uma verdadeira equipe para o trabalho de campo. Em especial ao **Pascoal e Bel**, pelo contato mais próximo e constante amparo;

Ao **Carlo Ralph De Musis** que teve a paciência de ler o trabalho, conduzir-me nas análises estatísticas iniciais e sugerir leituras suplementares;

À minha recém amiga e colega **Maria Aparecida de Lima** que encontrou tempo para ler e criticar a versão preliminar;

À **Emilia Neves de Souza** que, por cuidar da minha casa e dos meus filhos com dedicação e carinho, deu-me a tranquilidade necessária para finalizar esse trabalho;

A todas as **mães** e **crianças** que participaram da pesquisa de forma voluntária, especialmente as que aceitaram uma segunda avaliação em seus filhos. Essas mulheres merecem todo o nosso respeito e empenho para melhorar a saúde da população.

RESUMO

A eficácia de uma suplementação semanal com sulfato ferroso foi avaliada em uma coorte controlada de 1015 crianças de 4 a 59 meses de idade, divididos em dois grupos: Controle e Intervenção. No Grupo Controle (n=583 crianças), após avaliação da hemoglobina inicial, a mãe era informada do resultado e, no caso de diagnóstico de anemia a mãe era orientada a procurar serviço de saúde para tratar. As crianças do Grupo Intervenção (n=432 crianças) receberam solução com sulfato ferroso, acompanhado de colher-medida para ingestão de uma quantidade de solução com aproximadamente 4 mg/kg/semana, suficiente para 6 meses de suplementação.

Após período aproximado de 7 meses, a variação da concentração média de hemoglobina (*delta*) do Grupo Intervenção era significativamente maior do que do Grupo Controle. O risco do *delta* variar foi proporcional ao grau de adesão à suplementação, exceto para adesão “nula”.

A concentração média de hemoglobina do Grupo Intervenção foi significativamente maior do que no Grupo Controle após os 30 meses de idade. Além disso, a incidência de anemia a partir dos 14 meses de idade foi significativamente menor entre as crianças que receberam intervenção, mas a incidência de superação de um quadro anêmico independeu da intervenção proposta. A suplementação semanal foi eficaz para prevenir, evitando o declínio e estabilizando os níveis de hemoglobina, mas não esteve associada com elevação desse indicador.

A adesão plena e parcial somou 62% das crianças e foi semelhante entre os anêmicos e eutróficos. A ocorrência de efeitos benéficos foi quase o dobro (58%) do observado de efeitos deletérios (31%). Esses efeitos secundários, no entanto, podem ter sido superestimados pela forma de indagação. Além disso, os efeitos negativos, quando observados, não estavam relacionados à diminuição da adesão.

A intervenção proposta apresenta-se, portanto, como uma alternativa viável no cumprimento do compromisso do Brasil junto às Nações Unidas com vista ao controle da anemia ferropriva.

ABSTRACT

The efficacy of a weekly ferrous sulfate supplementation was evaluated in a controlled cohort of 1015 children 4 to 59 months of age assigned into two groups - Control and Intervention. At Control Group (n = 583), after an initial hemoglobin evaluation, the mother was informed of the result and, if the child was anemic, instructed to seek a health service for treatment. The children in the Intervention Group (n = 432) were given a ferrous sulfate solution, together with a measure-spoon, for the ingestion of an amount of solution equal to approximately 4 mg Fe / kg / week, enough for a 6-month treatment.

After approximately 7 months, the mean hemoglobin variation (*delta*) of the Intervention Group was higher than the Control. The risk of *delta* variation was proportional to the degree of treatment compliance, except for the “null” compliance.

The mean hemoglobin concentration of the Intervention Group, after 30 months of age, was significantly higher than the Control. In addition, the anemia incidence after 14 months of age was significantly lower among the children who received intervention, but the reversion of a initial anemia status did not depend on the proposed treatment. The weekly supplementation was efficient as prevention, avoiding the hemoglobin declining and stabilizing its levels, but was not associated with the rise of this indicator.

The “broad” or “partial” compliance was observed in 62% of the children, and was similar among anemics and eutrophics. The occurrence of beneficial effects was almost double (58%) the deleterious observed (31%). The type of questioning, however, may have overestimated these secondary effects. Even so the negative effects, when observed, were not related to any reduction of compliance.

The proposed intervention seems to be, in fact, as a viable alternative in accomplishment with Brazil commitment vis-à-vis the United Nations to control iron deficiency anemia.

LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

	pg
Quadro 1- Avaliação de algumas características da população estudada, no início do acompanhamento. São Paulo - SP, 1995/7.	66
Quadro 2- Volume de dose semanal de sulfato ferroso e quantidade de ferro elementar por dose de acordo com a faixa etária. São Paulo - SP, 1996/97.	68
Quadro 3- Resumo dos principais estudos populacionais que avaliaram a eficácia da suplementação intermitente com ferro em crianças pré-escolares.	94
Quadro 4- Resumo de alguns estudos populacionais que avaliam a adesão à suplementação diária com ferro em crianças pré-escolares.	101
Tabela 1- Média de concentração de hemoglobina (g/dL) e <i>delta</i> do estudo prospectivo das crianças do Grupo Controle e Intervenção. São Paulo - SP, 1995/97.	74
Tabela 2- Proporção de pré-escolares do Grupo Controle e Intervenção, estratificados pelo grau de anemia, em relação ao <i>delta</i> de hemoglobina. São Paulo – SP, 1995/97.	76
Tabela 3- Ocorrência de anemia em uma coorte de 526 pré-escolares inicialmente eutróficos ($Hb \geq 11 \text{ g/dL}$), divididos entre Grupo Controle e Intervenção, quanto à idade inicial. São Paulo – SP, 1995/97.	79
Tabela 4- Ocorrência de superação da anemia em uma coorte de 489 pré-escolares inicialmente anêmicos ($Hb < 11 \text{ g/dL}$), divididos entre Grupo Controle e Intervenção, quanto à idade inicial. São Paulo – SP, 1995/97.	80
Tabela 5- Proporção de variação na ingestão de algum medicamento com ferro pelo Grupo Controle em relação à concentração de hemoglobina inicial. São Paulo – SP, 1995/96.	82
Tabela 6- Distribuição das crianças do Grupo Intervenção em relação à adesão e <i>delta</i> de hemoglobina. São Paulo – SP, 1996/97.	84
Tabela 7- Ocorrência de anemia em uma coorte de 222 pré-escolares inicialmente eutróficos, em função do grau de adesão à intervenção. São Paulo – SP, 1996/97.	87
Tabela 8- Distribuição das 432 crianças do Grupo Intervenção em relação à adesão à intervenção e ocorrência de efeitos positivos na criança. São Paulo – SP, 1996/97.	88
Tabela 9- Distribuição das 174 crianças do Grupo Intervenção que aderiram à intervenção (plena ou parcialmente) e que notaram efeitos positivos, em relação ao estado nutricional inicial da criança. São Paulo – SP, 1996/97.	89

Tabela 10 – Distribuição das 432 crianças do Grupo Intervenção em relação à adesão à intervenção e ocorrência de efeitos negativos na criança. São Paulo – SP, 1996/97.	89
Tabela 11 - Distribuição das 133 crianças do Grupo Intervenção que notaram efeitos negativos, em relação à adesão à suplementação semanal. São Paulo – SP, 1996/97.	90
Figura 1 - Fluxo da amostra de crianças com idades entre 4 e 59 meses abordadas para realização de exame bioquímico em estudo de seguimento. São Paulo-SP, 1995/97.	65
Figura 2 - Desenho amostral de estudo de seguimento. São Paulo, 1995/97.	67
Figura 3 - Distribuição dos valores médios de hemoglobina por faixa etária em um grupo de 1015 pré-escolares avaliados em dois momentos. São Paulo - SP, 1995/97.	73
Figura 4 - Distribuição dos valores médios de hemoglobina por faixa etária do Grupo Controle e Intervenção avaliados em dois momentos. São Paulo - SP, 1995/7.	75
Figura 5 - Proporção de variação da concentração de hemoglobina das crianças do Grupo Controle e Intervenção em relação ao estado nutricional inicial de ferro. São Paulo – SP, 1995/97.	77
Figura 6 - Prevalência de anemia em pré-escolares do Grupo Controle e Intervenção no início e término do estudo. São Paulo – SP, 1995/97.	78
Figura 7 – Distribuição da porcentagem de crianças do Grupo Intervenção em relação à adesão à suplementação semanal e à hemoglobina inicial. São Paulo – SP, 1996/97.	81
Figura 8 - Proporção de crianças do Grupo Controle e Intervenção, separadas por estado inicial de ferro, em relação à ingestão de medicamento com ferro. São Paulo – SP, 1995/97.	83
Figura 9 - Proporção de variação do <i>delta</i> em uma coorte de 388 crianças função do grau de adesão à suplementação semanal. São Paulo – SP, 1996/97.	85
Figura 10 - Risco Relativo de variação da hemoglobina em uma coorte de 388 pré-escolares em função do grau de adesão à suplementação semanal com sulfato ferroso. São Paulo – SP, 1996/97.	86
Figura 11 - Ocorrência de efeitos colaterais em uma coorte de 424 crianças do Grupo Intervenção cujas mães responderam ao questionamento sobre observação de efeitos secundários. São Paulo – SP, 1996/97.	91

SUMÁRIO

	pg
Banca Examinadora	iv
Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Resumo	viii
Abstract	ix
Lista de Quadros, Figuras e Tabelas	x
 1 - INTRODUÇÃO	 I
Histórico da anemia e da terapêutica com ferro	1
Prevalência e etiologia no Brasil e no mundo	5
Esforços para controlar a anemia	7
Justificativa	10
 2 - REVISÃO DE LITERATURA	 II
2.1 - BIOQUÍMICA DO FERRO	11
2.1.1 - INGESTÃO	11
Fontes Alimentares	13
2.1.2 - ABSORÇÃO E BIODISPONIBILIDADE	15
Fatores extrínsecos	15
fatores inibidores	16
fatores quelantes que estimulam a absorção	17
Fatores intrínsecos	19
Mecanismo Proposto para Absorção	19
2.1.3 - METABOLISMO	20
2.1.3.1 - Compostos de Ferro no Organismo: distribuição e função metabólica	20
Transporte e Estocagem	21
Compostos essenciais de ferro	23
2.1.3.2 - Excreção	24
Perdas usuais em indivíduos saudáveis	24
Perdas não usuais devido a situações fisiológicas ou patológicas	25
Lactação	25
Parasitoses	25
Sangramentos diversos	27
2.1.3.3 - Ciclo da hemácea	28
2.1.3.4 - Homeostase do ferro	29
2.1.4 - EXCESSO E TOXICIDADE	29
2.2 - NECESSIDADES E RECOMENDAÇÕES	32
2.3 - DIAGNÓSTICO DO ESTADO NUTRICIONAL DE FERRO	34
2.3.1 - Estágios da deficiência e métodos de avaliação	35
2.3.2 - Sensibilidade e especificidade do índice de concentração de hemoglobina no soro	39
2.4 - CONSEQUÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE FERRO EM CRIANÇAS	40
2.4.1 - Imunocompetência e Infecção	41
2.4.2 - Desenvolvimento mental e motor	43
2.4.3 - Regulação Térmica Prejudicada	45
2.4.4 - Intoxicação por chumbo	46
2.5 - FORMAS DE TRATAMENTO E PROFILAXIA	46
2.5.1 – Suplementação a grupos de risco	47
2.5.2 – Fortificação de alimentos	50
2.5.3 – Educação alimentar	54
2.6 - POLÍTICAS E PROGRAMAS GOVERNAMENTAIS DE COMBATE À DEFICIÊNCIA DE FERRO NO BRASIL E SUA INVOLUÇÃO	56

3 - OBJETIVOS	64
4 - METODOLOGIA	65
4.1 - AMOSTRAGEM	65
4.2 - DESENHO DE ESTUDO e DISTRIBUIÇÃO AMOSTRAL	67
4.3 - SUPLEMENTAÇÃO DE SULFATO FERROSO	68
4.4 - SELEÇÃO E DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS	69
Dependente	69
Variação da concentração de hemoglobina entre as duas visitas - <i>delta</i>	69
Independentes	69
Suplemento de ferro	69
Idade da criança na 1ª visita	70
Estado nutricional de ferro	70
Tempo decorrido entre as duas avaliações	70
4.5 - MÉTODO DE DOSAGEM SANGÜÍNEA DE HEMOGLOBINA	70
4.6 - CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS	72
4.7 - ESQUEMA DE ANÁLISE	72
5 - RESULTADOS	73
5.1 - Análise da evolução da concentração de hemoglobina	73
5.2 - Comparação da Prevalência, Taxas de Incidência e Risco Relativo	78
5.3 - Adesão e eficácia da suplementação semanal	81
5.4 - Ocorrência de efeitos positivos em função da adesão à suplementação semanal	87
5.5 - Ocorrência de efeitos negativos em função da adesão à suplementação semanal	89
5.6 - Proporção de efeitos positivos e negativos observados no Grupo Intervenção	91
6 - DISCUSSÃO	92
7 - CONCLUSÕES	105
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107
ANEXO: Formulário sobre “Controle da anemia para crianças que receberam sulfato ferroso”	121

1- INTRODUÇÃO

Histórico da anemia e da terapêutica com ferro

Nos primórdios da evolução humana havia um adequado suprimento de ferro biodisponível. Esse mineral era obtido pelos primeiros seres humanos por meio do consumo de grãos e sementes oleaginosas, aliado à ingestão de frutas ricas em vitamina C. Talvez também comessem carne, que cresceu em importância à medida que ferramentas melhores e uma compleição mais robusta os tornou caçadores mais aptos. Além disso os primitivos homens tinham uma constituição física bem mais frágil que a atual, pesavam em torno de 35 kg e, conseqüentemente, a necessidade desse mineral era menor do que a de hoje (GORDON, 1987; BARRACLOUGH, 1995).

Há cerca de 10.000 anos começaram a arquitetar novas estratégias de sobrevivência e iniciaram, assim, a domesticar animais e cultivar plantas, estabelecendo os fundamentos para a revolução agrícola. Essa transição de coletores e caçadores para agricultores e criadores variou muito conforme a região habitada e ainda hoje existem povos praticantes da caça e coleta como é o caso dos esquimós, dos aborígenes australianos, dos pigmeus na África e de algumas tribos indígenas brasileiras. Essa capacidade de adaptação a diversos tipos de ambientes permitiu que os seres humanos povoassem todos os continentes, de acordo com a modificação do seu estilo de vida em relação à caça/criação e coleta/agricultura (BARRACLOUGH, 1995).

Ao menos cinco tipos de cereais eram cultivados nas diversas regiões: trigo e cevada no Oriente Próximo e Europa; painço e arroz na Eurásia e Extremo Oriente; milho na América Latina. Cada um desses cereais se tornou cultura de subsistência sendo complementado por novas formas de criação animal. Carneiros, cabras, gado e porcos passaram a ser criados próximos às moradas e foram domesticados pelo isolamento em relação à sua população selvagem de origem (BARRACLOUGH, 1995).

Embora os historiadores enfoquem essa mudança como um degrau evolutivo da espécie humana, outros estudos demonstram que a confiança na produção e

beneficiamento dos alimentos frequentemente tem como resultado dietas inadequadas ou desbalanceadas e deterioração da saúde geral em relação aos nossos primitivos ancestrais (GORDON, 1987). ABRAMOVAY (1983) definiu como *fome parcial* ou *específica* a deficiência de nutrientes que, embora presentes na alimentação, aparecem em uma quantidade inadequada. Essa deficiência pode ser devido tanto à dieta pouco variada como ao excesso de beneficiamento dos alimentos.

Além da sua presença na alimentação, o ferro esteve presente também na manufatura de instrumentos associados ao cultivo de cereais, à criação de gado e à fabricação de cerâmica. Durante a denominada Idade do Ferro, entre 1500 a 1200 a.C., seu uso disseminou-se lentamente, substituindo o bronze na confecção de diversos instrumentos. Sabe-se que em 500 a.C. existia ao sul do Egito um importante centro de produção de ferro, porém a difusão do uso desse metal em utensílios de cozinha como panelas, colheres, facas, parece só ter tomado impulso no início da era cristã (BARRACLOUGH, 1995). Atualmente esses artefatos de uso doméstico foram substituídos por metais mais leves e baratos, como o alumínio, em detrimento da saúde, pois sabe-se que a cocção em utensílios de ferro aumenta significativamente o conteúdo desse mineral nos alimentos neles preparados (BRITTIN & NOSSAMAN, 1986).

Essa familiaridade com o ferro pelos nossos ancestrais pode ter conduzido aos primórdios de seu uso medicinal. Nos manuscritos mais antigos, os papiros do Egito, ferrugem era prescrita na formulação de um unguento para prevenir a calvície. Na Grécia antiga, uma solução de ferro com vinho era estimada como restabelecedora da potência masculina, de acordo com histórico descrito por FAIRBANKS (1994).

Segundo consta (DeMAEYER, 1989; DALLMAN, 1991), o amplo uso terapêutico de comprimidos de ferro iniciou-se no princípio do século XIX, depois do informe de Blaud sobre a eficácia deste tratamento em mulheres jovens em que “faltava matéria corante no sangue”. Os tabletes por ele desenvolvidos continham carbonato férrico como principal constituinte. Esse permaneceu como suporte ao tratamento até que se demonstrasse que o ferro ferroso era melhor absorvido que o férrico. Em torno de 50 anos mais tarde, a “pílula de Blaud”, que já se utilizava de maneira generalizada, foi

ridicularizada. Na época, a aparição de ferro nas fezes foi interpretada como impossibilidade de absorção do ferro inorgânico, que não serviria como precursor da hemoglobina. Ainda que essa visão tenha sido atacada antes do término do século, persistiu e recobrou forças na década de 20, quando demonstrou-se que o fígado cozido era mais eficaz do que o carbonato ferroso no que se refere à regeneração do sangue. Em 1932, surgiram provas convincentes de que o ferro inorgânico podia ser utilizado na síntese de hemoglobina, ao observarem que a quantidade de ferro administrado por via parenteral a pacientes com anemia hipocrômica mostrava uma estreita relação com a quantidade de ferro recuperado pela hemoglobina circulante.

Em 1958 um grupo de estudo da Organização Mundial da Saúde reuniu-se em Genebra para discutir o problema pois, já nessa época, a anemia era considerada um problema de saúde pública de considerável importância em países menos desenvolvidos e nas zonas tropicais. Assim, para prevenção e tratamento, esse grupo entendeu que deveria embasar os esforços em quatro pilares: 1) melhoria dos costumes alimentares; 2) luta contra parasitoses que produzem perdas de sangue; 3) enriquecimento de alimentos e 4) administração profilática de ferro aos grupos vulneráveis. Em relação a esse último ponto, recomendava-se a administração de sulfato ferroso (“ou um composto de ferro equivalente”) por via oral, em doses de 1 a 2g diárias, suficientes para corrigir o problema, sem necessitar de administração parenteral de ferro ou mesmo de ácido fólico ou vitamina B₁₂ (OMS, 1959). Nesse informe não se havia determinado, ainda, o tempo de tratamento, bem como não havia consenso sobre a quantidade de ferro livre a ser administrada, já que em outro momento era descrita uma experiência bem sucedida com 6,6 mg de ferro livre na forma de sulfato ferroso. Além disso, era dada uma ênfase maior em programas de enriquecimento de alimentos.

Quase uma década mais tarde, outro grupo reuniu-se (OMS, 1968) e, em relação à profilaxia, os mesmos quatro pilares foram enfatizados. No que tange ao tratamento com escolares, o grupo entendia que era conveniente praticar reconhecimentos coletivos e tratar aqueles em que se comprovasse a carência, sendo útil combinar com tratamento antiparasitário. Mais uma vez era dada maior ênfase aos programas de enriquecimento de alimentos como medida imediata, que deveria vir complementada por medidas a longo prazo como saneamento, educação e produção

de alimentos. O grupo reconhecia que ainda não havia conhecimentos suficientes para se estabelecer uma definição internacional sobre as necessidades humanas desse mineral e não se fazia alusão à quantidade de ferro necessário para programas de prevenção e tratamento.

Novamente, em 1974, reuniu-se outro grupo de estudiosos patrocinado pela OMS. Enfatizou-se que a carência de ferro era a causa mais comum de anemia, seguida pela carência de folatos. Nessa reunião foi esboçado um plano de ação com o objetivo de ajudar as autoridades de saúde pública a empreenderem uma ação adequada para combater a anemia nutricional. De acordo com esse plano, haveria de se estimar a prevalência de anemia e carência de ferro e folato. Se fosse observada prevalência elevada de anemia, proceder-se-ia a uma suplementação terapêutica; se essa prevalência fosse moderada, decidir-se-ia pelo enriquecimento e/ou administração de suplementos. O enriquecimento teria a vantagem de oferecer uma fonte contínua de ferro, mas as grandes quantidades que devem ser absorvidas e a falta de um veículo adequado para o enriquecimento poderiam tornar a suplementação como a melhor medida profilática. Nesse informe, pela primeira vez, o grupo propõe um prazo de tratamento de 3 meses, com duas ou mais doses de 50 a 200 mg de ferro em tabletes, em um estudo piloto de suplementação terapêutica com uma população de ensaio. Baseado nesse estudo piloto, as doses e o prazo seriam ajustados para, finalmente, ser aplicada a terapêutica em nível nacional (OMS, 1975).

Em 1989, DeMAEYER publicou um guia sobre prevenção e controle da anemia, a convite da OMS, a partir de um encontro do Grupo Consultivo Internacional sobre Anemias Nutricionais (INACG) ocorrido em 1987. Já passadas 3 décadas desde a primeira série de informes técnicos, esse guia apresenta um embasamento e segurança maior nas suas opções para resolver o problema. O tratamento é apresentado como tecnicamente muito simples, “requerendo apenas a administração de ferro medicinal apesar de, por uma série de razões, milhões de indivíduos anêmicos permanecerem não tratados”*. Considerou-se prevenção um tema mais complexo e assumiu-se que a suplementação rotineira de grupos de risco seria considerada prevenção também. No caso de pré-escolares, a dose recomendada para

* Tradução da autora

tratamento foi de 3 mg/kg/dia por três meses. Para prevenção a dose seria de 30 mg/dia por um período de 2 a 3 semanas “várias vezes ao ano”*, para assegurar cobertura mais uniforme e maior adesão.

Prevalência e etiologia no Brasil e no mundo

No Brasil a anemia ferropriva vem aumentando progressivamente nas últimas décadas. Em São Paulo, estudo com base populacional realizado por SIGULEM et al (1978) em 1973/74, revelou índices de 24% em crianças de até 60 meses. Passados dez anos, utilizando processo amostral similar, MONTEIRO & SZARFARC (1988) encontraram cerca de 35% de crianças com anemia, sendo que as maiores prevalências foram encontradas entre os 6 e 11 meses (54%) e dos 12 aos 24 meses de idade (58%). Em 1992, em estudo realizado pela Secretaria de Saúde do Estado com crianças menores de 2 anos que freqüentavam unidades básicas de saúde, encontrou-se 59% de prevalência de anemia (TORRES, SATO, QUEIROZ, 1994). FISBERG et al (1995) encontraram valores de 75% em crianças de até 36 meses freqüentadoras de creches públicas na cidade de São Paulo.

Em nível mundial, em uma estimativa publicada há mais de uma década, baseada na coletânea de 523 estudos disponíveis nos arquivos da OMS datados de 1960 até 1984, chegou-se à conclusão que a prevalência total de anemia no mundo situava-se ao redor de 30% de uma população estimada em 5 bilhões em 1980. Expresso em números absolutos, 1,5 bilhões de indivíduos eram anêmicos, sendo que desse total, 1,4 bilhões provinham de países em desenvolvimento. Gestantes e crianças são as mais afetadas, com uma estimativa global de 51% e 43%, respectivamente (DeMAEYER & ADIELS-TEGMAN, 1985; atualizado por DeMAEYER, 1989).

Muitos fatores estão envolvidos na causalidade da anemia, mas nem todos de origem nutricional. Malária, parasitoses intestinais (tanto ancilostomíase quanto necatoriasis), esquistossomose e outras infecções são fatores importantes em climas tropicais. Doenças hemolíticas congênitas como anemia falciforme e talassemia são também encontradas, especialmente em certas populações africanas, asiáticas e mediterrâneas. Um cálculo rude, descontando esses outros fatores, dará uma estimativa de 700 a 800 milhões de indivíduos afetados por anemia ferropriva

(DeMAEYER & ADIELS-TEGMAN, 1985; atualizado por DeMAEYER, 1989). Esta é uma estimativa otimista, desde que a anemia é o estágio final de um processo relativamente longo de deterioração dos níveis de hemoglobina. Muitos outros indivíduos são ferro-deficientes sem anemia, sofrendo, contudo, os efeitos adversos à saúde.

A anemia nutricional pode ser definida como “um estado em que a concentração de hemoglobina no sangue é anormalmente baixa em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem dessa carência”* (OMS, 1968). Vários são os nutrientes cuja falta concorre para a instalação das anemias carenciais, porém o ferro é dentre eles o mais importante, sendo responsável por cerca de 90% delas. Outro fator etiológico é a deficiência de folatos. As deficiências de proteína, vitamina B₁₂ e cobre afetam grupos restritos como vegetarianos, prematuros, crianças desnutridas com diarreia prolongada, e pacientes submetidos a alimentação parenteral, não constituindo, portanto, problema de saúde pública (VANNUCCHI, FREITAS, SZARFARC, 1992).

A palidez da anemia sempre esteve associada a fraqueza e cansaço, muito antes de sua causa ser conhecida. Posteriormente, reconheceu-se que quando o ferro disponível às células da medula óssea era insuficiente para a produção normal de hemoglobina, as novas hemáceas produzidas ocorriam em menor número e tamanho. Em consequência, o sangue apresentava menos hemoglobina, essencial para o transporte de oxigênio, e o indivíduo adquiria uma anemia hipocrômica-microcítica.

O ferro representa menos de 1% da molécula de hemoglobina, mas, como existem cerca de vinte mil bilhões de eritrócitos no sangue, o papel do ferro na sua formação assume alto significado, sobretudo porque o eritrócito maduro é essencialmente constituído de hemoglobina (POURCHET-CAMPOS, 1985). Sendo assim, a carência de ferro atinge, em maior ou menor grau, todas as células de um organismo vivo e se traduz por uma enfermidade sistêmica com múltiplos sintomas, conforme os órgãos afetados.

A anemia é apenas o último dentre os três estágios de deficiência de ferro, que formam um *continuum*. No primeiro estágio, há uma depleção nos estoques de ferro

* tradução da autora

corporal, podendo ser detectado por uma diminuição da ferritina plasmática. O segundo é denominado eritropoiese normocítica ferro-deficiente, estágio em que a saturação da transferrina é reduzida e a protoporfirina eritrocitária eleva-se, mas a hemoglobina permanece nos seus níveis normais em 95% dos casos. Somente no terceiro estágio da deficiência os níveis de hemoglobina estarão diminuídos e as hemáceas se apresentarão microcíticas e hipocrômicas. Assim, apesar da deficiência de ferro ser freqüentemente considerada como sinônimo de anemia, apenas parte dos indivíduos desenvolvem essa condição que é, de fato, uma manifestação da deficiência severa ou prolongada desse mineral. Portanto, a mais clara definição operacional para anemia ferropriva é a resposta da concentração de hemoglobina à administração oral de ferro (HERBERT, 1987).

Esforços para controlar a anemia

A suplementação de ferro em grupos de risco é o tratamento mais óbvio e reconhecido há décadas como forma efetiva de combater a carência, a curto prazo. No entanto, essa intervenção não tem se mostrado eficaz quando usada como estratégia de Saúde Pública. As razões para esse limitado sucesso, provavelmente, estão relacionadas com: desordens gastrointestinais devido a doses diárias do suplemento; inadequada procura e distribuição do medicamento; esquecimento em tomar o medicamento diariamente por um período de tempo tão prolongado, quando o indivíduo já não mais percebe os sintomas da carência.

É fato que a administração diária de doses relativamente altas de ferro resulta em rápido declínio na absorção do mineral. Isso produz um epitélio gastrointestinal permanentemente sobrecarregado com ferro, condição essa não fisiológica e, possivelmente, a responsável pelos efeitos gastrointestinais indesejáveis. Sendo assim, VITERI et al (1995), trabalhando com ratos anêmicos, testaram a hipótese de superar esse efeito bloqueador oferecendo suplemento em tempo semelhante à renovação celular gastrointestinal, que em roedores é de três dias. Concluíram que essa terapêutica melhorou a absorção real em mais de 2,5 vezes comparado com doses similares oferecidas diariamente. Transportando essa experiência bem sucedida para um grupo de pré-escolares, observou que a suplementação a cada 7 dias (tempo

de renovação da mucosa intestinal em humanos) foi tão efetiva quanto a diária e atingiu um índice insignificante de efeitos colaterais – 4% – em contraste com 36% naqueles recebendo doses diárias (LIU et al, 1995). Outros autores obtiveram o mesmo êxito em corrigir a anemia com suplementação uma ou duas vezes por semana em pré-escolares (SCHULTINK et al, 1995; BERGER et al, 1997; PALUPI et al, 1997) e em gestantes (RIDWAN et al, 1996).

Apesar desses recentes trabalhos demonstrando as vantagens da suplementação intermitente em relação à diária, existem autores que discordam em relação a esse assunto pois, em estudo de absorção de ferro com isótopos marcados realizado em humanos, observou-se que a absorção desse mineral diferia quando ingerido semanal ou diariamente (COOK & REDDY, 1995). Esses autores propõem o uso de suplementos diários de um preparado denominado de *gastric delivery system* – GDS – que retém o sulfato ferroso no estômago, liberando-o lentamente para o duodeno, evitando, assim, a sobrecarga nas células da mucosa. Dessa forma, o mesmo efeito terapêutico poderia ser obtido com uma dose menor de ferro enquanto a aderência ao tratamento aumentaria devido à diminuição dos efeitos colaterais (COOK et al, 1990). Infelizmente, esse preparado é mais caro que as comumente usadas soluções de sulfato ferroso e, embora produza menos efeitos indesejáveis, obtém a mesma eficácia. Além disso, a adesão ao tratamento com GDS – 61% –, ainda que o dobro do que com o tratamento convencional (PALTI et al, 1987; EKSTRÖM et al, 1996; SZARFARC et al, 1996), não é de todo satisfatória.

Muito embora as experiências bem sucedidas da suplementação semanal sejam recentes e ainda refutadas por alguns, é inegável que possui várias vantagens se for implantada na rede básica de saúde. Primeiramente, porque a adesão é, em grande parte, influenciada pela ocorrência de efeitos indesejáveis do tratamento, que é diretamente relacionada à dose. Muito provavelmente a adesão aumentará se o suplemento tiver que ser tomado apenas uma vez por semana. Em segundo lugar, os gastos envolvendo programas de suplementação para controle da anemia serão diminuídos, já que o custo de uma suplementação semanal fica reduzido a 1/7 do custo diário. Outro aspecto, não menos importante, é que, ingerindo menos suplemento com ferro, diminui a interação negativa que esse mineral exerce sobre outros micronutrientes, como o zinco (SOLOMONS, 1986).

A preocupação das instituições nacionais com a anemia ferropriva não é recente. Na década de 70 o Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição – INAN – promoveu vários Encontros e Seminários com o interesse de avaliar propostas de estudiosos do assunto para elaborar um Programa Nacional com vistas ao controle da anemia nutricional na população materno-infantil. Embora no início da década de 80 muitos indivíduos tenham sido beneficiados com a implantação do Programa, poucos anos depois as atividades foram sendo desativadas. Ainda no final dos anos 80 houve uma tentativa de retomar o Programa mas, com o enfraquecimento do INAN, esses esforços não obtiveram êxito e no início da década de 90 esse Programa já se encontrava completamente desativado (SCHMITZ et al, 1997).

No estado de São Paulo, tem sido estudadas estratégias de combate a essa carência nutricional pelo Grupo de Atenção à Nutrição da Secretaria de Saúde. No ano de 1993 foi avaliada uma terapêutica de intervenção no combate à carência de ferro em crianças de 6 a 23 meses, atendidas em unidades básicas de saúde no Estado. Decorrido o prazo de 30 dias de tratamento, observou-se que apenas cerca de 37% das crianças anêmicas e 52% das não anêmicas retornaram para reavaliação. Dessas, somente pouco mais da metade recebeu a medicação corretamente, sendo o esquecimento o principal motivo alegado pelas mães pela incorreta administração do suplemento. Ainda assim, mesmo com o medicamento prescrito em doses profiláticas e com apenas metade das mães ofertando-o corretamente, houve uma redução no número de crianças anêmicas e um aumento daquelas com hemoglobina ≥ 12 g/dL. Com esses resultados os autores concluem que a terapêutica com doses profiláticas de sulfato ferroso, apesar de se mostrar eficiente na recuperação dos níveis de hemoglobina, apresenta sérios entraves operacionais. Dentro dessa visão, entendem que a fortificação de alimentos pode ser um caminho para a rápida resolução do problema (TORRES, SATO, QUEIROZ, 1994).

Embora a fortificação seja uma medida deveras importante, não invalida uma proposta de suplementação medicamentosa com doses profiláticas. Afinal, para implantação de um programa de fortificação deve-se identificar o potencial de absorção do ferro contido em refeições habituais entre a população alvo, onde o alimento que se pretende fortificar esteja presente. É imprescindível que o(s) alimento(s) eleito(s) tenha(m) um consumo generalizado, que a quantidade ingerida

seja razoavelmente homogênea e, além disso, não devem conter substâncias que interfiram na absorção desse mineral.

Justificativa

Há muito se estuda a deficiência de ferro e diversos mecanismos de controle já foram propostos, porém a anemia ferropriva continua crescendo em nosso meio, especialmente em crianças pré-escolares em municípios que contam com relativa estrutura de saúde, como São Paulo.

Entre as diretrizes da atual Política Nacional de Alimentação, uma das prioridades estabelecidas foi a redução da anemia. No início desse ano de 1999 foi firmado compromisso social entre vários setores da sociedade com a meta de reduzir a anemia ferropriva em pré-escolares e escolares brasileiros em 1/3 até o ano 2003. Todas as ações que venham a contribuir para atingir essa meta são importantes e urgentes.

Faz-se necessário, então, avaliar a eficácia de um regime de suplementação semanal com sulfato ferroso, anterior à implantação de políticas de controle dessa carência, para melhor adequar a dosagem a ser distribuída, forma de distribuição do suplemento, tempo de tratamento e sua relação com a adesão, efeitos benéficos e deletérios, e percepção da mãe frente ao problema diagnosticado.

2- REVISÃO DE LITERATURA

Ferro é o mineral mais abundante da crosta terrestre, o que torna surpreendente o fato de sua deficiência ser a mais prevalente carência nutricional no mundo.

Esse oligoelemento foi o primeiro a ter sua importância estabelecida, seguido então pelo zinco. Segundo consta, foi primeiro reconhecido como constituinte corporal em 1713 por LÉRNERY¹. Em 1800 LECANU² identificou-o na molécula de hemoglobina, e hoje sabe-se de seu importante papel na ligação às moléculas de oxigênio para permitir seu transporte pelo sangue.

2.1- BIOQUÍMICA DO FERRO

A simples determinação química das quantidades de ferro não é suficiente para caracterizar o valor nutricional desse mineral em um alimento. Isto porque, embora possa estar presente na dieta, não se torna totalmente disponível ao organismo durante o metabolismo, isto é, durante a digestão, absorção e utilização a nível celular. O estado nutricional de ferro é um importante determinante da taxa de absorção de ferro não-heme (MONSEN et al, 1978). Além disso, a deficiência de ferro na alimentação não é a única causa de anemia. Existem outras como as devidas a malária, parasitoses intestinais, fatores genéticos. Não obstante, a ingestão insuficiente – reduzido conteúdo na dieta e baixa absorção – é a causa de metade das anemias no mundo (ACC/SCN, 1997).

2.1.1 - INGESTÃO

As informações concernentes à ingestão de ferro são muito fragmentadas e obtidas, em geral, de inquéritos e tabelas de composição de alimentos, mais do que de análise bromatológica da dieta. Além disso, soma-se o fato de que as fontes e

¹ LÉRNERY. *apud* GUTHRIE, H.A. & PICCIANO, M.F. - **Micronutrient minerals**. St. Louis, Mosby, 1995. p.334.

² LECANU. *apud* GUTHRIE, H.A. & PICCIANO, M.F. - **Micronutrient minerals**. St. Louis, Mosby, 1995. p.334.

biodisponibilidade desse microelemento são influenciadas pela composição da alimentação.

Em estudo de Folhas de Balanço de Alimentos (OPAS, 1987), observa-se que entre 1963-76 a tendência de disponibilidade de ferro para consumo foi decrescente nos continentes da África, Ásia e América do Sul. Parece que esse decréscimo se manteve, e isso tem sido motivo de preocupação por parte dos organismos internacionais (ACC/SCN, 1997).

No Brasil são escassas as informações sobre consumo alimentar. Em nível nacional, SZARFARC, STEFANINI & LERNER (1995) levantaram dados de estudos sobre despesa familiar com alimentação, realizados em três momentos, nas principais áreas metropolitanas do Brasil, com a finalidade de analisar a tendência de consumo alimentar em três décadas: 1961/62, 1974/75, 1987/88. As autoras observaram que, além da queda global de consumo de alimentos, houveram mudanças consideráveis nas práticas alimentares dos brasileiros. Uma das mais importantes foi a substituição do feijão por outros alimentos mais pobres no mineral. Observaram, também, aumento importante no consumo de frango, alimento esse que teve seu preço reduzido devido a mudanças político-econômicas que incentivaram a sua produção. Infelizmente esse aumento não compensou a diminuição apresentada no consumo das demais carnes (bovinos, suínos, peixes), com exceção de São Paulo. Pode-se supor, então, que a ocorrência de anemia esteja aumentando, principalmente entre grupos de baixa renda, em função da dieta.

Em nível de regiões ou municípios, as informações existentes provêm em geral de pequenos estudos realizados em amostras com base populacional pouco definida e de difícil inferência para conjuntos maiores da população.

Especificamente no município de São Paulo, no ano de 1984-85 foi realizado inquérito recordatório das últimas 24 horas para avaliar o consumo alimentar em uma subamostra de 305 crianças de 0 a 5 anos (MONTEIRO & SZARFARC, 1988). Com referência ao ferro, as adequações médias nunca ultrapassaram 100%, sendo especialmente baixas no primeiro ano de vida, quando nenhuma dieta atingiu a recomendação de ingestão. Verificou-se que em apenas 13,7% dos casos as necessidades para o nutriente foram atingidas. Analisando-se a pauta alimentar das

crianças nos dois primeiros anos de vida, notou-se que as fontes dietéticas de ferro eram escassas. O leite materno era oferecido apenas até o terceiro ou quarto mês de vida, quando então era substituído pelo leite de vaca. A carne e o feijão aparecem de modo sistemático apenas após 1 ano de idade e, mesmo assim, em quantidades muito pequenas. Hortaliças de folha não fazem parte da alimentação habitual das crianças em nenhuma idade.

Mais recentemente, EGASHIRA (1998), estudando densidade energética em pré-escolares no município de São Paulo, observou que em 34 crianças menores de 6 meses de idade, 38% já não eram amamentadas ao seio e 62% recebiam outros alimentos incluindo chás e outros leites, alimentos esses reconhecidamente pobres em ferro e com substâncias quelantes do mineral. Observou também uma predominância de alimentação láctea na faixa etária de menores de 2 anos, corroborando os estudos citados anteriormente (SZARFARC et al, 1985; MONTEIRO & SZARFARC, 1988).

Fontes Alimentares

Várias são as fontes dietéticas de ferro, mas pode-se classificá-las como fontes de ferro heme ou não heme. O heme é o constituinte da hemoglobina e mioglobina e, por isso, está presente nas **carnes em geral**. Responde por uma fração pequena do total de ferro dietético – aproximadamente 10 a 15% nos países desenvolvidos e bem menos nos países em desenvolvimento (DeMAEYER, 1989). **Fígado** é a maior fonte de ferro heme, podendo ter bem mais do que o dobro desse mineral em relação à carne magra (FIBGE, 1981). Infelizmente não goza de boa aceitação junto à população e tem o mesmo preço da carne de primeira. Os **ovos**, embora contenham razoável quantidade de ferro especificamente na gema, não são boas fontes devido à presença da proteína *phosvitin* que prejudica sua absorção (LINDER, 1991). **Leite** e derivados são pobres nesse elemento (FIBGE, 1981), o que traz sérias implicações para as crianças. O leite materno, no entanto, torna-se uma fonte de ferro importante devido à absorção de 50%, contra apenas 10% do leite de vaca (SAARINEN, SIIMES, DALLMAN, 1977).

O segundo tipo, ferro não-heme, é encontrado em variadas concentrações a partir de três fontes: (a) dietética, (b) de “contaminação” e (c) fortificação (DeMAEYER, 1989).

(a) O ferro de origem dietética provém de alimentos vegetais como cereais, tubérculos, hortaliças e leguminosas. A biodisponibilidade desse ferro é determinada pela presença de fatores inibidores e promotores consumidos na mesma refeição. A velha crença de que **hortaliças** são boas fontes é parcialmente correta. Recentemente, PEE et al (1996), após revisão de literatura e em um estudo de intervenção na Indonésia, concluíram que a efetividade dos vegetais em melhorar o nível de ferro é inconclusiva. Embora tenham considerável quantidade, seu ferro é de baixa disponibilidade devido ao elevado conteúdo de oxalato, um potente agente inibidor da absorção, especialmente o espinafre. O brócoli pode ser uma exceção, devido ao seu alto teor de ferro e provavelmente baixa concentração de oxalatos e fitatos (LINDER, 1991). Os **cereais** e **leguminosas**, por sua vez, possuem outro grupo de agentes quelantes, os fitatos. Ainda assim, devido ao seu elevado consumo diário, os feijões podem ser considerados uma boa fonte desse nutriente. Se for utilizado um processo de germinação nesses grãos, o conteúdo de fitato pode ser reduzido à metade (REDDY, BALAKRISHNAN, SALUNKHE, 1978), o que certamente melhora a absorção. Outros fatores inibidores são os taninos, presentes nos chás e em alguns vegetais folhosos, bioflavonóides presentes nas frutas e possivelmente algumas formas de fibras. Felizmente, existem fatores quelantes que promovem a absorção (LINDER, 1991), especialmente o ácido ascórbico presente nas frutas e em alguns legumes (repolho, pimentões, brócoli, couve-flor), e proteínas em geral, especialmente proteína animal.

(b) A segunda fonte de ferro não-heme é obtida a partir da contaminação pelos utensílios (BRITTIN & NOSSAMAN, 1986), solo, poeira, água, entre outros. A biodisponibilidade proveniente dessa fonte é usualmente pequena, mas pode estar presente em grandes quantidades, especialmente em países em desenvolvimento e, nesse caso, sua contribuição para o total de ferro ingerido não seria insignificante (DeMAEYER, 1989).

(c) Finalmente, o ferro obtido a partir de fortificação de alimentos tem vários potenciais de absorção, dependendo da formulação utilizada. Esse assunto será melhor abordado no item 2.5.

É evidente, pois, que a quantidade total de ferro nos alimentos é um pobre indicador da adequação desse mineral na dieta e que a quantidade potencialmente disponível depende da natureza do ferro e da composição da alimentação em que está inserido. Essa quantidade absorvida pode variar de 3 a 20%, conforme modelo proposto por MONSEN et al (1978).

2.1.2 - ABSORÇÃO E BIODISPONIBILIDADE

Embora os dois termos invariavelmente sejam considerados como tendo o mesmo significado, na verdade biodisponibilidade é mais abrangente e inclui não só a proporção do ferro ingerido, que se torna disponível ao organismo após a absorção, mas também quando finalizados os processos metabólicos (BRODY, 1994). A biodisponibilidade, ou simplesmente disponibilidade, pode ser medida preparando-se um alimento contendo ferro radioativo, nutrindo um indivíduo e medindo a incorporação da radioatividade na hemoglobina das hemáceas. O alimento radioativo pode ser preparado adicionando-se um radioisótopo – ^{59}Fe ou ^{55}Fe – ou cultivando-o, seja planta ou animal, na presença de ferro marcado.

A biodisponibilidade é afetada por fatores extrínsecos e intrínsecos. As necessidades individuais do mineral devidas ao estado nutricional e de saúde, sexo e idade são fatores intrínsecos. Componentes da dieta são fatores extrínsecos e podem agir como promotores ou inibidores.

Fatores extrínsecos

Segundo relato de FAIRBANKS (1994), os primeiros estudos sobre fatores extrínsecos agindo na absorção de ferro foram efetuados com técnicas de balanço, mas as pequenas diferenças entre ferro ingerido e perdas fecais eram difíceis de serem medidas com precisão. A partir da década de 50 a maior parte dos dados passaram a ser obtidos com alimentos contendo radioisótopos, porém administrados isoladamente e não interagindo entre si.

Pioneiros em demonstrarem a interação de alimentos em uma mesma refeição, LAYRISSE, MARTINEZ-TORRES & ROCHE (1968) observaram o efeito facilitador da carne e do peixe na absorção do ferro contido em alimentos de origem vegetal. Mais tarde, estudando 520 indivíduos ingerindo 7 alimentos vegetais e 3 de origem animal, LAYRISSE & MARTINEZ-TORRES (1971) notaram que absorção de ferro das carnes excedeu 10%, enquanto que nos alimentos vegetais era em torno de 1% (arroz e espinafre) a 5% (feijões, milho, outros vegetais). Nesse estudo a interação entre os alimentos não foi determinada, uma vez que as doses eram oferecidas isoladamente.

Os efeitos das fontes alimentares é mais pronunciado para o ferro não-heme, já que a absorção do heme independe da composição da dieta, variando em torno de 20% (BEZWODA et al, 1983). A absorção do não-heme é determinada por fatores estimuladores, que mantêm o íon sob a forma reduzida (Fe^{++}) solúvel, e por inibidores que se ligam ao ferro, tornando-o insolúvel e impedindo sua absorção.

A seguir serão descritos alguns **fatores inibidores**:

Ácidos orgânicos: O ácido fítico contém fósforo (P) e é encontrado em cereais integrais, fibras e feijões. Tem sido identificado como o maior agente inibidor da absorção do ferro (LAYRISSE & MARTINEZ-TORRES, 1971; GILLOOLY et al, 1983; COOK et al, 1997). Mais recentemente tem sido sugerido que não é o responsável sozinho; fibra e outros polissacarídeos aparecem como importantes quelantes. Porém é discutível se são os componentes da fibra, o ácido fítico, ou ambos os responsáveis pelo decréscimo na absorção, afinal os dois sempre ocorrem juntos no alimento. Estudos *in vitro* adicionando um ou outro componente tem sido realizados, mas a interpretação desses resultados é difícil e a extrapolação para dieta normal costuma ser impossível (FRØLICH, 1993). Fibras também podem diminuir a absorção devido ao aumento do trânsito intestinal. Outro fator inibidor é o ácido oxálico, que converte o ferro em uma forma insolúvel e é encontrado no espinafre, beterraba e em algumas leguminosas (GUTHRIE & PICCIANO, 1995; GILLOOLY et al, 1983). Felizmente o efeito desses compostos

orgânicos pode ser compensado pelo aumento no consumo de ácido ascórbico, como veremos quando tratarmos do assunto fatores promotores da absorção.

Polifenóis: Grupo de quelantes poderosos, inclui o tanino, presente nos chás, cafés, chocolate, vinho tinto e, em menor proporção, em alguns vegetais e leguminosas (ROSSANDER, HALLBERG, BJÖRN-RASMUSSEN, 1979; GILOOLY et al, 1983; HURRELL, 1997a). Existe uma forte relação inversa entre o conteúdo de polifenóis na alimentação e absorção de ferro (GILOOLY et al, 1983). Novamente, a ação desses compostos pode ser contra-atacada pelo ácido ascórbico e pela presença de carne (ROSSANDER et al, 1979).

Minerais: O efeito do cálcio na absorção de ferro em humanos tem oferecido resultados conflitantes. HALLBERG & ROSSANDER (1982) reportaram que a substituição de leite por água em uma refeição de hambúrguer não influenciou na absorção de ferro. Mais tarde, no entanto, os mesmos autores descreveram que a inclusão de leite, queijo ou cloreto de cálcio em pães reduziu a absorção de ferro em 50-60% (HALLBERG et al, 1991). TURNLUND et al (1990), usando métodos *in vivo* e *in vitro*, reconheceram que a absorção de ferro em dietas baseadas em cereais não difere quando adicionado leite. HURRELL (1997a) entende que, em uma refeição complexa, a combinação de efeitos inibidores e estimuladores podem mascarar o efeito inibidor potencial do cálcio.

Uma alta ingestão de manganês pode diminuir a absorção de ferro não-heme porque esses dois minerais parecem competir pelo mesmo carreador (GUTHRIE & PICCIANO, 1995). Existem evidências de que outros minerais próximos ao ferro na tabela periódica também competem pelo mesmo mecanismo absorptivo: cobalto, níquel, zinco e cádmio (LYNCH, 1997; COZZOLINO, 1997).

Existe outro conjunto de **fatores quelantes que estimulam a absorção**, pois mantém o ferro na sua forma reduzida e, portanto, solúvel:

Ácidos orgânicos: Dentre os vários promotores da absorção de ferro, o ácido ascórbico é o mais conhecido, devido à sua propriedade redutora e quelante

desse mineral. CONRAD & SCHADE (1968) demonstraram que acima de um pH 4 quase todo o ferro precipita-se na forma de *ferric chloride*, mas se ácido ascórbico for adicionado à essa solução, um complexo de ferro com ácido ascórbico é formado e permanece solúvel em variações maiores de pH. Por esse motivo, só favorece a absorção se ingerido juntamente com o ferro. Métodos de preparação dos alimentos, especialmente assar em altas temperaturas e cozimento prolongado, leva à oxidação da vitamina e perda de suas propriedades (SAYERS et al, 1973). Ele é capaz de melhorar a absorção em refeições com baixa disponibilidade e contendo potentes inibidores como polifenóis e fitatos (ROSSANDER et al, 1979) e seu efeito promotor da absorção é dose dependente (DERMAN et al, 1980; LYNCH & COOK, 1980). Por tudo isso, em dietas com pouca ou nenhuma carne, o conteúdo de ácido ascórbico é um dado crucial na determinação do valor nutritivo de ferro na alimentação (MONSEN et al, 1978).

Embora menos estudados, os ácidos cítrico, málico, tartárico e lático presentes nos vegetais, frutas, temperos e leite parecem também conferir um aumento significativo na absorção do ferro (GILLOOLY et al, 1983; SKIKNE & BAYNES, 1994).

Proteína tecidual: Qualquer proteína de tecido animal melhora o estado nutricional de ferro seja por fornecer boas quantidades de ferro heme como também pelo aumento na absorção de ferro não-heme. Conforme descreveu LYNCH (1997) em um recente Simpósio sobre deficiência de ferro, o fator presente no tecido animal, responsável pelo aumento na absorção, permanece muito pouco caracterizado. Tem sido sugerido que a liberação de peptídeos durante a digestão, em particular resíduos contendo o aminoácido cisteína, poderiam agir aumentando a solubilidade de ferro inorgânico (HURRELL, 1997a). No entanto, estudos *in vitro* tem demonstrado resultados contraditórios. Os efeitos do “fator carne” podem ser mais complexos e vários mecanismos podem estar envolvidos, como: redução da ação dos polifenóis, efeito redutor no ferro inorgânico, estimulação do suco gástrico.

Há que se tomar cuidado ao se fazer inferências a respeito desses resultados pois a grande maioria dos estudos provêm de pesquisas com refeições isoladas, e não refletem as condições usuais encontradas durante o processo absorptivo.

Fatores intrínsecos:

As necessidades individuais devidas ao estado nutricional e de saúde, sexo e idade são consideradas fatores intrínsecos.

Estado nutricional de ferro: É considerado o mais importante determinante da taxa de absorção do ferro, seja heme ou não-heme (BEARD, DAWSON, PIÑERO, 1997), mas o mecanismo que induz esse aumento na captação ainda é desconhecido. A absorção é máxima quando um sal solúvel de ferro é administrado a um indivíduo anêmico em jejum (BEZWODA et al, 1983; LYNCH, 1997).

Baixa acidez gástrica: Resultado de decréscimo da secreção de ácido clorídrico pelo estômago devido ao consumo excessivo de antiácidos, cirurgias, idade avançada. O ácido clorídrico é um potente agente solubilizante do ferro não-heme, especialmente o férrico – Fe^{+++} (GUTHRIE & PICCIANO, 1995).

Mecanismo Proposto para Absorção

A absorção do ferro pode ocorrer em qualquer nível do intestino delgado, mas é mais eficiente no duodeno (FAIRBANKS, 1994). Antes de ser captado pela borda em escova, o átomo de ferro deve atravessar a camada mucosa, que tem propriedades solubilizantes do íon (CONRAD, UMBREIT & MOORE, 1991). A passagem do íon pela mucosa pode ser facilitada também pela presença de outros fatores tais como ácidos orgânicos, ácido taurocólico presente na bile e polipeptídeos derivados da digestão das carnes presentes na refeição. Os *pools* de ferro disponíveis para absorção, heme e não-heme, utilizam-se de diferentes mecanismos absorptivos.

A absorção do ferro heme, constituinte da hemoglobina e mioglobina e presente exclusivamente nas carnes, ocorre de forma eficiente, pois o mineral permanece protegido dentro do complexo porfirínico e não interage com fatores inibidores de

sua absorção (BEZWODA et al, 1983). Apesar da proporção de ferro heme presente nos tecidos animais variar, admite-se uma média de 40% do ferro total das carnes (HERBERT, 1987), com uma absorção média de 20% (BEZWODA et al, 1983). Segundo modelo proposto (GUTHRIE & PICCIANO, 1995; BEARD et al, 1997), uma vez dentro da célula, o Fe^{+++} é liberado do heme pela enzima heme-oxigenase e junta-se ao *pool* intracelular para ser absorvido ligado à transferrina.

O remanescente 60% do ferro das carnes e todo o ferro dos produtos vegetais é considerado não-heme. É a principal forma do nutriente nas dietas e tem potencial de absorção determinado pelas reservas corporais e pelos componentes da refeição onde está inserido. Consiste em sais alimentares contendo ferro ferroso (Fe^{++}) ou férrico (Fe^{+++}). Muito do ferro presente nos alimentos está na forma reduzida, mas na maior parte dos suplementos encontra-se na forma ferrosa (GUTHRIE & PICCIANO, 1995). O ferro divalente (Fe^{++}) é mais solúvel do que o trivalente (Fe^{+++}) e, por isso, atravessa o fluido intestinal e atinge as células epiteliais da borda em escova mais rapidamente. Na membrana da borda em escova deve ser oxidado a Fe^{+++} para, então, ligar-se a um receptor denominado *membrane iron binding protein* (MIBP) que transfere o íon para o meio intracelular e, dessa forma, é captado pela transferrina que irá transportá-lo para a corrente sanguínea (FAIRBANKS, 1994; GUTHRIE & PICCIANO, 1995). A apotransferrina presente no citosol da célula da mucosa intestinal parece acelerar a absorção.

2.1.3 - METABOLISMO:

2.1.3.1 - Compostos de Ferro no Organismo:

distribuição e função metabólica

A quantidade total média de ferro existente no organismo é de aproximadamente 40 a 50 mg/kg no homem e 35 a 50 mg/kg na mulher. A criança recém-nascida contém relativamente elevados níveis de ferro, cerca de 70 mg/kg de peso (BRODY, 1994). Os compostos que contém ferro encontram-se agrupados em duas categorias: os que tem funções metabólicas e enzimáticas e os associados com o armazenamento e transporte do próprio metal.

Transporte e Estocagem:

Quase todo o ferro do soro encontra-se ligado a uma proteína transportadora denominada transferrina (DeMAEYER, 1989). A transferrina liga-se ao ferro que está sendo absorvido pela epitélio intestinal ou que é secretado pelos macrófagos após a degradação da hemoglobina. Além disso, distribui o ferro pelo organismo aos locais onde ele é necessário, especialmente para os precursores do eritrócito presentes na medula óssea, para síntese de hemoglobina (FAIRBANKS, 1994).

Cada molécula de transferrina pode ligar-se a dois Fe^{3+} embora, em circunstâncias normais, menos que a metade dos sítios de ligação disponíveis no total das moléculas de transferrina do corpo estejam ocupados (GUTHRIE & PICCIANO, 1995; FAIRBANKS, 1994). Esse fato serve de base para o estabelecimento de um dos indicadores do estado nutricional de ferro: a saturação da transferrina. Esse indicador, expresso em porcentagem, é calculado medindo-se a relação entre o nível de ferro sérico e a capacidade total de ligação com ferro — *total iron binding capacity* — (DeMAEYER, 1989).

O tempo médio de vida da molécula de transferrina é de 8 a 10,5 dias. Já o tempo de trânsito do ferro pelo plasma é consideravelmente menor, variando de 1 a 1½ hora (FAIRBANKS, 1994). A quantidade de ferro do organismo ligada à transferrina em um adulto normal gira em torno de 3 mg. A rotatividade, no entanto, é alta; 25 a 30 mg de ferro são transportados diariamente para as células que necessitam de ferro. Normalmente, 70 a 90% desse mineral é captado pelas células eritropoiéticas da medula óssea, para formação de hemoglobina. Pequenas quantidades são destinadas para formação de mioglobina, citocromos, peroxidases, ou outras metaloproteínas funcionais e, em gestantes, para as necessidades da placenta e do feto, especialmente no terceiro trimestre de gravidez (FAIRBANKS, 1994).

As membranas de quase todas as células do corpo contêm receptores de transferrina, cada um podendo ligar-se a duas moléculas dessa proteína (BAKER & MORGAN, 1994). Se uma célula necessita de ferro, ela produz mais moléculas receptoras de transferrina e, assim, consegue captar mais do suprimento mineral em circulação. Alguns tecidos (placenta, medula óssea, fígado) no entanto, são particularmente ricos

nesses receptores (GUTHRIE & PICCIANO, 1995; BRODY, 1994; DALLMAN, 1991).

Esse mineral somente é estocado nos locais de depósito do organismo, ligado à ferritina ou hemossiderina, se a quantidade existente estiver acima das necessidades imediatas do indivíduo. Muito do ferro estocado ocorre no fígado, medula óssea e baço, embora uma pequena quantidade possa ser encontrada no soro, ligada à ferritina (GUTHRIE & PICCIANO, 1995). A ferritina é uma proteína composta de 24 subunidades, formando uma molécula esférica de alto peso molecular em cujo centro pode conter até 4500 átomos de ferro na forma de hidrofosfato férrico. A hemossiderina é uma forma degradada da ferritina usualmente encontrada em lisossomas (WORWOOD, 1997).

A quantidade de ferritina sérica é um indicador do estado nutricional do ferro no organismo e foi demonstrado no início da década de 70 que, embora predomine no meio intracelular, pequenas quantidades estão presentes no soro de indivíduos normais (LIPSCHITZ, COOK, FINCH, 1974). A concentração de ferritina sérica demonstrou ser diretamente proporcional à quantidade dos níveis corporais de estoque de ferro, estejam eles esgotados ou sobrecarregados. Sendo assim, tem a vantagem sobre os outros indicadores tanto em avaliar a deficiência de ferro no seu estágio inicial como também em indicar excesso no indivíduo (PINTAR, SKIKNE, COOK, 1982; HERCBERG, GALAN, DHUR, 1991).

A contribuição dos depósitos de ferro no conteúdo total do organismo é muito variável e oscila entre 12% e 25% nas mulheres e homens saudáveis, respectivamente (DALLMAN, 1991).

Avanços recentes no conhecimento do metabolismo do ferro ressaltam sua complexa relação com todo o metabolismo intracelular. Estudos em animais e em cultura de células demonstram que a apoferritina e os receptores de transferrina são sintetizados em resposta à administração de ferro. Esse mecanismo é bem explorado e tem sido demonstrado ao nível de translação (MASCOTTI, RUP, THATCH, 1995; WORWOOD, 1997).

Os sintomas de deficiência desse mineral somente aparecem quando os estoques estão depletados e podem ficar quase totalmente esgotados antes que se desenvolva

uma anemia ferropriva. Por outro lado, antes que se observem sinais de lesão dos tecidos por excesso do mineral, o total de ferro armazenado pode estar até vinte vezes acima da sua quantidade normal (DALLMAN, 1991). Em recém-nascidos os estoques podem durar de 3 a 6 meses. Homens bem nutridos podem ter ferro suficiente para 1000 dias, enquanto que em mulheres em idade fértil, igualmente bem nutridas, os estoques duram em torno de 500 dias, devido às perdas menstruais (GUTHRIE & PICCIANO, 1995).

Existem duas razões pelas quais quase todo o ferro do organismo encontra-se ligado à proteína. A primeira consiste no ferro férrico não ser solúvel na água e a segunda é que o ferro ferroso pode ser tóxico à célula, uma vez que pode reagir com peróxidos de hidrogênio para formar radicais hidroxilas (BRODY, 1994).

Funções metabólicas e enzimáticas:

A hemoglobina é a mais abundante das proteínas heme e nelas se encontram mais de 60% do ferro do organismo. Sua função consiste em transportar o oxigênio pela corrente sangüínea desde os pulmões até os demais tecidos. É formada por quatro cadeias de globina, cada uma delas com um grupo heme contendo um átomo de ferro, que pode carregar um átomo de oxigênio. A afinidade da Hb pelo oxigênio depende da concentração de oxigênio na corrente sanguínea: a ligação é forte nos capilares do pulmão, quando as hemáceas reabastecem seus estoques de O₂ e, à medida em que a molécula vai passando pela corrente sangüínea e encontrando ambientes com menores níveis de oxigênio, vai ajustando sua afinidade pelo ferro, resultando numa ligação mais fraca. O átomo de O₂, então, dissocia-se do grupo heme e entra na célula (BRODY, 1994). É a principal proteína das hemáceas (95%) e constitui 10% do peso do sangue, dependendo da idade e sexo.

A mioglobina é encontrada apenas no músculo, e responde pelo transporte e armazenamento do oxigênio que se utiliza durante a contração muscular. Sua estrutura é similar à uma das subunidades da hemoglobina, ou seja, é formada por uma cadeia de globina unida a um grupo heme que contém somente um átomo de ferro. A presença de consideráveis reservas de oxigênio no músculo, ligados à

mioglobina, permite que ele opere com mais eficiência do que se dispusesse apenas do O₂ liberado da hemoglobina (GUTHRIE & PICCIANO, 1995).

Outro grupo de compostos que contém ferro são os citocromos, enzimas que intervêm no transporte de elétrons e encontram-se nas mitocôndrias e em outras organelas. São essenciais para a produção oxidativa de energia celular na forma de trifosfato de adenosina (ATP). Assim como a mioglobina, são formadas por uma cadeia de globina e um grupo heme ligado a uma molécula de ferro. As maiores concentrações encontram-se em tecidos como o músculo que tem um elevado índice de utilização do oxigênio (DALLMAN, 1991).

As proteínas heme também incluem as catalases e peroxidases, enzimas utilizadas na remoção de formas de oxigênio que são potencialmente tóxicas à célula, como: peróxidos de hidrogênio (HOOH), e peróxidos orgânicos (R-OOH), respectivamente (BRODY, 1994).

Existe ainda um grupo importante de enzimas que não contém grupo heme mas que possuem ferro como cofator, estando ele ligado aos átomos de enxofre dos resíduos de cisteína. Alguns dos processos que dependem da atividade dessas enzimas ferro-enxofre são: conversão de β -caroteno em vitamina A, síntese de purinas, carnitina, colágeno, neurotransmissores, detoxificação de drogas (GUTHRIE & PICCIANO, 1995; BRODY, 1994).

2.1.3.2 - Excreção:

Perdas usuais em indivíduos saudáveis

Devido ao fato de não haver mecanismo de excreção de ferro, ele é bem conservado no organismo. Em contraste com outros minerais em que a homeostase é regulada também pela excreção, o único mecanismo de manutenção da concentração de ferro do organismo é a regulação da absorção (BEARD et al, 1997). Ainda assim, perdas inevitáveis ocorrem. Uma parte se perde na urina, transpiração e fezes; outra na descamação natural da pele e no corte de unhas e cabelos. Considerando todas essas perdas, chega-se a 0,9 mg de ferro por dia.

As mulheres tem perdas adicionais pela menstruação. Apesar de individualmente essas perdas serem constantes, entre as mulheres as diferenças são consideráveis. Em estudos com suecas, as perdas menstruais giravam em torno de 25 a 30 mL por mês, o que representa uma perda mineral de 12,5 a 15 mg por mês ou uma média de 0,4 a 0,5 mg por dia (DeMAEYER, 1989).

Perdas não usuais devido a situações fisiológicas ou patologias

Lactação

Durante o período de amamentação, as perdas menstruais são substituídas pela secreção de ferro através do leite materno. Ele pode conter de 0,2 a 0,7 mg de ferro por litro, com valores maiores para o colostro – 0,5 a 0,7 mg/L – e um pouco menores – 0,2 a 0,4 mg/L – para leite maduro (LÖNNERDAL, 1985). Pode-se considerar que a lactante excrete pelo leite em torno de 0,3 mg de ferro por dia (GUTHRIE & PICCIANO, 1995).

Parasitoses

Em regiões tropicais, as infecções são um motivo importante de anemia. Podem causá-la por diferentes mecanismos, como na maior perda sangüínea, destruição ou mesmo menor produção de hemáceas bem como diminuição na absorção de ferro.

Uma importante perda de sangue é, muito freqüentemente, causada pela ancilostomíase ou “amarelão” (infecção causada por *Ancylostoma duodenale* ou *Necator americanus*). Esses vermes atacam a mucosa do intestino delgado ingerindo tecido e sangue e mudam seu local de alimentação a cada 4 a 6 horas. Embora parte deste ferro possa ser reabsorvida, há perdas importantes, seja pelo sangue sugado pelo parasita, seja por sangramento decorrente de lesão da mucosa. A perda sangüínea devida à infestação por *A. duodenale* é bem maior (cerca de 2 a 10 vezes) que a causada por *N. americanus*, conforme descrevem STOLTZFUS et al (1997b), sendo que em ambos os ancilostomídeos percebe-se que a prevalência e gravidade da anemia está diretamente relacionada à intensidade da infestação. STOLTZFUS et al (1997a) observaram um decréscimo nos níveis de hemoglobina em aproximadamente 5 g/dL para cada 2000 ovos por grama de fezes (epg) em escolares residentes em

Zanzibar, onde 25% de todas as anemias e 73% das anemias severas eram atribuídas à infestação por ancilostomídeos. Embora possa haver discordância na idade de maior prevalência e intensidade dessa infestação, definitivamente não situa-se na faixa etária de menores de 5 anos (STOLTZFUS et al, 1997a; HOPKINS et al, 1997).

Outro helminto, *Trichuris trichiura*, também pode causar perda de sangue, por meio de um mecanismo similar ao dos ancilóstomos, embora a perda de sangue pareça corresponder a um décimo da ocorrência devida a ancilostomíase. Ainda que essa associação possa aparecer somente em infestações mais graves (RAMDATH et al, 1995), está bem descrita a associação entre tricuriase e anemia em populações de escolares (KRUGER et al, 1996; STOLTZFUS et al, 1997a).

O *Ascaris lumbricoides*, ainda do grupo dos helmintos, e a *Giardia lamblia*, um protozoário, parecem igualmente associarem-se com níveis mais baixos de hemoglobina (DeVIZIA et al, 1985; CURTALE, et al, 1993; STOLTZFUS et al, 1997a), devido à competição pelo alimento ingerido reduzindo, assim, a absorção de ferro a nível intestinal (WEST, 1996). Devido ao ciclo biológico desses parasitas, são mais comuns em crianças pré-escolares através da ingestão de ovos infectantes presentes em: alimentos contaminados, utensílios (chupetas, brinquedos), poeira e insetos – moscas e baratas – capazes de veicular mecanicamente esses ovos. A epidemiologia da giardíase é mais complexa pois parece que também pode ser transmitida de pessoa a pessoa, tornando possível o contágio mesmo em crianças em ambiente saneado como creches e pré-escolas (KEYSTONE, KRAJDEN, WARREN, 1978).

Os parasitas do gênero *Plasmodium*, causadores da malária, uma anemia hemolítica, instalam-se nos eritrócitos provocando hemólise e utilizando-se do ferro-heme para sua nutrição. Existem grandes discordâncias quanto à relativa proteção conferida pela anemia ferropriva à malária em áreas endêmicas. Dados provenientes da África Ocidental sugerem que indivíduos portadores de *P. falciparum*, com anemia ferropriva, têm menor susceptibilidade às manifestações clínicas da malária, embora possam surgir sintomas dessa parasitemia após correção da anemia (MURRAY et al, 1975). Este fenômeno foi observado em Papua Nova Guiné, entre lactentes que receberam suplementação de ferro por via parenteral (OPPENHEIMER et al, 1984),

originando um dilema para as regiões de malária endêmica: deve-se ou não suplementar com ferro indivíduos anêmicos. Resultados discordantes foram, no entanto, observados por MENENDEZ et al (1997) em crianças e por CARDOSO et al (1996) em ratos, com administração de ferro por via oral. Esses últimos observaram, ainda, melhorias nas variáveis hematológicas, prevenindo anemia severa induzida pela malária.

Segundo STOLTZFUS et al (1997b), parece não haver forte evidência que as infecções por plasmódios acarretem perdas sangüíneas, mas sim que o ferro corporal seja dramaticamente redistribuído pelos estoques do organismo. Talvez essa hipótese explique o motivo de concentrações normais de ferritina sérica em crianças anêmicas que tenham sido expostas à malária (ADELEKAN & THURNHAM, 1990; CARDOSO et al, 1994).

Outros parasitas que também causam a destruição das hemáceas são: *Leishmania donovani* (agente do Calazar ou Leishmaniose visceral) e *Trypanosoma cruzi*, este último causador da Doença de Chagas (NEVES, 1987).

As infecções causadas pelo platelminto *Schistosoma* causam perdas urinárias de ferro significativas quando a infecção é severa, uma vez que o verme adulto parasita o sistema vascular do hospedeiro (STOLTZFUS et al, 1997b). No Brasil existe a espécie *S. mansoni*, causadora da esquistossomose. Outro platelminto que está associado à anemia é o *Hymenolepis nana*, cujo verme adulto é encontrado fixado na mucosa do intestino grosso.

Sangramentos diversos

Sangramentos patológicos, sejam quais forem as causas (infarte, úlcera, hemorróida), constituem uma importante forma de excreção, uma vez que 1 mL de sangue a uma concentração de hemoglobina de 15 g/dL contém 0,5 mg de ferro. Sendo assim, uma perda crônica de apenas uma pequena quantidade de sangue pode significar elevação no requerimento diário (FAIRBANKS, 1994). Doações de sangue são, portanto, desaconselháveis para indivíduos anêmicos, pois 500 mL de sangue contém entre 200 e 250 mg desse mineral.

2.1.3.3 - Ciclo da Hemácea

As hemáceas são formadas na medula óssea em um processo denominado eritropoiese. Esse processo é estimulado quando a quantidade de oxigênio atingindo os tecidos começa a decair abaixo dos níveis normais. Como resposta imediata à essa queda, ocorre a liberação pelos rins de uma enzima denominada **fator eritropoiético renal**. Uma vez no sangue, essa enzima converte a proteína eritropoietinogênio em **eritropoietina** que, por sua vez, estimula a medula óssea a produzir mais células vermelhas. Quando essa produção resulta em elevação dos níveis circulantes de hemáceas, a produção de fator eritropoiético renal diminui, causando uma redução na taxa de produção de hemáceas até que uma deficiência de oxigênio ocorra novamente (GUTHRIE & PICCIANO, 1995).

O primeiro passo para a eritropoiese é a produção pela medula óssea de células imaturas conhecidas como **eritroblastos**, contendo núcleo. À medida que os eritroblastos amadurecem na medula óssea, eles sintetizam o grupo heme contendo ferro, em um processo que requer vitamina B6 e cobre. O grupo heme liga-se às moléculas de globina, também sintetizadas pelos eritroblastos, formando as moléculas de hemoglobina. As células com núcleo e contendo hemoglobina são conhecidas como **reticulócitos**. Dessa forma são liberadas para o sangue e entre 24 e 36 horas seu núcleo é desintegrado e as células tornam-se **eritrócitos** maduros, prontas para transportar oxigênio e retirar dióxido de carbono dos tecidos.

Mais de 100 milhões de células vermelhas são formadas a cada minuto em um adulto normal, para repor um mesmo número destruído a cada minuto. Cada uma das hemáceas formadas contém em torno de 200 a 300 milhões de moléculas de hemoglobina, carreando um total de 800 a 1200 milhões de íons de ferro. A molécula de hemoglobina compõe cerca de 95% do peso seco da célula (GUTHRIE & PICCIANO, 1995).

Os eritrócitos são as únicas células do organismo que não possuem núcleo e, por isso, não podem produzir enzimas e outras proteínas. Como resultado, sobrevivem apenas enquanto as enzimas originalmente presentes permanecem funcionais, o que ocorre por aproximadamente 120 dias. Quando as células vermelhas envelhecem, são removidas por células fagocitárias denominadas macrófagos, presentes no fígado,

medula óssea, e principalmente, no baço em um sistema denominado **sistema mononuclear fagocitário**. Os macrófagos do fígado são conhecidos como células de Kupffer, presentes nas paredes capilares desse órgão. Cerca de 90% das hemáceas envelhecidas são captadas pelos macrófagos, e apenas 10% sofrem hemólise ainda na corrente sanguínea (BRODY, 1994).

O ferro liberado da hemoglobina degradada é reutilizado quase que em sua totalidade. O mesmo acontece com os aminoácidos. O heme, por sua parte, é degradado a bilirrubina, perdendo-se quase todo com a bile (DALLMAN, 1991).

2.1.3.4 - Homeostase do Ferro

A maneira ávida com que o organismo conserva e reutiliza o ferro é uma importante característica do metabolismo desse microelemento. Um adulto normal cataboliza uma quantidade tal de hemoglobina que libera 20 a 25 mg de ferro por dia, muito do qual (mais de 90%) é reciclado para formação de novas moléculas de hemoglobina (FAIRBANKS, 1994).

O ferro liberado pela ação do sistema macrófago é ligado à transferrina e então redistribuído. Conforme relata FAIRBANKS (1994), em torno de 40% do ferro procedente da degradação das hemáceas reaparece na circulação após 12 dias, enquanto o restante é desviado para estoque ligado à ferritina ou hemossiderina. Essa taxa de reutilização varia consideravelmente: quando há aumento de eritropoiese a liberação dos estoques de ferro é mais rápida; por outro lado, a reutilização é mais lenta quando há presença de doenças crônicas e infecções.

2.1.4 - EXCESSO E TOXICIDADE

O total de ferro armazenado pode aumentar até 20 vezes sua quantidade média normal até que se notem sinais de lesão nos tecidos (DALLMAN, 1991). Exceto em casos de ingestão de alimentos fermentados preparados em utensílios de ferro, não há intoxicação documentada de ferro devido a alimentação em pessoas sem problemas genéticos de absorção, mesmo com ingestão diária de 25 a 75 mg (HERBERT, 1987).

A intoxicação grave caracteriza-se por lesão da mucosa intestinal, que provoca diarreia sanguinolenta e vômitos, que podem ser seguidos por acidose, insuficiência hepática e choque. A toxicidade aguda por ferro é uma forma freqüente de intoxicação, sobretudo em pré-escolares (HERBERT, 1987, DALLMAN, 1991). A forma mais eficaz de preveni-la consiste em manter os medicamentos fora do alcance das crianças ou subdividir os frascos de medicamentos de forma que apenas um frasco não contenha a quantidade suficiente para uma dose letal, que é de 3 g para crianças de 2 anos de idade (HERBERT, 1987; SUBCOMMITTEE..., 1989).

A sobrecarga crônica de ferro, por outro lado, é consequência sobretudo de um grupo de desordens conhecido como **hemocromatose**, que caracteriza-se por um aumento no depósito de ferro nos hepatócitos e em células do coração, pâncreas e juntas. Pode ocorrer também no caso de enfermidades relativamente raras que exigem freqüentes transfusões de sangue, como sucede na talassemia. Nesses casos o tratamento consiste em remover 500mL de sangue semanalmente por cerca de 2 anos, em um procedimento conhecido como flebotomia (BRODY, 1994).

A hemocromatose genética (HG) é uma alteração homozigótica cujo gene mutante foi recentemente identificado por FEDER et al (1996). O excesso de ferro é detectado por elevação da ferritina sérica (acima de 300 µg/L em homens e 200 µg/L em mulheres), e aumento de até três vezes nos níveis normais de saturação da transferrina (WORWOOD, 1997). EDWARDS et al (1988) estudando 11.065 doadores de sangue presumivelmente normais, destacaram que em indivíduos com HG mas sem manifestações clínicas, a saturação de transferrina estava habitualmente aumentada e sugeriram que uma flebotomia profilática fosse realizada, pois danos hepáticos não podem ser previstos. Ressaltaram ainda a importância de *screening* para hemocromatose a fim de detectar a alteração genética antes da ocorrência de manifestações clínicas.

Mais recentemente, foram investigados 65 pacientes adultos que, embora apresentassem saturação normal de transferrina, tinham uma sobrecarga férrica hepática não explicada. A maioria dos pacientes (95%) tinha um ou mais dos seguintes processos: obesidade, hiperlipidemia, metabolismo anormal de glicose ou hipertensão. Os autores (MOIRAND et al, 1997) afirmam terem encontrado uma

nova síndrome de sobrecarga férrica não vinculada ao gene mutante descrito por FEDER et al (1996) e sugerem que os atuais critérios diagnósticos de HG sejam revistos. Além disso, esse estudo expõe nossa ignorância sobre como o ferro é liberado dos estoques de ferritina e, subseqüentemente, das células (PIPPARD, 1997).

O excesso de ferro dá lugar a anomalias clínicas, particularmente nos homens próximos a 50 anos de idade. Suas manifestações consistem em diabetes, insuficiência hepática e cardíaca causadas por um excessivo depósito de ferro e lesões celulares no pâncreas, fígado e coração. Isso implica que muitos casos não são corretamente diagnosticados, sendo confundidos com diabetes mellitus, artrite reumatóide, cardiomiopatia idiopática, sem o concomitante reconhecimento do excesso de ferro estocado (FAIRBANKS, 1994).

Estudos sobre a prevalência de hemocromatose pesquisados por FAIRBANKS (1994) e DALLMAN (1991), indicam que essa condição homozigótica ocorre em 1 de cada 125 indivíduos, ou 0,8% da população branca com ascendência européia. Essa prevalência aumenta se considerarmos os heterozigotos também, sendo 10% a proporção de indivíduos portadores do gene mutante (MOIRAND et al, 1997).

Devido ao longo período assintomático em que muitas pessoas com hemocromatose absorvem mais que o normal em ferro, levando a um acúmulo hepático com conseqüências futuras, existem os que criticam a política de aumento na ingestão de ferro para pré-escolares, seja por suplementação ou fortificação de alimentos (GUTHRIE & PICCIANO, 1995). No entanto, não se devem exagerar os riscos, visto que, como lembra DALLMAN (1991), na Suécia, onde o reforço com ferro nos cereais é o triplo dos Estados Unidos, as manifestações clínicas dessa doença aparecem somente em 1 a 5 de cada 1000 indivíduos (0,3% da população), geralmente homens adultos. FAIRBANKS (1994) reforça esse pensamento reportando que nos EUA, onde preparações de ferro são muito consumidas e disponíveis sem recomendação médica, é surpreendente que poucos casos de hemocromatose sejam documentados.

2.2- NECESSIDADES E RECOMENDAÇÕES:

O termo **recomendação** ou nível seguro de ingestão (*safe level*) é referente a níveis suficientemente altos para atingirem as **necessidades** de quase todos os indivíduos. Considerando que as necessidades de indivíduos semelhantes (mesmo sexo, idade, características fisiológicas, nível de atividade) distribuem-se como em uma curva normal, convencionou-se que a *recomendação* corresponde à média ± 2 desvios padrões, na expectativa de que esse valor atingirá as *necessidades* de todos menos 2 a 3% dos indivíduos (BEATON, 1985; OMS, 1985).

Há que se admitir que essa é uma convenção arbitrária, porém consistente com informes anteriores. Ademais, pode-se aceitar com razoável confiança que muito poucos indivíduos terão necessidades maiores do que as estabelecidas. Na verdade, esses valores irão exceder as necessidades reais da maioria das pessoas.

Muitas sugestões de níveis seguros de ingestão tem sido produzidas em diferentes países, mas as quantidades variam muito. Algumas dessas diferenças são devidas a variações ambientais e sociais, mas nem todas as discrepâncias podem ser explicadas dessa forma. Sendo assim, a Organização Mundial de Saúde em conjunto com a Organização de Alimentos e Agricultura – FAO –, ambos órgãos das Nações Unidas, tem convocado grupos de especialistas para estabelecerem níveis inócuos de ingestão de nutrientes que possa ser aplicado a nível internacional. O principal objetivo é integrar propostas de ingestão adequadas para assegurar a manutenção da saúde, sem considerar quantidades adicionais necessárias para corrigir deficiências nutricionais.

A primeira reunião de um grupo de especialistas convocados por essas duas Organizações a respeito de ferro, juntamente com outros nutrientes (ácido ascórbico, vitamina D, B₁₂ e folato) foi realizada em 1969 (OMS, 1970). Quase duas décadas se passaram até que as duas Organizações considerassem apropriada uma nova reunião para revisão das necessidades e recomendações de ferro, em conjunto com vitamina A, B₁₂ e folato, o que de fato ocorreu em 1985 (FAO, 1988).

Uma comparação entre os dois informes torna-se inevitável, porém a estimativa de recomendação não é exatamente igual, embora semelhante. Enquanto o primeiro baseia-se nos requerimentos para “construir e manter estoques significativos em

adição às necessidades funcionais”*, o segundo refere-se à “requerimentos para estoques normalizados de ferro”*, baseando-se nas perdas do metal pelo organismo, sem preocupar-se com a construção de estoques, pressupondo que esses serão normais. Talvez isso explique a diferença observada nas necessidades propostas para crianças.

**Comparação das estimativas de necessidades de ferro absorvido para crianças
(mg/dia)**

Idade (anos)	Informe de 1970	Informe de 1988
0,25 - 1	0,7	1,1
1 - 2	1,0	0,6
2 - 5	1,0	0,7

Fonte: FAO, 1988 - Tabela 8.2, p.76.

Essas estimativas serão revistas novamente em setembro de 1998, durante uma reunião em Bangkok, coordenada pela FAO, considerando todos os nutrientes que se tem conhecimento. Embora ainda não divulgados os resultados das discussões, a proposta é assegurar que os achados mais atuais em relação ao assunto sejam incorporados às recomendações.

À parte esses dois organismos internacionais filiados às Nações Unidas, existe nos EUA o *Food and Nutrition Board* (FNB) do Instituto Nacional de Saúde, que publica periodicamente as RDAs — *Recommended Dietary Allowances* — com o mesmo intuito de propor doses inócuas de ingestão dos nutrientes para a população de seu país. Desde a primeira publicação em 1943, o FNB já publicou 10 edições, sendo a última de 1989.

A 10^a edição da RDA considera que uma criança saudável nascida a termo possui estoque de ferro suficiente que permite manter nível de hemoglobina normal até a idade de 3 meses, considerando como exclusivo o aleitamento materno. Na faixa etária de 6 meses a 3 anos, é recomendado uma ingestão total de 10 mg/dia, nunca

* Tradução da autora

excedendo 15 mg/dia. Esse valor já está considerando que apenas parte desse ferro será absorvido, devido a fatores intrínsecos e extrínsecos.

Atualmente está sendo organizada uma 11^a edição com vistas a adequar as recomendações das pessoas saudáveis e incorporando novos princípios. Um deles é de que deve-se levar em conta não só a prevenção de carências específicas mas também a redução do risco de doenças crônicas. Outro ponto é a proposta de três diferentes valores, a serem denominados de *Dietary Reference Intakes* (DRIs), dependendo do objetivo para o qual eles serão utilizados: (a) necessidades médias estimadas, (b) RDA para indivíduos, conforme a definição utilizada atualmente (atingindo as necessidades biológicas de 97,5% da população de referência) e (c) níveis máximos definidos como o limite superior associado a baixos riscos de efeitos adversos para a maioria da população (MONSEN, 1996).

Os cálculos das necessidades médias de ferro baseiam-se em cuidadosas medições das perdas do metal (FAO, 1988; FNB, 1989). Ao contrário dos adultos, no entanto, não existem determinações exatas das perdas de ferro das crianças. Como as mais importantes procedem das distintas superfícies corporais (mucosa intestinal e pele), parece razoável fazer inferências das perdas basais das crianças a partir das excreções dos homens adultos.

Uma vez calculadas as necessidades de absorção de ferro para o crescimento e substituição das perdas dos pré-escolares, é necessário considerar a porcentagem do micromineral na dieta efetivamente absorvido. Sendo assim, o informe da OMS (DeMAEYER, 1989) elaborou uma tabela para estimação dos requerimentos dietéticos diários considerando dietas de muito baixa (<5%), baixa (5 a 10%), intermediária (11 a 18%) e alta biodisponibilidade (>19%). Diante desse modelo, uma criança de 2 a 5 anos que tenha uma dieta de alta disponibilidade, deverá ingerir apenas 3 mg Fe/dia, contra os 15 mg/dia se ingerisse uma dieta onde a absorção e utilização do ferro fosse muito baixa.

2.3- DIAGNÓSTICO DO ESTADO NUTRICIONAL DE FERRO:

Os sinais e sintomas da anemia — palidez da pele e da conjuntiva, respiração ofegante, dificuldade na deglutição (disfagia), fraqueza orgânica (astenia), perda de

apetite — são inespecíficos e difíceis de detectar (PITRE et al, 1997). Soma-se a isso o fato desses sinais clínicos serem influenciados por inúmeras variáveis como, por exemplo, pigmentação da pele. Testes laboratoriais devem, então, ser usados para o diagnóstico e determinação da severidade. Deve-se considerar também que os efeitos adversos dessa carência iniciam antes mesmo dos indivíduos apresentarem-se anêmico, como veremos mais adiante.

2.3.1- Estágios da deficiência e métodos de avaliação:

Teoricamente existem três estágios da deficiência desse mineral que formam um *continuum* (COOK & FINCH, 1979; HERBERT, 1987), cada um permeando-se no estágio seguinte. Sendo assim, as definições não são exatas como os números indicam.

I- A deficiência inicia-se com uma **depleção** dos níveis de ferro que reflete-se na queda dos níveis de *ferritina sérica* para $< 12 \mu\text{g/L}$. Ainda assim, a concentração plasmática do mineral, a saturação da transferrina e a concentração de hemoglobina apresentam-se em níveis normais.

Atualmente a concentração de ferritina sérica parece ser o método mais sensível, específico e prático para diagnóstico da deficiência (COOK & FINCH, 1979; FAIRBANKS, 1994). Porém, níveis normais de ferritina no soro nem sempre indicam estado normal de ferro, já que uma variedade de desordens — infecções, doenças hepáticas, câncer — podem induzir a uma elevação, mesmo durante deficiência no mineral. Nesse caso, um exame histológico da *concentração de ferro na medula óssea*, que mede a quantidade existente nas células reticulares, poderá levar a um diagnóstico mais conclusivo (OMS, 1968; BRODY, 1994).

O método original para avaliação da ferritina sérica, descrito por ADDISON et al em 1972, era uma avaliação por *immunoradiometric assay* (IRMA), utilizando anticorpo marcado. Outra técnica descoberta posteriormente, que utiliza-se de antígeno marcado e não de anticorpo, é o *radioimmuno assay* (RIA) e, mais recentemente, o método *enzyme-linked immunosorbent assay*, (ELISA) que elimina a necessidade de radioisótopos. Esta última técnica, segundo HERCBERG, GALAN & DHUR (1991), oferece várias vantagens em relação aos outros como: necessidade de amostras

pequenas permitindo utilização de sangue capilar; boa sensibilidade; menor tempo para obtenção de resultado.

II- O segundo estágio da deficiência é denominado “**eritropoiese normocítica ferro-deficiente**”, quando a concentração de hemoglobina encontra-se ainda em seus níveis normais. Observam-se, no entanto, alterações no transporte do mineral, bem como na população de hemáceas recém liberadas para a corrente sanguínea. Esse estágio de duração intermediária pode ser revelado, segundo BRODY (1994) em, basicamente, três testes:

- **Saturação da transferrina:** Quase todo o ferro presente no soro encontra-se ligado à transferrina. A *saturação da transferrina* é calculada a partir da relação entre a quantidade de *ferro sérico* e da *capacidade total de ligação da transferrina*.

A medida da concentração de *ferro sérico* apresenta muita variação diária e por isso, se utilizado sozinho, é um pobre indicador do estado de ferro no organismo (WORWOOD, 1997, p.412). Conforme FAIRBANKS (1994, p.191) apurou, os maiores valores ocorrem pela manhã, decrescendo em torno de 30% na metade do dia e no final da tarde alcança valores substancialmente baixos. Apesar dessa variabilidade, admite-se como ponto-de-corte valores menores que 10 a 12 µg/L como indicativo de deficiência de ferro para todas as idades (DeMAEYER, 1989).

A “capacidade total de ligação da transferrina”, ou **TIBC** (*total iron-binding capacity*) é calculada pela quantidade de ferro que esta molécula é capaz de captar. Dividindo-se os valores de *ferro sérico* pela **TIBC** e multiplicando por 100, calcula-se a *saturação da transferrina*, expressa em porcentagem. Normalmente, apenas um terço da transferrina presente no plasma encontra-se saturada. Na deficiência desse mineral, o *ferro sérico* encontra-se diminuído, a **TIBC** apresenta-se aumentada e a transferrina pode estar até menos que 15% saturada (HERBERT, 1987; DeMAEYER, 1989).

- **Protoporfirina eritrocitária (PE):** Mede o acúmulo de apo-heme, ou protoporfirina IX, na célula vermelha. Protoporfirina é o complexo que combina com ferro para formar hemoglobina. A ausência de ferro durante o desenvolvimento das hemáceas, impede a síntese do heme e resulta em um acúmulo de protoporfirina IX “livre” no eritrócito. Em estudos epidemiológicos, valores maiores que 80 µg/dL no sangue de

crianças menores que 4 anos e, acima dessa idade, valores maiores que 70 µg/dL, indicam que o suprimento de ferro na medula óssea é sub-ótimo (DeMAEYER, 1989).

Segundo HERCBERG, GALAN & DHUR (1991), o método mais simples de dosar a *PE* é utilizando-se de um hematofluorômetro, instrumento designado especificamente para medir zinco no eritrócito, mas que pode ser calibrado para medir *PE* total, baseado no fato de que 95% da protoporfirina eritrocitária contém zinco em sua estrutura. Este aparelho requer um simples treinamento para sua aplicação, é portátil e o resultado obtêm-se rapidamente.

- ***Volume corpuscular médio (VCM)*** e ***Hemoglobina corpuscular média (HCM)***: Avaliam a quantidade e qualidade das células vermelhas circulantes.

A quantidade das hemáceas na circulação é definida pela concentração de hemoglobina em relação ao hematócrito, índice este denominado *volume corpuscular médio (VCM)*. A qualidade dos eritrócitos pode ser avaliada tanto por características morfológicas como por sua concentração em hemoglobina, este último dividindo-se a concentração de hemoglobina pelo número de hemáceas, conhecido como *hemoglobina corpuscular média (HCM)* (SZARFARC, STEFANINI, LERNER, 1995; GROSS et al, 1996).

III- Por fim surge o último estágio da deficiência, conhecido como **anemia ferropriva**, caracterizado por anemia hipocrômica e microcítica. A concentração sanguínea de *hemoglobina* é um indicador-chave da anemia mas, neste último estágio, também o “volume corpuscular total” ou *packed cell volume (PCV)* pode ser utilizado no diagnóstico por ser rápido e barato.

- O “volume corpuscular” ou *packed cell volume (PCV)* é a mensuração do volume ocupado pelas células vermelhas em relação ao volume total do sangue centrifugado. Os termos *PCV* e **hematócrito** são geralmente considerados como sinônimos, embora originalmente hematócrito refira-se ao aparelho utilizado para medir *PCV*. Em média, os valores de hematócrito equivalem rudemente a três vezes a concentração de hemoglobina (DeMAEYER, 1989).

- A medida da concentração de **hemoglobina** constitui a avaliação bioquímica mais comum da situação nutricional. Além de ser o indicador que define anemia, indispensável, portanto, no diagnóstico da carência, apresenta vantagens por ser de fácil operacionalização, baixo custo e ser utilizado internacionalmente em estudos comparativos. Há que se considerar que a concentração de hemoglobina é o primeiro indicador a responder a um programa de intervenção nutricional com ferro em populações anêmicas. Os limites arbitrários definidos pela OMS para classificação de anemia tem-se mantido constantes desde 1968 (OMS, 1968; DeMAEYER, 1989), e os valores expressos abaixo podem ser considerados um guia que tem sido utilizado em diversos trabalhos, considerando populações vivendo ao nível do mar:

Crianças de 6 meses a 6 anos	11 g/dL
Crianças de 6 a 14 anos	12 g/dL
Homens adultos	13 g/dL
Mulheres adultas	12 g/dL
Mulheres adultas grávidas	11 g/dL

A concentração de hemoglobina é um indicador indireto tanto da qualidade como da quantidade dos eritrócitos e é um método acurado e relativamente fácil de obter. Apesar disso, aplicando-se simplesmente um ponto-de-corte como indicador de anemia pode levar a erros de classificação, uma vez que o organismo desenvolve uma série de adaptações durante o desenvolvimento da carência para manter o suprimento de oxigênio aos tecidos, conforme abordado por GROSS et al (1996). Sendo assim, vários autores tem defendido a necessidade de se conjugar dois ou mais índices no diagnóstico da anemia e não somente a concentração de hemoglobina (BEUTLER, 1959; COOK & FINCH, 1979; GROSS et al, 1996). Não obstante esses esforços, a definição mais segura ainda é a resposta da concentração de hemoglobina a uma administração oral do mineral (HERBERT, 1987). Aqueles indivíduos que responderem ao tratamento — elevações de hemoglobina maiores que 1,0 g/dL após, no mínimo, 1 mês de suplementação — eram ferro-deficientes, mesmo que a Hb inicial fosse superior a 11 g/dL (DALLMAN & REEVES, 1984).

Atualmente existem diversas técnicas de avaliação de hemoglobina no sangue. A técnica mais difundida e internacionalmente aceita é a que, após diluição da amostra de sangue em uma solução própria, converte a hemoglobina em cyanometahemoglobina que então é quantificada em um espectrofotômetro ou colorímetro. A análise pode ser realizada também automaticamente em um contador eletrônico (INACG, 1985). Embora muito exata, é uma técnica complexa devido a imprecisões que podem ocorrer relacionadas à elevada diluição (1:251) da amostra de sangue. Além disso, requer de 5 a 20 minutos para obtenção do resultado em cada amostra.

Devido a essas desvantagens, outras técnicas foram desenvolvidas que necessitam de recursos laboratoriais mais simples. Atualmente existem métodos que não requerem eletricidade, são menos complexos e necessitam de menor nível de perícia e treinamento de pessoal, com maior rapidez para chegarem ao resultado, além de serem igualmente precisos. Dentre esses, podemos destacar o HemoCue, um hemoglobinômetro portátil que apresentou boa sensibilidade e especificidade — 85% e 94%, respectivamente — e observou-se que o treinamento do operador não influencia os resultados. Infelizmente tem um custo elevado comparado com outros métodos, conforme levantamento publicado por ROBINETT, TAYLOR & STEPHENS (1996).

2.3.2- Sensibilidade e especificidade do índice de concentração de hemoglobina no soro:

A concentração de hemoglobina abaixo dos níveis considerados normais é o índice que define com maior confiança se um indivíduo encontra-se anêmico (DeMAEYER, 1989). Porém, há muito reconhece-se que muitos indivíduos com níveis aparentemente “normais” respondem a uma administração de ferro (BEUTLER, 1959), com uma conseqüente elevação da hemoglobina, o que implica que eram, na verdade, deficientes no mineral. A avaliação da frequência de anemia ferropriva numa população utilizando-se somente dos níveis de hemoglobina no soro tende, portanto, a subestimar a real prevalência.

O ponto-de-corte definido para crianças ($Hb < 11 \text{ g/dL}$) é bastante específico mas um dos menos sensíveis, conforme demonstrado em diferentes estudos que construíram

curvas de distribuição de hemoglobina, baseadas em populações de crianças normais, avaliadas por diferentes parâmetros hematológicos (VITERI, TUNA, GUZMÁN, 1972; DALLMAN & SIIMES, 1979; BRAULT-DUBUC, NADEAU, DICKIE, 1983).

Não obstante a grande diferença de objetivos e de metodologias empregados nesses estudos, as distribuições de hemoglobina encontradas são semelhantes. Tal fato permite supor que a variação da concentração de hemoglobina entre crianças de 0 a 60 meses é universal. Pode-se aceitar como lícito, então, que o limite de 11 g/dL garante que todas as crianças consideradas anêmicas o sejam realmente.

A inclusão de “falsos-positivos” implica na diluição de recursos, mas a exclusão de “falsos-negativos” leva a um prejuízo ainda maior, devido às conseqüências que uma elevada prevalência de anemia acarreta numa população (SZARFARC, 1985). Em populações cuja deficiência apresenta-se como um grave problema de saúde pública seria recomendável, então, adotar critério mais sensível para permitir tratar de crianças com déficits mais leves, sabendo-se que mesmo a deficiência moderada parece causar seqüelas a nível de desenvolvimento psicomotor (LOZOFF, JIMENEZ, WOLF, 1991). Uma alternativa seria avaliar a resposta à suplementação com ferro para avaliar a real prevalência de ferro-deficientes.

Importante destacar que as referidas curvas de concentração de hemoglobina referem-se a populações brancas residindo até 750m do nível do mar. A elevação da altitude apresenta correlação direta com o aumento dos índices hematológicos e por isso deve ser considerada separadamente (VITERI et al, 1972; BERGER et al, 1997). Necessário, também, considerar que as concentrações médias de hemoglobina em populações negras são consistentemente menores que em populações caucasianas e Orientais — cerca de 0,5 a 1,0 g/dL — o que parece independer de deficiência de ferro ou talassemia (DALLMAN et al, 1978; SOLOMONS, 1997).

2.4 - CONSEQÜÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE FERRO EM CRIANÇAS:

Os efeitos da diminuição da disponibilidade de ferro sobre os níveis de hemoglobina e outros índices hematopoiéticos se conhece há muito tempo. É recente, porém, o

reconhecimento da relação existente entre a deficiência de ferro, com ou sem anemia, em diversas funções. Certos órgãos e sistemas mostram variações estruturais e funcionais, antes que se apresente uma diminuição dos valores de hemoglobina, o que não é de todo surpreendente, visto que o ferro é um componente essencial de diversas enzimas.

Nos últimos anos, a má-nutrição de micronutrientes, também denominada “fome oculta”, tem sido tema de debates em Nutrição e Saúde Pública a nível internacional. Especificamente sobre ferro, nutriente cuja deficiência é mais prevalente no mundo, o *Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil* – CESNI – coordenou um Simpósio em 1996, onde foram debatidos temas sobre as conseqüências dessa deficiência. A seguir serão tratados alguns desses efeitos adversos em crianças e que foram abordados no Simpósio:

2.4.1 - Imunocompetência e infecção:

O ferro é essencial para o desenvolvimento normal e a integridade funcional dos tecidos linfóides; por conseguinte, é de se esperar que a deficiência altere a resposta imunitária. No entanto, os dados sobre a relação entre deficiência de ferro e infecção são conflitantes, conforme observaram DALLMAN (1987); TOMKINS & WATSON (1993); WALTER et al (1997), após amplas revisões bibliográficas.

É costume considerar que a deficiência de um nutriente, seja ele qual for, é prejudicial em todos os sentidos. De fato, todas as células necessitam igualmente desse mineral para viverem e multiplicarem-se, até mesmos os microorganismos patogênicos e os parasitas. Sendo assim, muitos experimentos *in vivo* e *in vitro* tem demonstrado os benefícios da deficiência de ferro em termos de inibir a taxa de crescimento das bactérias e parasitas, denominando esse empenho do hospedeiro em “negar” alimento aos invasores de “imunidade nutricional” (WEINBERG, 1974; DALLMAN, 1987). Segundo descrevem esses autores, as infecções e inflamações geram anemia e profundas alterações no metabolismo do ferro, mediado pelas citocinas, que levam à inibição da eritropoiese e, conseqüentemente, diminuição da hemoglobina.

Esses fenômenos podem explicar porque administrações excessivas de ferro, injeções de altas doses ou transfusões sangüíneas pode predispor um indivíduo à infecção, conforme concluíram alguns estudos caso-controle (BARRY & REEVE, 1977; MURRAY et al, 1978; OPPENHEIMER et al, 1986b). Isto posto, a deficiência de ferro tem sido colocada por alguns como uma vantagem e até mesmo proteção para aqueles que vivem em ambientes contaminados e em contínuo risco de infecção. Entende-se que a deficiência nesse mineral pode ser uma forma de manter um equilíbrio ecológico, permitindo uma perfeita sobrevivência tanto do hospedeiro como do agente infeccioso, como acontece em áreas de malária endêmica (OPPENHEIMER et al, 1986a)

Outros autores trabalhando também com injeção intramuscular ou suplementação com doses orais elevadas (30 mg/dia), mas em ambientes relativamente assépticos, não observaram aumento ou redução da prevalência de morbidade seguida à administração do medicamento (TONKIN, 1970; FUERTH, 1972). Isso pode até reforçar a hipótese de equilíbrio ecológico anteriormente levantada.

Existem, no entanto, outros grupos de pesquisadores que entendem que um déficit de ferro nunca é favorável ao sistema imunológico, mesmo em se tratando de uma deficiência marginal — $Hb \leq 10g/dL$ — (SRIKANTIA et al, 1976). Estudos caso-controle prospectivos reportam redução na incidência de diarreias e infecções respiratórias em crianças recém-nascidas suplementadas via oral (MACKAY, 1928; SALMI, HANNINEN, PELTONEN, 1963) ou recebendo leite fortificado (ANDELMAN & SERED, 1966; HERESI et al, 1995).

Não é objetivo desse capítulo pormenorizar e catalogar todos os estudos já realizados sobre o assunto, pois esse trabalho tem sido palco de muitas e extensas meta-análises (WEINBERG, 1974; DALLMAN, 1987; TOMKINS & WATSON, 1993; KUVIBIDILA, 1994; WALTER et al, 1997). O intuito é ressaltar que, embora tão estudado e há tanto tempo debruçando-se sobre esse assunto, o efeito da terapia com ferro e da anemia sobre a morbidade ainda é tema de calorosos debates em recentes Simpósios Internacionais, sem ainda haver consenso.

Os resultados conflitantes são talvez devidos às diferenças dos estudos como: características do hospedeiro e das condições ambientais, do estado nutricional

global do sujeito, do desenho experimental utilizado, do tamanho amostral e tempo do experimento, da dose de ferro, bem como da forma e via de administração. Parece consenso, porém, que a administração do ferro, seja para prevenção ou tratamento, se dê por via oral e não intramuscular, seja através de suplementação ou fortificação de alimentos, com dosagem fisiológica de ferro oferecida regularmente (TOMKINS & WATSON, 1993; KUVIBIDILA, 1994).

A suplementação intermitente que tem sido recentemente proposta (LIU et al, 1995), em substituição à suplementação diária, pode ser mais um avanço no sentido de tratar e prevenir a anemia sem, no entanto, incorrer no risco de aumentar a incidência de infecções.

2.4.2- Desenvolvimento mental e motor:

A comunidade científica preocupou-se muito nas décadas de 60 e 70 com os efeitos da desnutrição no desenvolvimento cognitivo. O trabalho publicado por OSKI & HONIG em 1978 despertou o interesse de se incluir esses efeitos também para a deficiência de ferro. Após a divulgação desse achados, diversos grupos de pesquisadores investigaram o impacto da deficiência de ferro no desenvolvimento infantil.

Conforme apontado em um Simpósio sobre Deficiência de Ferro ocorrido em meados de 1996, os resultados são inconclusivos, embora os pesquisadores tenham se esmerado em aprimorar limitações metodológicas iniciais (De ANDRACA, CASTILLO, WALTER, 1997). No Simpósio foram evidenciados vários fatores que ilustram a importância de se seguir com as pesquisas sobre os efeitos da anemia no desenvolvimento infantil. Primeiro, a grande frequência da deficiência coincide com o período (6 a 24 meses de idade) em que ocorre acelerado crescimento do cérebro e desdobramento e fundamentação dos processos mentais e motores. Um segundo fator é a presença de elevadas concentrações de ferro em algumas áreas do cérebro e a incorporação no tecido cerebral durante o rápido crescimento do sistema nervoso indicando a provável participação nos processos neurofisiológicos. Um último fator destacado foi a dificuldade observada na recuperação dos níveis de ferro no cérebro

de animais de experimentação, deficientes no mineral durante período inicial de seu desenvolvimento, quando posteriormente tratados com ferro (DALLMAN, SIIMES, MANIES, 1975).

A partir de meados da década de 80 vários grupos de pesquisadores demonstraram haver associação entre anemia ferropriva e desenvolvimento psicomotor em crianças, de acordo com levantamento apresentado por HAAS & FAIRCHILD (1989). Os sete estudos caso-controle prospectivos apresentados são randomizados, duplos-cegos, e avaliam tratamento com ferro para tentar estabelecer causalidade. A interpretação dos resultados requer cautela, visto que o desenvolvimento está relacionado com uma série de condições ambientais que independem do estado nutricional. Além disso, outra dificuldade são as escalas de desenvolvimento utilizadas que possuem limitações importantes. Felizmente, muitos desses desenhos experimentais foram rigorosos e, na análise dos resultados, cuidaram de tentar contornar esses vieses.

Especificamente na faixa etária de crianças menores de 5 anos, cinco estudos se destacam, devido ao rigor científico na condução do experimento e cuidado na discussão dos resultados. Foram eles conduzidos na Inglaterra (AUKETT et al, 1986), Costa Rica (LOZOFF et al, 1987; LOZOFF et al, 1991), Chile (WALTER, 1989) e Indonésia (IDJRADINATA & POLLITT, 1993).

Esses trabalhos variam com relação a: nível sócio-econômico da clientela, testes de desenvolvimento utilizados, critério de para definir estado nutricional de ferro e resposta ao tratamento, além de diferentes tipos e duração do tratamento. Ainda assim, chegaram a algumas conclusões semelhantes.

Em todos esses estudos, crianças anêmicas apresentavam um menor escore em testes de desenvolvimento psicomotor, mesmo após controladas variáveis que poderiam enviesar resultados. Além disso, a duração e severidade da anemia mostraram-se fatores importantes na associação com menores índices de desenvolvimento. Embora essa relação seja demonstrada por todos, não é possível estabelecer causalidade, com base no desenho experimental.

Com respeito à reversibilidade dos déficits de desenvolvimento com o tratamento, as conclusões são deveras conflitantes: no Chile (WALTER, 1989) e na Costa Rica (LOZOFF et al, 1987) as crianças continuavam a demonstrar baixos escores de

desenvolvimento mental e motor, mesmo após 3 meses de tratamento. LOZOFF et al (1991), acompanhando as mesmas crianças costa-riquenhas, que apresentavam-se anêmicas ($Hb < 10g/dL$) aos 12-23 meses de idade, observaram que estas ainda exibiam baixa performance nos testes de desenvolvimento realizados aos 5 anos de idade, mesmo com a completa correção da anemia na infância e com crescimento adequado. Em contraposição a esses resultados estão os estudos da Inglaterra (AUKETT et al, 1986) e Indonésia (IDJRADINATA & POLLITT, 1993), que observaram no grupo de crianças anêmicas, que receberam 3 a 4 meses de tratamento com 1 a 1½ anos de idade, uma melhoria tanto nos escores de desenvolvimento mental quanto motor, comparadas ao grupo placebo. Na Indonésia, inclusive, essa melhoria foi bastante pronunciada.

Uma abordagem diferente entre anemia e comportamento vem sendo desenvolvida na Universidade do Chile, onde são realizados análises em crianças de 6 meses de idade observadas durante o sono. Resultados preliminares sugerem que há retardo no desenvolvimento neuromotor nas crianças anêmicas, além de uma atividade cardíaca também imatura que, mesmo após tratamento prolongado (6 meses), não se modifica (De ANDRACA et al, 1997).

Maiores estudos experimentais serão necessários para elucidar as alterações que a deficiência de ferro pode provocar no sistema nervoso central. WALTER (1993), revisando alguns trabalhos realizados com ratos, encontrou evidências de alterações a nível de neurotransmissores, com conseqüente prejuízo na condução de estímulos nervosos, mesmo após corrigida a deficiência de ferro. Deve-se ressaltar que a distribuição do ferro presente no cérebro dos ratos é semelhante à dos humanos, e que os níveis do mineral presentes nesse órgão são mais sensíveis à deficiência em ratos muito jovens do que nos animais adultos (DALLMAN et al, 1975).

2.4.3 - Regulação Térmica Prejudicada:

Uma das características sintomáticas dos indivíduos ferro-deficientes é a dificuldade em manter a temperatura corporal em níveis normais em um ambiente frio. Isso parece ser causado por um funcionamento inadequado da tireóide (BEARD, BOREL, DERR, 1990). Essa alteração já havia sido observada como causa-efeito por BEARD

et al (1984), que produziram anemia em ratas ferro-suficientes mediante flebotomia e, posteriormente, corrigiram mediante transfusão de hemáceas suficiente para corrigir a anemia e superar os sintomas de hipotermia.

2.4.4 - Intoxicação por Chumbo:

Existem evidências de que a deficiência de ferro induz a um aumento substancial de 3 a 4 vezes sobre o risco de intoxicação por chumbo, relacionado ao fato de que na deficiência de ferro o organismo aumenta a eficiência de absorção desse micromineral. Infelizmente esse aumento não é ferro-específico, e eleva também a absorção de outros metais pesados e tóxicos como chumbo e cádmio (DALLMAN, SIIMES, STEKEL, 1980; WATSON et al, 1986).

O fator sócio econômico parece estar incluído nessa associação pois crianças de menor nível sócio-econômico estão mais predispostas a ter deficiências nutricionais e habitar locais mais contaminados por chumbo (YIP, 1994).

2.5- FORMAS DE TRATAMENTO E PROFILAXIA:

Segundo estimativa da OPAS/OMS (FREIRE, 1997), para cada pessoa com anemia existe ao menos mais uma com deficiência de ferro. Sendo assim, especula-se que em uma população com 50% das crianças anêmicas, 100% são de fato deficientes no mineral.

Em resposta a essa alarmante evidência e ciente das conseqüências dessa carência, mais de 170 países reuniram-se em 1992 no Encontro Mundial de Cúpula pela Criança e, pela primeira vez em instância internacional, estabeleceram o combate à anemia nutricional ferropriva como uma das sete prioridades de nutrição na área de saúde. Definiu-se, na oportunidade, a meta de chegar ao ano 2000 com uma prevalência de anemia em mulheres grávidas reduzida para 1/3 dos níveis registrados em 1990 (FAO/WHO, 1992). Embora modesta em relação às outras carências nutricionais, e desconsiderando um importante grupo de risco, os pré-escolares, o estabelecimento de alguma meta referente apenas à essa deficiência deve ser visto como um progresso.

Como uma agência especializada das Nações Unidas, a Organização Pan-Americana da Saúde — OPAS — designou o problema de combate à anemia ferropriva como prioridade para suas ações referentes à Alimentação e Nutrição (FREIRE, 1997). Essas ações, a serem implantadas pelos setores de saúde e correlatos, implicam no uso de intervenções a curto, médio e longo prazo, a saber:

1. Suplementação com ferro a gestantes e crianças menores de 2 anos;
2. Fortificação de uma gama de alimentos freqüentemente consumidos que sejam baratos e de fácil aquisição;
3. Diversificação alimentar promovida por ações educativas.

Todas essas estratégias podem e devem ser desenvolvidas paralelamente. O sucesso depende de uma análise correta da situação: nível de deficiência da população; avaliação da capacidade industrial de fortificar os produtos alimentícios; análise do sistema de saúde (cobertura, acesso, treinamento de pessoal, etc.); disponibilidade econômica; comprometimento político.

2.5.1- SUPLEMENTAÇÃO A GRUPOS DE RISCO:

Formas de administração e dosagem

O recurso mais antigo e simples de se prevenir e tratar a anemia é utilizando-se de compostos de ferro. A administração via oral é a forma preferencial, sendo a administração parenteral de ferro-dextran reservada a pacientes com impossibilidade de deglutição ou com síndromes de má-absorção. Os riscos associados com a terapêutica parenteral (agravamento de malária, risco de contaminação intravenosa, aumento de morbidade) e o alto custo dessas soluções restringem sua aplicação somente para quando houver supervisão médica (ACC/SCN, 1991). Apenas nos casos mais severos — $Hb < 3g/dL$ — opta-se por transfusão sangüínea (DeMAEYER, 1989).

Existem diferentes tipos de sais de ferro a serem empregados para administração oral, tais como o sulfato, fumarato e gluconato, mas o sulfato ferroso ($FeSO_4$) é o

mais barato e eficientemente utilizado pelo organismo. Na verdade, ele é um dos medicamentos mais baratos utilizados nos cuidados de saúde (ACC/SCN, 1991).

Esses compostos são utilizados na forma de tabletes de ferro ou soluções líquidas. O tablete é a forma mais econômica de administração, contém cerca de 30% de ferro elementar e desintegra-se bem no estômago. As soluções usualmente são mais caras e contém menos ferro em sua composição, além de quimicamente mais instáveis, porém são muito úteis no tratamento pediátrico. Podem ser administradas na forma de gotas ou em colher ou medida-padrão. O ideal seria uma solução com alta concentração de ferro e boa palatabilidade, binômio que nem sempre se consegue atingir (USAID/UNICEF, 1997).

Uma nova forma de administração de ferro via oral foi criada, denominada *Gastric Delivery System* (GDS), baseada em estudos humanos desenvolvidos em laboratórios. Trata-se de cápsulas de ferro com liberação lenta do micromineral para o organismo. O objetivo do novo suplemento é reter o nutriente no estômago e liberá-lo lentamente, melhorando sua absorção e eliminando os sintomas gastrointestinais indesejáveis (COOK et al, 1990; SIMMONS et al, 1993). Resultados demonstram que uma única dose diária com 50 mg Fe provê a mesma quantidade de ferro absorvido que as tradicionais cápsulas de sulfato ferroso com igualmente 50 mg Fe ingeridas três vezes por dia (COOK et al, 1990). O custo desse medicamento parece não ser caro, especialmente se produzido em larga escala. Promete ser, no futuro, uma ótima opção para suplementação em adultos, especialmente gestantes, mas para uso pediátrico ainda não substitui os elixires, distribuídos às crianças pré-escolares ainda não capazes de deglutir cápsulas.

A dose recomendada de ferro para programas de suplementação em pré-escolares varia muito na literatura científica. A OMS (DeMAEYER, 1989) distingue a dosagem de ferro elementar direcionada para tratamento em crianças pré-escolares – 3 mg / kg / dia – daquela a ser utilizada em prevenção – 30 mg/dia a ser oferecida por 2 a 3 semanas várias vezes ao ano. Considerando que uma criança nessa faixa etária de 6 meses a 5 anos tem um peso variando entre 7 a 20 kg, essa dose preventiva acabaria ultrapassando a dose terapêutica para as crianças menores de 10 kg. Esse mesmo documento, no entanto, afirma que “em programas de larga escala,

particularmente em países em desenvolvimento, onde avaliação sistemática em laboratório é praticamente e financeiramente impossível, (...) a abordagem com melhor custo/benefício seria oferecer suplementos para a totalidade dos grupos de risco, (...). Com essa abordagem, a distinção entre prevenção e tratamento torna-se vaga e a suplementação atua tanto para reverter a anemia em alguns indivíduos como para prevenir o desenvolvimento em outros”*. Em outras palavras, as doses propostas para prevenção e tratamento seriam as mesmas, considerando áreas endêmicas de países em desenvolvimento.

Outro comitê das Nações Unidas a elaborar recomendações em pré-escolares, o ACC/SCN (1991), distingue doses preventivas de terapêuticas como 1 mg e 3 mg Fe / kg / dia, respectivamente. Ainda assim, da mesma forma que a OMS, admite a utilização de dose única diária de 30 mg Fe por 2 a 3 semanas, “várias vezes ao ano”, em áreas onde a deficiência em pré-escolares seja muito prevalente.

A posologia recomendada nos clássicos tratados de pediatria (NELSON..., 1983) é algo superior às recomendações propostas pelos organismos internacionais, variando de 4 a 6 mg / kg / dia de ferro elementar a ser oferecido por 3 meses. Talvez estejam procurando compensar nessa recomendação a baixa adesão ao tratamento.

Em uma reunião em 1996 organizada pela UNICEF (USAID/UNICEF, 1997), esses valores foram bastante discutidos, visto que até o momento não existe nenhum suplemento profilático com ferro que seja de baixo-custo, que possa ser aplicado em larga escala e direcionado para crianças que não são capazes de engolir ou tenham dificuldades para tal. Entendeu-se que uma dose diária de 12,5 mg de ferro elementar via oral, com 5% de absorção, atingiria 90% das recomendações de ingestão para uma criança entre 6 e 18 meses de idade, se for considerada a recomendação canadense para essa faixa etária de 0,7 mg/dia.

Conforme pode-se perceber nesses informes, existem muitas disparidades, o que reflete as mesmas diferenças observadas no estabelecimento das necessidades desse mineral para o organismo. Além disso, ao se estabelecerem as doses, há que se considerar a baixa biodisponibilidade do mineral, a fraca adesão ao tratamento, sem esquecer que uma elevada concentração acentuaria a cor e gosto da solução.

* Tradução da autora

É inegável que o estabelecimento de uma dose única facilitaria a oferta do suplemento em programas de saúde em larga escala. Infelizmente, ao se estabelecer uma determinada dosagem para pré-escolares, pode-se conduzir a erros com algumas crianças anêmicas recebendo subdosagem e não corrigindo a carência. É preferível, portanto, estabelecer doses baseadas em peso médio de acordo com delimitadas faixas etárias.

Eficácia de programas de suplementação

A suplementação é ainda a melhor estratégia de tratamento a curto prazo. Envolve etapas contrárias à depleção de ferro, pois inicialmente repõe os componentes funcionais e depois os estoques de ferro. A maior quantidade de ferro absorvido ocorre nas primeiras semanas de tratamento. A reposição de estoques se dá lentamente e, portanto, a terapia deve continuar por várias semanas após os níveis de hemoglobina retornarem ao normal.

Tem sido utilizada primordialmente a nível clínico mas, a despeito de sua reconhecida eficácia em ensaios clínicos supervisionados, não mostra-se eficiente em nível populacional, como foi observado em muitos países em desenvolvimento (PALTI et al, 1987; ROMANI et al, 1991; TORRES et al, 1994; SZARFARC et al, 1996). Essa ineficiência tem sido atribuída a diversos fatores incluindo doses insuficientes, tempo de tratamento e baixa adesão. Para contornar, administram-se doses elevadas, o que tem se mostrado igualmente problemático, uma vez que acarreta aumento de efeitos deletérios.

A melhoria da eficiência dos programas que baseiam-se na recomendação de suplementos de ferro seria um importante passo para no futuro reverter a gravidade da situação.

2.5.2- FORTIFICAÇÃO DE ALIMENTOS:

Um programa de suplementação pode perfeitamente seguir paralelamente a um programa de fortificação. Em algumas situações essa é a forma ideal, uma vez que a suplementação é direcionada à correção rápida e aguda do problema enquanto que a

fortificação agiria a médio prazo. A deficiência de ferro poderia, assim, ser reduzida mais rapidamente, permitindo que a suplementação se restringisse a grupos específicos e por períodos restritos, como por 2 a 3 meses durante gestação.

Os termos fortificação, enriquecimento, restituição, equiparação, nutrição e suplementação são empregados para se referirem a programas de adição de ferro aos alimentos, porém tem sido consenso utilizar somente os dois primeiros para esse fim, considerados como sinônimos.

Vários países como EUA (VASQUEZ-SEOANE, WINDOM, PEARSON, 1985; YIP et al, 1987) e Chile (INACG, 1986) vem se utilizando de alimentos fortificados há várias décadas e, dessa forma, conseguiram diminuir drasticamente a prevalência de anemia ferropriva.

Nos países em desenvolvimento a fortificação de alimentos básicos amplamente consumidos e processados de maneira centralizada tem sido a espinha dorsal das estratégias para controle da anemia. Embora ocorram experiências bem sucedidas no Brasil (DUTRA-DE-OLIVEIRA et al, 1994; FISBERG et al, 1996; TORRES et al, 1996a; TORRES et al, 1996b), não existe um programa em larga escala dirigido aos grupos de risco.

A busca de alternativas para o combate à carência de ferro, que melhor se adaptem às condições de cada região do Brasil, foi motivo de um Seminário Internacional promovido pelo ILSI — *International Life Sciences Institute* — ocorrido em São Paulo em novembro de 1997. Sob o título de *ILSI Brasil International Seminar on Enriching Lives: Investing in Nutrition*, foram debatidos programas de fortificação de outros países e discutidos meios de atingir as necessidades do Brasil em cada região (ILSI..., 1997). Nas recomendações finais ficou acertado que deve-se promover a fortificação (seja com ferro, vitamina A e/ou iodo) de alimentos básicos — sal, açúcar, farinha de trigo, óleo, leite e margarina — utilizados em programas institucionais bem como incentivar a fortificação voluntária de outros alimentos, com o controle e incentivo governamental.

A grande vantagem dessa forma de intervenção é que não depende da colaboração do público-alvo em aderir ao tratamento, principal problema encontrado nos programas de suplementação. Por outro lado, a dificuldade encontrada consiste na eleição dos

alimentos a serem suplementados e na escolha do sal de ferro, que deve ter características de não alterar o sabor, a cor e sofrer a menor interferência dos demais componentes do alimento.

Eleição do sal de ferro e escolha do alimento a ser fortificado

Fortificação com ferro é tecnicamente mais complicado do que com outros nutrientes porque as formas solúveis do mineral (Ex: sulfato, succinato, sacarato, fumarato ferroso), são quimicamente reativas e tendem a produzir alterações indesejáveis nos alimentos. Essas alterações tanto podem ser organolépticas (mudança na cor, sabor, aspecto) como físico-químicas (oxidação de lipídios, vitaminas e aminoácidos) reduzindo o valor nutricional e tempo de prateleira do produto (BOCCIO et al, 1997; HURRELL, 1997a).

A fim de contornar esse problema, algumas experiências foram realizadas com ferro elementar, insolúvel. Embora dessa forma não ocorram alterações nas características sensoriais do produto, é menos absorvido e, portanto, menos efetivo. Isso ocorre porque muitos alimentos contêm inibidores da absorção (fitatos, oxalatos, taninos) e é necessário prevenir a reação do ferro-de-adição com esses fatores antinutricionais (LYNCH, 1997).

A hemoglobina bovina pode ser uma boa opção, uma vez que está naturalmente protegida dos principais inibidores presentes nos alimentos e é um subproduto que costuma ser desprezado nos frigoríficos e abatedouros. A principal desvantagem é o seu baixo conteúdo de ferro, baixa dissolubilidade e coloração, o que reduz sua aplicação para produtos também de cor escura como biscoitos de chocolate e achocolatados em pó (WALTER et al, 1993).

Um importante agente quelante utilizado na indústria, o EDTA (*ethylene diamine tetraacetic acid*), agregado ao ferro na forma de NaFeEDTA, tem sido muito enaltecido para uso em programas de fortificação por sua boa estabilidade e pouca alteração no alimento (VITERI, GARCÍA-IBÁÑEZ, TORÚN, 1978; MacPHAIL et al, 1994; ALLEN & AHLUWALIA, 1997; HURRELL, 1997b). Na Guatemala (VITERI et al, 1995) a fortificação do açúcar com este composto demonstrou-se efetiva. Infelizmente, embora seja 2 a 3 vezes melhor absorvido que o sulfato

ferroso, é cerca de seis vezes mais caro (HURRELL, 1997b). Além disso, deve-se investigar a influência na absorção de metais (Al, Hg, Pb, Mn) potencialmente tóxicos e o prejuízo na absorção de minerais importantes como cobre e zinco (LÖNNERDAL, 1989).

Segundo apuraram ALLEN & AHLUWALIA (1997), o NaFeEDTA não tem sido aprovado como fortificante alimentar em países desenvolvidos, devido à suspeita do consumo de EDTA já estar elevado. Existem dúvidas se ocorrerão efeitos deletérios, especialmente em crianças, se consumido dentro dos níveis em que será utilizado como fortificante.

Como solução a esses problemas, mais recentemente foram desenvolvidos novos compostos, nos quais o sulfato ferroso é microencapsulado com lecitina (BOCCIO et al, 1996; GOTELLI et al, 1996) ou ligado a duas moléculas de glicina (ALLEN & AHLUWALIA, 1997; OLIVARES et al, 1997). Dessa forma não alteram cor e sabor, não promovem oxidação lipídica e não precipitam, podendo ser adicionados a alimentos líquidos (leite fluido) e oleosos (margarinas, óleos). Outra importante vantagem é que são estáveis ao processamento térmico (100°C, 30 min) e estocagem em temperatura ambiente por 6 meses (BOCCIO et al, 1996), condições essas em que os produtos lácteos são submetidos.

Estudos realizados por PINEDA et al (1994) na Guatemala com adolescentes demonstraram que 30 mg/dia de ferro aminoquelato durante 4 semanas foram tão efetivos em aumentar os níveis de hemoglobina como 120 mg Fe na forma de sulfato ferroso. No Brasil, a primeira experiência com o ferro aminoquelato aconteceu no estado de São Paulo. Foi utilizado em fortificação de leite fluido pasteurizado distribuído em programas sociais, demonstrando bons resultados na prevenção e redução em mais de 50% da anemia ferropriva em pré-escolares (TORRES et al, 1996a).

A eficácia de programas de fortificação incluem a escolha de um ou mais alimentos bem aceitos pela população-alvo, cujo processamento seja centralizado, e onde o enriquecimento seja economicamente viável, sem alterações nos aspectos organolépticos, a fim de facilitar continuidade do programa.

A proposta apresentada no Congresso Nacional de fortificar toda a **farinha de trigo** resultaria em consumo não proporcional às necessidades e praticamente nulo em áreas periféricas e rurais onde pão e macarrão não são rotineiramente consumidos. A fortificação do **leite**, seja em pó ou fluido, implantada pela Secretaria de Saúde de São Paulo tem sido uma medida com boa aceitação e eficácia. Na Guatemala o **açúcar**, cujo consumo é relativamente constante, tem sido o alimento eleito para fortificação, com redução importante da anemia. Algumas propostas estabelecidas pelo *ILSI Brasil Micronutriente Consultative Group* são de fortificar derivados do **milho** e **margarina**. Todas essas alternativas estavam previstas para serem reavaliadas em dezembro de 1998, quando haveria novo encontro para dar continuidade ao Projeto IDEA — *Iron Deficiency Elimination Action* — implementado pelo ILSI que visa proporcionar estratégias de fortificação específicas para a realidade de cada país.

2.5.3- EDUCAÇÃO ALIMENTAR:

Abordagens alimentares para combater deficiências de micronutrientes como ferro e vitamina A merecem atenção, afinal presume-se que essas ações se sustentem a longo prazo e que a ingestão de outros oligoelementos aumente simultaneamente. Além disso, e talvez mais importante, é que estaria-se atacando a causa da deficiência, que é a monotonia da dieta.

Existem, basicamente, duas formas de se combater a deficiência de ferro com estratégias educacionais. A primeira seria promover um aumento no consumo de ferro, seja melhorando a ingestão de alimentos-fonte, seja elevando o consumo de alimentos habituais, desde que a densidade de ferro (Fe/kcal) dessa ração esteja adequada. Embora pareçam medidas simples, envolvem ora alteração de comportamentos alimentares, ora melhoria no poder aquisitivo da população, dois fatores muito difíceis de contornar.

As carnes são as melhores fontes do mineral por conterem ferro-heme. O aumento no consumo de carne pode prevenir decréscimo nos valores de Hb em crianças menores de 1 ano (ENGELMANN, SANDSTROM, MICHAELSEN, 1998). No entanto, conforme ressaltado por DeMAEYER (1989), a recomendação de incluir ou

aumentar o consumo de carne na dieta deve ser feita com cautela, devido ao seu alto custo em relação aos alimentos vegetais. O aumento no consumo de vegetais folhosos de cor verde-escura também seria uma alternativa, mas estudos na Indonésia conduzidos por PEE et al (1996) tem colocado essa alternativa em dúvida, visto que a biodisponibilidade é baixa. Esses autores, em estudo bem controlado, não encontraram melhoria na concentração de hemoglobina e retinol sérico após 75 dias de alimentação com vegetais folhosos.

O aumento do potencial de biodisponibilidade do ferro ingerido é a segunda estratégia e, provavelmente, a mais factível. Existe, nesse sentido, uma gama de propostas disponíveis, todas baseadas em aumentar a ingestão de fatores que promovam a absorção (vitamina C, carnes) ou em reduzir o consumo de fatores inibidores (taninos, fitatos, oxalatos).

Poucos estudos de intervenção avaliaram a educação e diversificação alimentar em grupos populacionais com o intuito de tratar e prevenir a anemia. Mesmo a estimativa de absorção de dietas completas são limitadas, contrastando com a riqueza de informações disponíveis a respeito dos fatores que afetam a biodisponibilidade de ferro em refeições isoladas (LAYRISSE & GARCÍA-CASAL, 1997).

O conceito de classificar as dietas de acordo com a biodisponibilidade do ferro alimentar foi primeiro introduzido por MONSEN et al (1978). Essa classificação é utilizada em países desenvolvidos e pode ser inválida para as regiões menos privilegiadas. Sendo assim, em 1988 a FAO/OMS propôs uma abordagem diferente classificando as dietas das várias regiões do mundo em baixa (5%), média (10%) e alta (15%) disponibilidade de ferro. Pouco depois, MURPHY, BEATON & CALLOWAY (1992) combinaram elementos de ambos modelos e desenvolveram uma outra proposta para estimar a biodisponibilidade de ferro de crianças pré-escolares residentes em países em desenvolvimento. Os autores, assumindo estoques zerados de ferro, consideraram uma biodisponibilidade aumentada em relação ao modelo de MONSEN et al, que assume estoques de 500 mg como média, baseado em estimativas em mulheres ocidentais. Um refinamento adicional a essa classificação seria tentar quantificar a magnitude da inibição pela presença de fitatos, taninos, entre outros (ALLEN & AHLUWALIA, 1997).

Via de regra, qualquer que seja o modelo utilizado, as dietas pobres em disponibilidade consistem basicamente em cereais, legumes e tubérculos. A refeição principal é rica em fitatos e usualmente contém pouca carne, bem como reduzidos teores de ácido ascórbico. As dietas de média disponibilidade também contém grandes proporções de cereais, legumes e tubérculos, mas o consumo de carne e ácido ascórbico é mais elevado. Com melhor disponibilidade encontram-se as dietas com altas proporções de carne e ácido ascórbico, e baixo conteúdo de fitatos. Essa melhoria na absorção encontra-se relacionada à melhoria no nível sócio-econômico da população (LAYRISSE & GARCÍA-CASAL, 1997).

Ações educativas simples foram propostas por WEST (1996) que recomenda desencorajar o consumo de chás e a incluir nas refeições principais alimentos que contenham ácido ascórbico. Outros autores (ALLEN & AHLUWALIA, 1997) publicaram manual para utilização em populações propondo várias estratégias tais como: identificar alimentos locais ricos em vitamina C, avaliando possibilidades de melhorar seu consumo; estimular práticas domésticas de diminuição de ácido fítico (fermentação, germinação); esclarecer às comunidades dos prejuízos do consumo habitual de chás e cafés na absorção do ferro; propor substituir essas bebidas por sucos e refrescos ricos em ácido ascórbico; estimular produção doméstica de pequenos animais como galinhas, porcos, coelhos.

Na escolha da melhor abordagem para controlar a deficiência, a população deve ser alertada para a reestruturação de seus hábitos alimentares. Devido a essas três estratégias — suplementação, fortificação e diversificação alimentar — serem cumulativas, podem e devem ser consideradas em conjunto, sempre que possível.

2.6 - POLÍTICAS E PROGRAMAS GOVERNAMENTAIS DE COMBATE À DEFICIÊNCIA DE FERRO NO BRASIL E SUA INVOLUÇÃO

A história de carências alimentares e nutricionais no Brasil começa com a ocupação da nova colônia em 1500, onde há relatos de índios escravizados recusando-se a comer em cativeiro. Prossegue no Brasil Colônia e Império com os negros escravos e pequenos produtores rurais agregados às grandes propriedades. Estende-se por todo o período da velha República e do Estado Novo, em todas as regiões do país. Chega-se

nos dias de hoje com uma história de 500 anos de fome e carências nutricionais específicas.

A alimentação se transformou em objeto de uma política estatal com a evolução do conhecimento em Nutrição, conforme bem descrito por SCHMITZ et al (1997). Na década de 30 ficaram estabelecidas as relações entre alimentação e renda, iniciando-se a possibilidade de uma ação prática através do relacionamento entre alimentação, salários e uma incipiente política salarial. Em 1938 foi fixada a ração essencial mínima, correspondendo a um dos itens a serem garantidos pelo salário mínimo, que foi instituído em maio de 1940. Também naquele ano foi criado o Serviço de Alimentação e Previdência Social — SAPS —, com objetivo de melhorar as condições de saúde do trabalhador, visto que o salário mínimo não era suficiente para garantir a alimentação adequada àqueles que consumissem a ração essencial para sua subsistência.

A questão da alimentação, desde então, vem sendo tratada no âmbito das Políticas Sociais ou Compensatórias, em grande parte com medidas de caráter assistencialista. Na busca de soluções para o problema da fome, foram tomadas algumas atitudes isoladas, instituindo-se Programas de Intervenção Nutricional e de Suplementação, que visaram diminuir as tensões sociais e aliviar a sua magnitude, sem dar atenção ao seu processo de determinação.

Chega-se ao final da década de 60 sem uma atuação governamental articulada na área de Alimentação e Nutrição, conforme levantamento minucioso realizado por VALENTE (1996), na condição de consultor da FAO. Segundo o autor, todas as iniciativas nessa área, com exceção do esforço continuado da Merenda Escolar, estavam vinculadas a doações de excedentes alimentares em nível internacional, como o fornecimento de leite em pó.

A partir da II Guerra Mundial, o problema alimentar dos países do chamado Terceiro Mundo passou a receber atenção especial por parte dos países centrais. Com a criação da FAO (1945) e da OMS (1948), surgiram os primeiros comitês para a elaboração de normas sobre execução e análise de inquéritos alimentares, como o *Interdepartmental Committee on Nutrition for National Development* — ICNND. Os efeitos desse movimento internacional começaram a ser sentidos no Brasil no

início da década de 60, quando o referido comitê realizou um inquérito alimentar e nutricional em 6 estados da região Nordeste, indicando a alta prevalência de anemia, além de desnutrição, hipovitaminose A e bócio, em crianças e adultos (ICNND, 1965).

No início da década de 70, em meio à fase mais dura do regime autoritário, foi criado pela Presidência da República o Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição — INAN, órgão técnico vinculado ao Ministério da Saúde, com autonomia administrativa e financeira. O INAN nasceu no bojo de um forte movimento internacional, liderado pelo Banco Mundial, em direção à criação de Institutos que se encarregassem do Planejamento Alimentar a nível nacional (VALENTE, 1996).

Entre outras competências, cabia a esse Instituto elaborar e propor ao Presidente da República o Programa Nacional de Alimentação e Nutrição — PRONAN — além de cuidar de sua execução, supervisionar sua implementação, avaliar seus resultados e propor revisões. O I PRONAN (1973 a 1974) não chegou a ser implementado devido a dificuldades administrativas e políticas.

O II PRONAN (1976 a 1979) constitui-se em uma primeira proposta de Plano Nacional de Desenvolvimento. Em suas diretrizes incluía-se um sub-programa de Complementação e Apoio que contemplava, entre outras ações, o combate a carências nutricionais específicas, incluindo prevenção e tratamento de anemia ferropriva, com as ações pautadas no enriquecimento de alimentos de uso corrente (açúcar, sal, farinha de mandioca e farináceos utilizados na alimentação infantil). Outro objetivo do Programa era promover a realização de estudos e pesquisas destinados a definir medidas operacionais indicadas para a implementação de atividades de combate à desnutrição e outras carências nutricionais (BRASIL, 1976).

Dentro dessas diretrizes básicas contidas no II PRONAN, em fins de 1977 o INAN promoveu um Seminário sobre Anemias Nutricionais no Brasil, com a finalidade de congrega estudiosos no assunto (INAN, 1977). Observou-se, na ocasião, que não havia uniformidade nas linhas de pesquisa, que utilizavam metodologias diversas e tornavam os dados obtidos de difícil comparação. Excetuando os inquéritos dietéticos do Estudo Nacional da Despesa Familiar (FIBGE, 1982), cujos dados ainda eram preliminares, as pesquisas efetuadas no país restringiam-se a pequenas

amostras de populações não representativas de microrregiões, portanto com resultados aplicáveis somente às comunidades estudadas. Concluiu-se que havia necessidade de um sistema de diagnóstico da anemia nutricional no país que fosse mais abrangente.

Tendo em vista as recomendações emanadas nesse Seminário, o INAN (1978) propôs ao Ministério da Saúde o desenvolvimento de um Programa de Governo para a prevenção das anemias ferroprivas a ser iniciado em janeiro de 1979, cujo objetivo geral consistia de:

Prevenção das anemias por carência de ferro no grupo de gestantes, nutrízes e crianças menores de 5 anos, em áreas de baixa renda.*

Entre as estratégias propostas para cumprir esse objetivo constava:

2.2- O Programa será executado mediante a suplementação nutricional à base de um sal de ferro.*

2.3- Utilizar-se-á a rede de saúde das Secretarias da Unidades Federativas do País para a distribuição do suplemento nutricional às gestantes e crianças menores de 5 anos atendidas rotineiramente pelos Centros de Saúde.

Em 1979 o INAN promoveu novo encontro com os estudiosos do tema, elaborando o Programa Operacional de Prevenção das Anemias Nutricionais do grupo materno-infantil. Entre as proposições constava a implementação de um Programa de Suplementação Nutricional de Ferro que consistiria em administrar uma solução de sulfato ferroso para gestantes, pré-escolares e escolares.

No ano de 1982 implementou-se o Projeto de Combate às Anemias Nutricionais iniciando-se em Goiás, onde foram beneficiados pouco mais de 200 mil pré-escolares e escolares. Em 1985 esse Projeto já havia atendido quase 800 mil beneficiários abrangendo 6 Estados da União: Goiás, Pernambuco, Minas Gerais, Paraíba, Pará, Maranhão (INAN, 1986).

* Grifo da autora

Após este período houve uma desativação das atividades, tendo sido realizado um esforço normativo de resgate quanto às proposições feitas em anos anteriores à partir de uma perspectiva nacional, tendo como objetivos a participação e a descentralização, conforme puderam apurar SCHMITZ et al (1997). De acordo com esses autores, foi apresentado pelo INAN o Programa Nacional de Controle das Anemias Nutricionais, cujas metas eram: implantar em 1990 o programa em dois estados e ao final de três anos em todo o território nacional; implantar o sistema de vigilância epidemiológica para as anemias nutricionais em todas as unidades da federação; e reduzir em 80% a prevalência de anemia ferropriva em cada unidade da federação após 1 ano de implantação do programa.

Mesmo assim, esse esforço não rendeu frutos e, segundo apurou VALENTE (1996), chega-se ao final dos anos 80 com o enfraquecimento institucional do INAN e uma falta de priorização dos programas sociais de alimentação. Alguns fatores apontados são: (a) instabilidade administrativa; (b) desestruturação do corpo técnico; (c) falta de transparência do setor público; (d) multiplicidade e superposição de programas voltados para crianças menores de 7 anos; (e) agravamento do descrédito público, acirrando a crença de que estas ações estavam definitivamente atreladas a interesses político clientelistas.

O início da década de 90 foi caracterizado por demissões de dezenas de técnicos, desestruturação de equipes e de programas na área. Até 1992 foram extintos todos os programas de suplementação alimentar dirigidos a crianças. O Programa Nacional de Controle das Anemias Nutricionais caiu no vazio e as metas propostas, tão urgentes e necessárias, não chegaram a sair do papel.

Em meio a essa desativação de programas governamentais existentes na área de saúde, em meados da década de 90 fez-se presente um importante movimento organizado pela sociedade civil, a “Ação da Cidadania Contra a Fome e a Miséria e pela Vida”, liderada pelo sociólogo Herbert de Souza, ou simplesmente *Betinho*. Sensível a essa grande pressão social, o Presidente da República definiu a retomada da ação do estado na área social e o combate à fome e à miséria como prioridades absolutas do seu Governo. Como resposta a esse compromisso foi criado o Conselho Nacional de Segurança Alimentar — CONSEA — integrado por 8 ministros e 21

representantes da sociedade civil com o objetivo de coordenar a elaboração e implantação do Plano Nacional de Combate à Fome e à Miséria dentro dos princípios de solidariedade, parceria e descentralização (VALENTE, 1996).

Com o apoio do CONSEA foi realizada em 1994 a I Conferência Nacional de Segurança Alimentar. Esse Conselho propunha três eixos (diretrizes) e dez prioridades para orientar a elaboração de uma Política Nacional de Segurança Alimentar, tendo como pano de fundo o Plano de Combate à Fome e à Miséria. O grande avanço da conferência foi o entendimento da necessária parceria entre Estado e Sociedade, mobilizando os cidadãos a participarem na formulação e controle das políticas públicas.

Muito embora a atuação vigilante do CONSEA tenha garantido os recursos para os programas prioritários, segundo VALENTE (1996) uma de suas grandes limitações foi que as decisões referentes à Política Econômica continuaram a passar à margem das discussões sobre o impacto das mesmas sobre a situação de Fome e Miséria da população. Além disso, os programas desenvolvidos pelo INAN que não foram reforçados e acompanhados pelo CONSEA, continuaram fragilizados, embora constasse como prioridade “fortalecer as ações do INAN, em articulação com o SUS, quanto à execução e acompanhamento técnico de programas de prevenção e combate à desnutrição e a carências específicas como (...) anemia ferropriva (...) junto a grupos populacionais de risco” (BRASIL, 1994).

A experiência do CONSEA durou 2 anos (1993 a 1994) e foi substituído no governo atual pelo Programa Comunidade Solidária. Talvez ainda seja muito recente para se tecer comentários a respeito do Programa, que tem por objetivo geral o combate à fome e pobreza, dentro de um plano nacional de estabilização econômica, a partir da promoção da parceria Estado-Sociedade.

O Comunidade Solidária se propõe a introduzir na esfera pública novas formas de gerenciamento de programas sociais, visando evitar o clientelismo, a centralização, a superposição e fragmentação das ações e a pulverização de recursos. A proposta iniciou selecionando municípios identificados como áreas de pobreza no Brasil a partir de dados oficiais produzidos pelo IBGE. Para esses bolsões de pobreza foram direcionados principalmente os programas incluídos nas áreas de redução da

mortalidade na infância, suplementação alimentar e apoio à educação infantil e ensino fundamental.

O novo programa, apesar de parecer um movimento lógico em direção a um programa social abrangente, tem sido apreciado com algumas ressalvas por parte da comunidade científica. VALENTE (1996) destaca que ele apresenta um risco de concepção e de possível retrocesso no trato da questão alimentar. Afinal, essa questão é mais complexa do que apenas a distribuição de alimentos ou geração de empregos que, sem dúvida, são indispensáveis. Eliminar parte das perdas de renda real, provocadas pela alta inflação, através de um plano de estabilização econômica, não significa distribuição de renda, assim como boas safras agrícolas não se confundem com alimentos acessíveis.

Aproximando-se o final da década de 90, o INAN encontrava-se em tal estado de abandono que finalmente em meados de 1997 foi extinto, juntamente com a Central de Medicamentos — CEME — que distribuía o sulfato ferroso para os hospitais e serviços de saúde. O Ministério da Saúde, então, abre mão de seu órgão coordenador e é criado um vácuo em relação aos canais de discussão que fazem avançar o conhecimento sobre a realidade (SCHMITZ et al, 1997).

A carência específica de ferro, no entanto, voltou a ser tema de preocupação das várias Instituições do país já nos 2 últimos anos da década de 90, baseado em estudos com pré-escolares em Pernambuco e São Paulo. Estimou-se que a anemia ferropriva nos municípios mais carentes do país estaria atingindo quase a totalidade da população de menores de 5 anos, sendo que a idade mais crítica era dos 6 aos 24 meses. Sendo assim, em 1998 planejou-se o “Projeto para controle da anemia ferropriva em crianças menores de 2 anos de idade nos municípios do Projeto de redução da mortalidade na infância – PRMI”, envolvendo não só o Ministério da Saúde, mas também várias Universidades e Organizações nacionais e estrangeiras (BRASIL, 1998).

Esse estudo partiu da premissa, observada em uma experiência com suplementação semanal da Faculdade de Saúde Pública da USP, de que a manutenção dos níveis adequados de hemoglobina até os 2 anos é uma forma eficaz de controle da deficiência até os 5 anos. Será oferecida, então, dose semanal de sulfato ferroso até

24 meses de idade para 300 mil crianças, independentemente da idade em que foi iniciada. A suplementação iniciou em março de 1999 em 512 municípios do Nordeste incluídos no PRMI, e será avaliado o impacto da intervenção após 6 meses. A partir dessa avaliação, que contará com assessoria da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e do Departamento de Medicina Social da Universidade Federal de Pelotas, pretende-se consolidar e estender a suplementação semanal a todos os municípios nos países, priorizando-se aqueles incluídos no PRMI e no Programa Comunidade Solidária.

Parece que em relação ao controle da deficiência de ferro existe um movimento muito forte no Brasil de reduzir a prevalência, especialmente em pré-escolares, talvez pressionado para cumprir as metas firmadas pelo próprio país em seu relatório junto à Cúpula Mundial de Alimentação ocorrida em Roma em 1996. Retrato dessa preocupação nacional foi a priorização da redução da carência nas diretrizes da atual Política Nacional de Alimentação, além do Compromisso Social firmado no princípio desse ano de 1999, com vários setores da Sociedade, se comprometendo a reduzir a anemia ferropriva em pré-escolares e escolares “em 1/3 até o ano 2003”. O propósito desse Compromisso é “estabelecer as bases e os mecanismos de colaboração entre as partes, a fim de promover ampla mobilização nacional (...) por intermédio da promoção da alimentação saudável, da orientação do consumidor para a diversificação de dieta a baixo custo, da distribuição de suplementos na rede pública de saúde para grupos populacionais específicos e fortificação da produção brasileira das farinhas de trigo e milho”.

Espera-se que com esse Compromisso assinado por todos os setores da Sociedade, específico para o controle da deficiência de ferro, o Brasil inaugure o século XXI já com a deficiência sendo debelada. Para isso, cada cidadão deve estar ciente dessa meta e promover, bem como cobrar, as ações firmadas.

3- OBJETIVOS e HIPÓTESES

3.1- Objetivos

Geral:

Avaliar a eficácia de uma intervenção medicamentosa com sulfato ferroso, a ser oferecido semanalmente, no controle à anemia ferropriva em crianças de 4 a 59 meses de idade, por meio de comparação do Grupo Controle *versus* Intervenção.

Específicos:

1. Verificar a evolução da concentração de hemoglobina após a intervenção.
2. Identificar o grau de adesão e a frequência de intercorrências indesejáveis relacionadas à ingestão de sulfato ferroso.

3.2- Hipóteses

Conceitual:

A suplementação com sulfato ferroso exerce impacto positivo sobre a recuperação da concentração de hemoglobina.

Operacionais:

1. A concentração de hemoglobina final das crianças suplementadas é maior do que a concentração de hemoglobina antes da intervenção;
2. A adesão à suplementação é igual ou maior que 60%;
3. A frequência de intercorrências indesejáveis devido à ingestão semanal do sulfato ferroso é menor ou igual a 5%.

4- METODOLOGIA:

O presente estudo está inserido no Projeto “A trajetória da saúde infantil como medida do desenvolvimento social: o caso da cidade de São Paulo ao longo de cinco décadas”, desenvolvido pelo Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde – NUPENS – da Faculdade Saúde Pública da USP, entre 1995/97, com financiamento da FAPESP. O Projeto tem como meta a atualização do diagnóstico das condições de saúde e nutrição das crianças da cidade de São Paulo, envolvendo a execução de inquéritos sócio-econômico, ambiental, alimentar, clínico, bioquímico e antropométrico em amostra representativa da população de menores de cinco anos, residentes no município.

4.1- Amostragem:

A população deste estudo de intervenção teve como amostra probabilística 1015 crianças de 4 a 59 meses, divididas em dois grupos: Controle e Intervenção, cujo fluxo é apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxo da amostra de crianças com idades entre 4 e 59 meses abordadas para realização de exame bioquímico em estudo de seguimento. São Paulo-SP, 1995/97.

Para os domicílios sorteados eram enviadas, inicialmente, correspondências informando os objetivos da pesquisa e solicitando cooperação dos pais para que, no caso de haverem crianças com menos de cinco anos, colaborassem com o estudo. Era assegurado o caráter sigiloso das informações. O domicílio era visitado em dia e hora agendados por entrevistadores identificados por crachás e com perua gravada com o nome do Projeto e da Universidade. Esses detalhes contribuíram para maior receptividade junto à comunidade.

No Grupo Controle, a partir do diagnóstico de anemia, o médico recomendava a procura de um serviço de saúde e uso de alimentos-fonte de ferro. No caso de resultado normal ($Hb \geq 11,0$ g/dL), era apenas informado à mãe que a criança não se encontrava anêmica naquele momento.

O Grupo Intervenção recebia sistematicamente xarope de sulfato ferroso, em volume suficiente para 6 meses, com calendário para marcar as doses oferecidas e instruções a respeito do volume a ser dado à criança, uma vez por semana.

Para atender aos objetivos do Projeto foram feitas duas entrevistas a cada família escolhida, com intervalos previstos de 6 meses entre as duas.

O Quadro 1 compara os dois Grupos segundo algumas características.

Quadro 1- Avaliação de algumas características da população estudada, no início do acompanhamento. São Paulo - SP, 1995/7.

Características	Grupo Controle (n=583)	Grupo Intervenção (n=432)	p*
Idade (meses): <i>média ± DP</i>	30,3 (±16,5)	31,8 (±16,1)	=0,1511
Renda (R\$ deflac.): <i>média ± DP</i>	296,89 (±428,57)	237,46 (±295,55)	=0,0134
<i>Mediana</i>	171,88	128,51	
<i>interv. 95% confiança</i>	262,10 a 331,68	209,63 a 265,29	
Tempo entre visitas (meses): <i>média ± DP</i>	6,9 (± 0,8)	7,0 (± 1,4)	=0,0042
<i>interv. 95% confiança</i>	6,8 a 6,9	6,9 a 7,1	

*teste “F” para comparação de médias.

As diferenças observadas nas crianças foram aleatórias. Havia cuidado em não concentrar entrevistas em setores censitários em determinado nível sócio-econômico. Ainda assim, o primeiro Grupo visitado teve maior renda média per capita. O tempo decorrido entre as duas visitas, planejado para 6 meses, ficou próximo de 7 meses.

4.2- Desenho de estudo e distribuição amostral

Este é um estudo de intervenção, do tipo coorte comparativo (MacMAHON & TRICHOPOULOS, 1996). Os grupos Controle e Intervenção foram definidos pela data de inclusão da criança na pesquisa:

Grupo Controle: de setembro/95 a 26/março/96 (6 meses iniciais);

Grupo Intervenção: de 27/março/96 a setembro/96 (6 meses finais).

O início do retorno aos domicílios do Grupo Controle para a 2ª avaliação coincide com as visitas iniciais das crianças do Grupo Intervenção. Sendo assim, de abril a setembro de 1996 as duas visitas ocorreram simultaneamente em diferentes setores censitários e dias da semana.

As 1015 crianças que participaram da amostra se distribuíram de acordo com recebimento de suplemento e estado de anemia (Figura 2).

Figura 2- Desenho amostral de estudo de seguimento. São Paulo, 1995/97.

4.3- Suplementação de sulfato ferroso:

A solução de sulfato ferroso foi desenvolvida por farmacêutico, após recomendação de que contivesse 20 mg de ferro elementar por mililitro, e elaborada no laboratório do Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP.

A estimativa da quantidade de ferro elementar a ser ministrada semanalmente, bem como as divisões das faixas etárias, baseou-se nos seguintes pressupostos:

- Os quatro estudos com suplementação semanal em pré-escolares, publicados até então, trabalharam com doses entre 2 a 6 mg/kg/semana (LIU et al, 1995; SCHULTINK et al, 1995; BERGER et al, 1997; PALUPI et al, 1997). Optou-se por utilização da uma dose média de 4 mg/kg/semana.
- O espectro de idade em que se está trabalhando, 4 a 59 meses, foi dividido em 5 faixas etárias, cada uma variando em torno de 2 kg entre si, baseado na velocidade de crescimento, avaliada segundo o padrão internacional proposto pela OMS (1983), e sempre considerando o percentil 50.
- A prática alimentar infantil observada no trabalho de campo caracteriza-se como de baixa biodisponibilidade, ou seja, menos que 5% de ferro absorvido (DeMAEYER, 1989). Obviamente, considerando-se tratar-se de pré-escolares, dificilmente seria possível atingir as recomendações de ferro em um nível de consumo alimentar que esteja adequado às necessidades calóricas, devido à baixa densidade e biodisponibilidade do mineral na dieta.

A dose de solução variava de acordo com a faixa etária, como mostra o Quadro 2:

Quadro 2- Volume de dose semanal de sulfato ferroso e quantidade de ferro elementar por dose de acordo com a faixa etária. São Paulo-SP, 1996/97.

Faixa etária (meses)	Dose de solução (mL/semana)	Quantidade de ferro/dose (mg/dose)
4 — 9	1,5	30
9 — 18	2,0	40
18 — 30	2,5	50
30 — 36	3,0	60
36 — 60	4,0	80

Esse suplemento foi oferecido a 432 crianças de 4 a 59 meses. A suplementação não era oferecida a nenhuma criança com menos de 4 meses de idade, visto que a criança nascida a termo, até 4 meses encontra-se relativamente protegida da anemia, através de mecanismos de reutilização da hemoglobina fetal armazenada na vida intra-uterina (WOODRUFF, 1977). Além disso, em estudo com análise de amostras de necropsias hepáticas de crianças falecidas por diversas causas, percebe-se que, ao nascer, os estoques de ferro no fígado de crianças bem nutridas são altos e decrescem até 50% ou menos do valor inicial nos primeiros 6 meses (DAHRO, GUNNING, OLSON, 1983).

4.4- Seleção e definição de variáveis

Dependentes

Variação da concentração de hemoglobina entre as duas visitas - *delta*

As concentrações de hemoglobina nas duas visitas foram analisadas na sua forma original e deram base para construção de uma variável denominada *delta*, que constitui a variação da hemoglobina nos dois momentos de coleta de sangue. Esta estratégia visa incorporar o efeito da hemoglobina inicial sobre a final, que é influenciada pelo tempo decorrido entre as duas visitas.

O método de dosagem da concentração de hemoglobina está descrito no item 4.5 a seguir.

Independentes

Suplemento de ferro

O xarope foi distribuído em frascos de vidro, de coloração âmbar, contendo 85 mL de solução. Era oferecido um frasco para crianças até 24 meses e dois frascos para crianças acima dessa idade. Com essa quantidade, mesmo que a criança ingerisse acidentalmente o conteúdo inteiro de um frasco não atingiria a dose letal de aproximadamente 3 g de ferro elementar (HERBERT, 1987).

Idade da criança na 1ª visita

A idade é uma variável associada ao estado nutricional de ferro. Nas crianças menores de 6 meses a concentração normal de hemoglobina apresenta grandes variações (BRAULT-DUBUC, NADEAU, DICKIE, 1983), visto que nos primeiros meses de vida o organismo infantil se encontra relativamente protegido da anemia, através de mecanismos de reutilização da hemoglobina fetal (WOODRUFF, 1977). Sendo assim, dependendo da faixa etária em que a criança se encontra, a concentração de hemoglobina teria normalmente uma tendência a decrescer, aumentar ou permanecer estável.

A idade era anotada a partir do registro de nascimento e, na falta desse, a partir do cartão de vacina.

Estado nutricional de ferro

O *delta* sofre influência da hemoglobina inicial pois sempre existe uma tendência de os valores extremos se aproximarem da média, em um fenômeno denominado regressão à média (DAVIS, 1976). Quanto menor a concentração inicial de hemoglobina, maiores as chances de a hemoglobina melhorar na 2ª avaliação, tenha ou não a criança sofrido alguma intervenção. O contrário também pode acontecer, com uma diminuição da concentração da hemoglobina quando ela estiver maior na visita inicial.

Tempo decorrido entre as duas avaliações

Devido ao exposto anteriormente, a variação da hemoglobina sofrerá influência maior quanto maior for o tempo decorrido entre as duas avaliações hematológicas.

4.5-Método de dosagem sanguínea de hemoglobina:

O instrumento usado na avaliação da concentração de hemoglobina no sangue foi o HemoCue, um hemoglobinômetro portátil, que mede hemoglobina a dois comprimentos de onda na forma de azida metahemoglobina, sem diluição. Em geral,

o método de cianometahemoglobina é o mais comumente usado para esse fim. Contudo, a grande diluição da amostra de sangue (1:251) com reagente conduz a uma inerente imprecisão do método.

Os cuidados básicos para adequada utilização do aparelho são simples e estão bem descritos no “Manual de Operações”. Avaliações desse aparelho em laboratórios experientes concluíram que o HemoCue é um hemoglobinômetro confiável, pois demonstrou-se acurado e preciso (Von SCHENCK, FALKENSSON, LUNDBERG, 1986; JOHNS & LEWIS, 1989). A maior vantagem desse aparelho reside no fato de: (a) ser portátil e não necessitar de energia elétrica (apenas 5 pilhas), sendo ideal para trabalho de campo; (b) dispensar uso de pipetas e reagentes, evitando assim o risco de erros volumétricos, além da diminuição do tempo de preparação da amostra; (c) necessitar de apenas uma gota de sangue da polpa digital e (d) fornecer o resultado quase instantaneamente, com tempo médio de 1 minuto e, portanto, dispensando a necessidade de transporte de geladeiras portáteis, estantes para os tubos, soluções reagentes. Para a mãe os fatores (c) e (d) eram cruciais e eram o principal ponto de argumentação do entrevistador para evitar recusas na avaliação bioquímica. (Von SCHENCK et al, 1986)

O hemoglobinômetro era calibrado a cada dia de trabalho, antes da equipe sair para o campo, com uma *cuveta-padrão* que acompanha o aparelho. O erro aceitável de leitura do aparelho é de $\pm 0,3$ g/dL, segundo o próprio manual do fabricante. Cada pote de cuvetas contendo 50 unidades era datado quando aberto e somente era retirado o lacre de outro quando o anterior finalizasse. Esse cuidado evitava que as cuvetas absorvessem umidade a ponto de alterar os resultados. Estudos observaram que em um container aberto, as cuvetas não deterioraram após 4 horas (JOHNS & LEWIS, 1989), tempo de duração do trabalho em uma comunidade. No presente estudo o tempo médio em que um pote permanecia aberto nunca excedia 4 horas, uma vez que havia o cuidado de somente abrir o pote para retirada das cuvetas necessárias. Cuidava-se também para que não houvessem bolhas de ar nas microcuvetas no momento de leitura no aparelho.

Após um breve treinamento, a equipe de pediatras e nutricionistas estava apta e desempenhou satisfatoriamente os exames bioquímicos em uma bateria de amostras de sangue, conforme checado por um supervisor.

4.6-Controle de qualidade dos dados

Durante todo o período do estudo, o controle permanente da qualidade dos dados coletados foi assegurado pelo esquema de supervisão, que incluiu supervisores de equipe para cada um dos dois momentos da visita domiciliar. O trabalho do supervisor incluiu verificação do cumprimento dos quesitos dos questionários, análise de consistência dos dados obtidos, resolução de dúvidas encontradas nos formulários preenchidos, determinação de retornos aos domicílios e codificação de questões abertas.

Periodicamente, eram realizadas reuniões com o supervisor a fim de que os problemas peculiares ao trabalho de campo fossem discutidos e rapidamente solucionados.

4.7- Esquema de Análise

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa Epi-Info 6 (DEAN, 1994).

Os resultados obtidos na forma de frequências, médias e porcentagens são apresentados em tabelas e figuras utilizando-se o programa Microsoft EXCEL 97 © (Microsoft Corp., 1997).

Para a comparação de variáveis contínuas, utilizou-se o teste t-Student. O qui quadrado foi utilizado para a associação de variáveis dicotômicas.

Em todos os testes estatísticos, o nível de significância adotado foi sempre de α igual ou inferior a 5%.

5- RESULTADOS:

5.1- Análise da evolução da concentração de hemoglobina

A hemoglobina varia em função da idade. Tem se observado entre populações uma tendência à diminuição do valor desse indicador da deficiência de ferro nos primeiros meses de vida e um aumento a partir de 1 ano de idade até cerca de 36 meses, quando tende a uma estabilização. Assim, para a maior parte das crianças estudadas, era esperado um aumento da concentração de hemoglobina, decorridos pouco mais de 6 meses da avaliação inicial, como de fato ocorreu (Figura 3).

Figura 3- Distribuição dos valores médios de hemoglobina por faixa etária em um grupo de 1015 pré-escolares avaliados em dois momentos. São Paulo - SP, 1995/97.

A curva da visita inicial reflete uma visão transversal da concentração de hemoglobina nos pré-escolares de São Paulo. Nota-se nesse corte que, entre crianças da faixa etária de 4 a 30 meses, a média de hemoglobina situava-se abaixo de 11 g/dL. Após decorrido um período em torno de 7 meses, esses valores elevam-se em 0,63 ($\pm 0,22$) g/dL. Essa elevação não foi suficiente para fazer com que, 7 meses depois, a média de hemoglobina das crianças na faixa de 8 a 22 meses de idade ultrapassasse o valor crítico adotado como ponto-de-corte para definir a deficiência de ferro.

Muito embora esse aumento fosse esperado, não se pode perder de vista que mesmo no Grupo Controle houve algum tipo de intervenção pelo fato de na entrevista médica ser fornecido o resultado do exame da concentração de hemoglobina da criança. Essa atitude pode despertar na mãe a importância de se prevenir ou tratar a deficiência de ferro, mesmo porque foi enfatizado o compromisso de retorno para novo exame após 6 meses. Há que se conhecer, então, a evolução da concentração de hemoglobina final entre os dois Grupos separadamente, por faixas etárias estabelecidas.

Baseado na curva transversal (Figura 3 - 1ª visita), pode-se assinalar três diferentes comportamentos de variação da hemoglobina em relação à idade. O primeiro compreende a faixa etária de menores de 14 meses, quando há um declínio e logo estabilização dos níveis de hemoglobina. A seguir, as idades de 14 a 30 meses, quando há elevação dos níveis de hemoglobina até quase atingir a normalidade. Por último está a faixa de maiores de 30 meses, cujos valores médios de hemoglobina encontram-se em ascensão e acima de 11 g/dL, portanto, dentro da normalidade. Essas três faixas de idade serão utilizadas para todas as caracterizações das variações do *delta* e taxa de incidência.

A seguir as concentrações médias de hemoglobina e o *delta* são comparados entre os Grupos estudados nas três faixas etárias estabelecidas (Tabela 1).

Tabela 1- Média de concentração de hemoglobina (g/dL) e *delta* do estudo prospectivo das crianças do Grupo Controle e Intervenção. São Paulo - SP, 1995/97.

Idade inicial (meses)	Hb média ($\pm$ DP)					
	Controle (n=583)			Intervenção (n=432)		
	início	final	delta	início	final	delta
4 ξ — 14 (n=196)	10,30 ($\pm 1,74$)	10,71 ($\pm 1,66$)	0,41	10,51 ($\pm 1,71$)	10,95 ($\pm 1,27$)	0,43
14 ξ — 30 (n=288)	10,24 ($\pm 1,65$)	11,41 ($\pm 1,48$)	1,17	10,49 ($\pm 1,62$)	11,64 ($\pm 1,27$)	1,14
30 ξ — 60 (n=531)	11,25 ^a ($\pm 1,58$)	12,03 ^b ($\pm 1,19$)	0,77	11,63 ^a ($\pm 1,37$)	12,43 ^b ($\pm 1,06$)	0,81
Total (1015)	10,78 ^c ($\pm 1,70$)	11,58 ^d ($\pm 1,48$)	0,80	11,10 ^c ($\pm 1,61$)	11,95 ^d ($\pm 1,29$)	0,85

^a p=0,002117

^b p=0,000050

^c p=0,002187

^d p=0,000113

A hemoglobina inicial do Grupo Controle era significativamente menor do que nas crianças do Grupo Intervenção ($p=0,002$), embora não intencional. Essa diferença acentuou-se ainda mais na 2ª visita ($p<0,0001$). Esse distanciamento é observado apenas na faixa etária de maiores de 30 meses, onde concentra-se a maioria das crianças da amostra.

Nas curvas de hemoglobina por idade nos 2 Grupos separadamente (Figura 4), observa-se no Grupo Intervenção que a concentração média de hemoglobina inicial ficou abaixo de 11 g/dL somente na faixa etária de 6 a 24 meses, enquanto entre as do Grupo Controle essa faixa etária foi bem mais ampla, de 4 a 38 meses. Essa diferença foi aleatória.

Figura 4- Distribuição dos valores médios de hemoglobina por faixa etária do Grupo Controle e Intervenção avaliados em dois momentos. São Paulo - SP, 1995/7.

Figura 4a: Hemoglobina por idade no Grupo Controle (n=583)

Figura 4b: Hemoglobina por idade no Grupo Intervenção (n=432)

As oscilações foram maiores no Grupo Intervenção (Figura 4b). Mesmo considerando essas flutuações, a média das variações da hemoglobina entre as duas curvas foi maior nesse Grupo do que no Controle. Uma variação melhor do que a esperada para a idade e valor hematológico inicial pode ser considerada um sucesso.

No segundo momento, percebe-se que as concentrações médias de hemoglobina das crianças que receberam intervenção (Figura 4b), após os 14 meses de idade, situam-se acima do nível considerado deficiente. As idades de 1 a 2 anos encontram-se no limite de 11 g/dL. Ascendem rapidamente para 12 g/dL até pouco mais de 3 anos e, em seguida, oscilam entre 12 e 13 g/dL.

A curva da segunda visita do Grupo Controle (Figura 4a) não tem uma ascensão tão rápida. Antes dos 2 anos de idade as concentrações médias situam-se abaixo do ponto-de-corte de 11 g/dL. Entre os 2 e 4 anos, observam-se oscilações entre 11 e 12 g/dL. Somente a partir dos 5 anos há uma forte tendência a elevar a concentração de hemoglobina.

Visto que a variação da concentração da hemoglobina tem relação com o estado inicial de ferro, é de se esperar que as crianças anêmicas teriam uma elevação de seus níveis hematológicos mesmo não ingerindo medicamento. A distribuição das crianças do total da amostra em relação às variações da concentração de hemoglobina podem ser observadas na Tabela 2, que compara o *delta* com o estado nutricional inicial de ferro.

Tabela 2– Proporção de pré-escolares do Grupo Controle e Intervenção, estratificados pelo grau de anemia, em relação ao *delta* de hemoglobina. São Paulo – SP, 1995/97.

Delta	Estado Nutricional Inicial de Ferro						TOTAL (N=1015)
	Anemia Grave*		Anemia Moderada**		Eutrofia***		
	Interv. (n=63)	Contr. (n=113)	Interv. (n=122)	Contr. (n=191)	Interv. (n=247)	Contr. (n=279)	
Declínio	3,2	4,4	5,7	9,4	29,2	40,9	21,5
Manutenção	4,8	8,9	6,6	9,4	26,3	19,0	15,5
Elevação	92,0	86,7	87,7	81,2	44,5	40,1	63,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

*p=0,55; (Hb < 9,5 g/dL)

**p=0,30; (Hb 9,5 — 11,0 g/dL)

***p=0,012; (Hb ≥ 11,0 g/dL)

A maioria das crianças (63%) da amostra total teve aumento nos seus níveis de hemoglobina, tendência já ilustrada pela Figura 3. Como era de se esperar, esse aumento foi bem mais notado nas crianças anêmicas, fosse essa grave ou moderada.

No grupo de crianças com anemia a intervenção não demonstrou associação com variações da concentração de hemoglobina, nem mesmo para as anêmicas graves. Sendo assim, para efeito de avaliação do *delta* de hemoglobina, as anêmicas passarão a ser consideradas no conjunto.

O *delta*, por outro lado, esteve associado com a suplementação no grupo de crianças inicialmente eutróficas. Nesse grupo observou-se uma tendência em manter e evitar o declínio nas concentrações de hemoglobina e, conseqüentemente, promover a prevenção da anemia.

Essas variações nas concentrações de hemoglobina nos grupos Controle e Intervenção em relação ao estado nutricional inicial de ferro encontram-se melhor ilustradas na Figura 5.

Figura 5- Proporção de variação da concentração de hemoglobina das crianças do Grupo Controle e Intervenção em relação ao estado nutricional inicial de ferro. São Paulo – SP, 1995/97.

^a Não houve diferença ao estratificar por ingestão de medicamento com ferro e por grau de anemia;

* Avaliação do *delta* de hemoglobina: manutenção (p=0,0446); declínio (p=0,0051)

Observou-se que as crianças inicialmente anêmicas tiveram uma acentuada elevação nos seus valores de hemoglobina, sofrendo o efeito de regressão à média. Essa elevação não foi diferente entre o Grupo Controle e Intervenção, mesmo quando as crianças do Grupo Controle eram estratificadas para ingestão ou não de algum medicamento com ferro.

Nas crianças diagnosticadas como eutróficas na primeira visita, a proporção de manutenção nos níveis de concentração de hemoglobina foi maior no Grupo Intervenção ($p=0,045$). A suplementação também preveniu ($p=0,005$) um declínio da concentração de hemoglobina mas, comparando com o Grupo Controle, essa diferença só foi significativa, conforme esperado, quando consideradas apenas as crianças que não ingeriram nenhum medicamento com ferro no intervalo de tempo decorrido entre as duas visitas (Figura 5).

Sendo assim, pode-se dizer que a suplementação semanal não está associada com a elevação da concentração da hemoglobina inicial, mas sim com a prevenção de seu declínio e com a estabilização da concentração dos níveis da molécula no sangue.

5.2- Comparação da Prevalência, das Taxas de Incidência e do Risco Relativo

Ao final da intervenção, a prevalência de anemia ($Hb < 11,0$ g/dL) nas crianças do Grupo Controle e Intervenção eram significativamente menores (Figura 6).

Figura 6- Prevalência de anemia em pré-escolares do Grupo Controle e Intervenção no início e término do estudo. São Paulo – SP, 1995/97.

*($p=0,000001$);

** ($p=0,00018$);

*** NS.

A proporção de crianças anêmicas reduziu-se para a metade. No Grupo Controle diminuiu 1,8 vezes (de 52,1% para 28,6%), enquanto no Grupo Intervenção essa redução foi de 2,3 vezes (de 42,8% para 18,5%). A prevalência de anemia grave nas crianças dos dois grupos também havia diminuído, embora não de forma consistente ($p > 0,05$).

A comparação da incidência de anemia entre os Grupos Controle e Intervenção pode ser apreciada na Tabela 3.

Tabela 3- Ocorrência de anemia em uma coorte de 526 pré-escolares inicialmente eutróficos ($Hb \geq 11g/dL$), divididos entre Grupo Controle e Intervenção, quanto à idade inicial. São Paulo – SP, 1995/97.

Idade inicial	Grupos						Total		
	Controle			Intervenção			n	anemia	%
	n	anemia	%	n	anemia	%			
4 ξ— 14 ^a	43	21	48,84	28	11	39,29	71	32	45,07
14 ξ— 30 ^b	53	14	26,42	53	2	3,77	106	16	15,09
30 ξ— 60 ^c	183	18	9,84	166	6	3,61	349	24	6,88
Total ^d	279	53	19,00	247	19	7,69	526	72	13,69

^a RR=0,80 (Int. 95% conf.=0,46 a 1,40); Pearson $\chi^2=0,62$ ($p=0,4292$)

^b RR=0,14 (Int. 95% conf.=0,03 a 0,60); Pearson $\chi^2=10,60$ ($p=0,0011$)

^c RR=0,37 (Int. 95% conf.=0,15 a 0,90); Pearson $\chi^2=5,26$ ($p=0,0218$)

^d RR=0,40 (int. 95% conf.=0,25 a 0,66); Pearson $\chi^2=14,17$ ($p=0,0002$)

A incidência acumulada de anemia na coorte de crianças inicialmente eutróficas foi de 13,7%. Essa incidência foi bem maior no grupo não exposto à suplementação semanal (19,0%), onde mais do que o dobro das crianças desenvolveram a deficiência em relação ao Grupo Intervenção (7,7%).

Através da análise de correlação de Pearson pode-se dizer que a incidência de anemia do Grupo Intervenção foi significativamente menor do que no Grupo Controle ($p=0,0002$).

O risco relativo de 0,40 na amostra de crianças inicialmente eutróficas demonstra a proteção à anemia exercida pelo suplemento. Essa proteção é ainda maior na faixa etária de crianças acima de 14 meses. Antes dessa idade a incidência nos grupos é semelhante ($p=0,43$), e o suplemento não protege de forma consistente. Este

resultado sugere que o ferro orgânico, endógeno ou exógeno é requisitado com prioridade por outros processos metabólicos que não o da produção de hemoglobina, o que explicaria a forma de evolução da concentração desse indicador da deficiência do mineral em pauta.

O tratamento da deficiência, por outro lado, não é tão eficaz como a prevenção, conforme pode-se notar na Tabela 4.

Tabela 4- Ocorrência de recuperação da anemia em uma coorte de 489 pré-escolares inicialmente anêmicos (Hb < 11g/dL), divididos entre Grupo Controle e Intervenção, quanto à idade inicial. São Paulo – SP, 1995/97.

Idade inicial	Grupos						Total		
	Controle			Intervenção					
	n	superação	%	n	superação	%	n	superação	%
4 ξ— 14 ^a	83	33	39,76	42	16	38,10	125	49	39,20
14 ξ— 30 ^b	103	64	62,14	79	50	63,30	182	114	62,64
30 ξ— 60 ^c	118	87	73,73	64	52	81,25	182	139	76,37
Total ^d	304	184	60,53	185	118	63,78	489	302	61,76

^a RR=0,96 (Int. 95% conf.=0,60 a 1,53); Pearson $\chi^2=0,03$ (p=0,8572)

^b RR=1,02 (Int. 95% conf.=0,81 a 1,28); fração atribuível populacional = 0,8%

^c RR=1,10 (Int. 95% conf.=0,94 a 1,29); fração atribuível populacional = 3,5%

^d RR=1,05 (int. 95% conf.=0,91 a 1,21); fração atribuível populacional = 2,0%

O risco relativo sempre próximo de 1, observado para as crianças em todas as faixas etárias, faz crer que a reversão de um estado anterior de deficiência de ferro no grupo de crianças expostas ao tratamento não está associado com a ingestão do suplemento.

A fração atribuível populacional varia em torno de 2%, o que demonstra a baixa proporção de superação do quadro anêmico no Grupo Intervenção que possa ser atribuída ao suplemento.

Há que se avaliar, então, a adesão à intervenção para averiguar se esses resultados em relação à eficácia da suplementação semanal são devidos realmente à ingestão do xarope.

5.3- Adesão e eficácia da suplementação semanal:

Informações sobre a adesão foram obtidas para 388 crianças. A ausência de respostas para as demais 44 crianças foi devido ao questionário não estar sendo respondido pelo responsável em fornecer o xarope. Não houve diferença da concentração inicial de hemoglobina e da idade entre as crianças cujos pais responderam ou não às questões referentes à adesão ao suplemento.

A Figura 7 apresenta a distribuição das respostas dessas 388 crianças à adesão à suplementação semanal.

Figura 7– Distribuição da porcentagem de crianças do Grupo Intervenção em relação à adesão à suplementação semanal e à hemoglobina inicial. São Paulo – SP, 1996/97.

*Ao estratificar por grau de anemia não houveram diferenças.

A concentração inicial de ferro não influenciou na adesão à intervenção ($p=0,56$). As crianças anêmicas, fossem elas graves ou moderadas, não diferiram das eutróficas em relação à ingestão do suplemento.

Os motivos alegados para interrupção ou não fornecimento do suplemento foram, na maioria das vezes, genéricos. Das 285 respostas a estas questões, 1/3 não especificou (“outros motivos”), e 1/4 referiu “esquecimento”. Outros motivos relatados foram

recusa da criança (15%), e efeitos secundários como vômito (10%) e diarreia (9%). Perda ou quebra do frasco com a solução foi referida por 7,4% dos informantes. Essas respostas se distribuíram de forma igualitária pelos graus de adesão.

Embora as respostas à adesão no Grupo Intervenção tenham sido semelhantes para os diferentes níveis de concentração de hemoglobina inicial, é interessante notar que os anêmicos tiveram proporcionalmente maior adesão, o que pode sinalizar para uma tendência.

No Grupo Controle essa tendência é nítida (Tabela 5), com uma proporção maior de crianças anêmicas tendo ingerido medicamento com ferro com o claro intuito de tratar a deficiência, embora não seja possível quantificar se essa ingestão foi sistemática ou esporádica.

Tabela 5- Proporção de variação na ingestão de algum medicamento com ferro pelo Grupo Controle em relação à concentração de hemoglobina inicial. São Paulo – SP, 1995/96.

Hemoglobina inicial		Ingeriu	Não ingeriu	Total
g/dL	n			
< 9,5	113	70,8	29,2	100,0
9,5 — 11,0	190	67,9	32,1	100,0
≥ 11,0	279	21,9	78,1	100,0
Total	582	46,4	53,6	100,0

Nota-se que no Grupo Controle quase a metade das crianças (46,4%) ingeriu algum medicamento com ferro após a visita de uma equipe de saúde, embora não seja possível quantificar as doses. Mesmo entre as eutróficas, em que não era orientado procurar serviço de saúde, 1/5 (22%) das crianças tomaram, em algum momento, algum medicamento com ferro. Entre as 303 crianças diagnosticadas como anêmicas, seja grave ou moderada, mais do que 3/5 (69%) consumiram algum tipo de suplemento, seja através de prescrição médica ou auto-medicação, o que demonstra a importância de um diagnóstico da deficiência para a mãe procurar alguma forma de contornar o problema. É necessário, então, comparar os dois Grupos para averiguar se a adesão do Grupo Intervenção foi devido ao tratamento semanal ou ao

diagnóstico da equipe de saúde e à explicação à mãe da importância de se prevenir ou tratar a deficiência.

A Figura 8 traça um paralelo entre as respostas à ingestão de medicamento com ferro referida pelo Grupo Controle e Intervenção.

Figura 8- Proporção de crianças do Grupo Controle e Intervenção, separadas por estado inicial de ferro, em relação à ingestão de medicamento com ferro. São Paulo – SP, 1995/97.

Considerando-se as crianças de ambos os Grupos que “tomaram algum medicamento”, mesmo que tenha sido apenas 1 ou 2 semanas, percebe-se que a adesão foi bem maior no Grupo Intervenção (96,8%) do que no Controle, mesmo considerando nesse último somente as anêmicas (69%), que foram orientadas a procurar tratamento. Assim, o diagnóstico e orientação para tratar a carência, aliado à oferta do suplemento, tem uma resposta bem maior para que a criança seja efetivamente medicada.

Como o xarope era suficiente para um período de 6 meses, ou em torno de 24 doses, o conjunto de crianças do Grupo Intervenção que “deixou de tomar 1 ou 2 semanas” não diferiu dos que “não perderam nenhuma dose” ($p=0,619$), mesmo após estratificado pelo estado nutricional inicial de ferro, idade e tempo entre as duas

visitas. Pode-se dizer que esse grupo teve adesão “plena” à intervenção. Também o grupo que “tomou apenas uma ou duas doses” é semelhante ao que “nunca tomou” ($p=0,604$), mesmo após controladas as mesmas variáveis do grupo de adesão plena. Esse grupo então passará a ser considerado como adesão “nula” à intervenção.

As respostas “deixou de tomar algumas semanas” e “tomou apenas algumas semanas” serão categorizadas como adesão “parcial” e “fraca”, respectivamente.

A não apresentação do frasco do medicamento e a não confiabilidade no preenchimento do calendário fornecido na época da visita inicial não permitiu verificar a variação da adesão em função do tempo.

A seguir será comparada a adesão à suplementação semanal com a variação da concentração de hemoglobina das 388 crianças que tiveram informações completas a respeito dessas questões.

Tabela 6- Distribuição das crianças do Grupo Intervenção em relação à adesão e *delta* de hemoglobina. São Paulo – SP, 1996/97.

Estado inicial de ferro	Adesão	Delta						Total	
		Declínio		Manut.		Elevação			
		n	%	n	%	n	%	n	%
Anemia (n=166)	plena	3	4,2	2	2,8	66	93,0	71	100,0
	parcial	-	-	3	7,9	35	92,1	38	100,0
	fraca	4	11,4	3	8,6	28	80,0	35	100,0
	nula	2	9,1	2	9,1	18	81,8	22	100,0
Eutrofia (n=222)	plena	18	23,7	18	23,7	40	52,6	76	100,0
	parcial	17	29,8	13	22,8	27	47,4	57	100,0
	fraca	24	37,5	21	32,8	19	29,7	64	100,0
	nula	5	20,0	5	20,0	15	60,0	25	100,0
Total (n=388)	plena	21	14,3	20	13,6	106	72,1	147	100,0
	parcial	17	17,9	16	16,8	62	65,3	95	100,0
	fraca	28	28,3	24	24,2	47	47,5	99	100,0
	nula	7	14,9	7	14,9	33	70,2	47	100,0

Cerca de 60% da amostra total teve uma adesão plena ou parcial à intervenção. Essa proporção não diferiu em relação ao estado nutricional inicial de ferro ($p=0,247$). Parece que a uniformidade da orientação da equipe de pesquisa em estimular o

consumo do suplemento, seja para tratar ou prevenir a deficiência, foi um fator que pesou nessa homogeneidade da adesão. As respostas à adesão classificadas como “fraca” e “nula” também foram semelhantes nas crianças anêmicas e eutróficas. Pode-se afirmar, então, que o estado nutricional inicial não influenciou de forma consistente o grau de adesão à intervenção.

O *delta*, por sua vez, foi diferente em função do grau de adesão, como pode ser constatado na Figura 9.

Figura 9- Proporção de variação do *delta* em uma coorte de 388 crianças função do grau de adesão à suplementação semanal^a. São Paulo – SP, 1996/97.

^a $\chi^2 = 16,89$; $p = 0,0097$

Parece haver uma forte associação ($p < 0,01$) entre o grau de adesão e o *delta* de hemoglobina. A proporção de crianças que teve elevação da concentração de hemoglobina foi maior à medida em que aumentou o grau de adesão. O grupo que aderiu plenamente à intervenção semanal teve uma maior proporção de elevação dos níveis de hemoglobina. Essa relação direta não pode ser observada nos grupos em que houve declínio e manutenção dos níveis de hemoglobina inicial, pois o *delta* variou independente da adesão. Ao estratificar por idade, somente na faixa etária de 30 meses ou mais houve associação entre o *delta* e o grau de adesão à ingestão do fármaco ($p = 0,0220$).

A Figura 10 compara os riscos relativos da variação da hemoglobina em função do grau de adesão à intervenção.

Figura 10- Risco Relativo de variação da hemoglobina em uma coorte de 388 pré-escolares em função do grau de adesão à suplementação semanal com sulfato ferroso. São Paulo – SP, 1996/97.

A Figura anterior mostra que o risco de variação da hemoglobina é proporcional ao grau de adesão à ingestão semanal do fármaco, exceto para o grupo com adesão nula.

Das 47 crianças que não aderiram, 33 tiveram elevação dos níveis de hemoglobina, mesmo após controlado para ingestão de outros medicamentos com ferro, idade, hemoglobina inicial. Esse fato pode refletir que as mães dessas crianças tenham sido de alguma forma alertadas para a importância de curar ou evitar a anemia no filho e tenham procurado outros meios de tratar ou prevenir que não o medicamentoso. Seria necessário avaliar outros possíveis fatores que tenham contribuído para essa melhoria como: alteração no padrão alimentar, melhoria do vínculo mãe-filho, tratamento de possível parasitose intestinal.

É possível que as 99 mães que referiram adesão “fraca” tenham se sentido mais protegidas quanto ao risco de anemia no filho do que as que não aderiram. Percebe-se, pela Figura 10, ser mais coerente comparar as incidências referentes à adesão “parcial” e “plena” com o grupo de adesão “fraca”. Sendo assim, ao comparar a incidência acumulada das crianças que aderiram plenamente com aquelas de fraca adesão, percebe-se que foram significativamente diferentes em todos os níveis de

variação da hemoglobina: declínio ($p<0,01$); manutenção ($p<0,05$) e elevação ($p<0,0001$). As 95 crianças que aderiram parcialmente só tiveram diferença consistente das crianças com adesão fraca quando na elevação do *delta* ($p<0,05$).

A Tabela 7 apresenta a influência do grau de adesão na ocorrência de anemia na coorte de crianças inicialmente eutróficas que tiveram resposta sobre adesão. Visto que as crianças que não aderiram tiveram uma elevada proporção de elevação do *delta*, para efeitos de comparação da incidência, será utilizado o grupo de adesão “fraca”.

Tabela 7- Ocorrência de anemia em uma coorte de 222 pré-escolares inicialmente eutróficos, em função do grau de adesão à intervenção. São Paulo – SP, 1996/97.

Adesão	n	anemia	%	RR (int. 95% conf.)	p
Nula	25	2	8,0	0,73 (0,16<RR<3,28)	0,68
Fraca	64	7	10,9	1,00	
Parcial	57	3	5,3	0,48 (0,13<RR<1,77)	0,25
Plena	76	4	5,3	0,48 (0,15<RR<1,57)	0,21
Total	222	16	7,2		

Parece existir tendência da adesão à suplementação semanal prevenir a anemia, mas o teste de significância não demonstrou consistência nessa afirmação. Há que se repetir o estudo com outra amostra para avaliar se essa tendência se confirma.

5.4– Ocorrência de efeitos positivos em função da adesão à suplementação semanal

Mais da metade das mães das crianças do Grupo Intervenção (58,3%) observaram efeitos positivos em seus filhos após o início do período experimental (Tabela 8).

Tabela 8– Distribuição das 432 crianças do Grupo Intervenção em relação à adesão à intervenção e ocorrência de efeitos positivos na criança. São Paulo – SP, 1996/97.

Efeitos Positivos	Adesão								Não respostas		Total	
	Plena		Parcial		Frac		Nula		n	%	n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%				
Sim	108	73,5	66	69,5	42	42,4	4	8,5	32	72,7	252	58,3
Não	39	26,5	29	30,5	57	57,6	37	78,7	11	25,0	173	40,1
Não respostas	-	-	-	-	-	-	6	12,8	1	2,3	7	1,6
Total	147	100,0	95	100,0	99	100,0	47	100,0	44	100,0	432	100,0

A ocorrência dessas modificações esteve mais presente no grupo que aderiu plena ou parcialmente à suplementação semanal. Em 71,9% (n=174) das crianças desses grupos, as mães informaram terem observado efeitos positivos desde que iniciou a oferta do fármaco. A observação de efeitos positivos era maior na mesma proporção em que aumentava a adesão. Somente em pouco mais do que a quarta parte (28,1%) das crianças que aderiram plena ou parcialmente não foram relatados esses efeitos.

A maioria das crianças acusava mais do que um efeito positivo. Apenas em uma terça parte da amostra de crianças que aderiram à intervenção a mãe observou efeitos positivos isolados. Dentre esses efeitos relatados, o mais comum era o aumento de apetite da criança (77,6%), seja notado isoladamente ou em conjunto com “aumento da atividade”, “melhoria na resistência às infecções” ou outros. Em seguida o mais comentado era que a criança havia ficado mais ativa, esperta (52,3%) e, um terceiro fator levantado, mas com proporção importante (41,4%), era uma maior resistência às doenças de uma maneira geral.

A distribuição das crianças que experimentaram efeitos positivos após o início da ingestão semanal do medicamento, e cuja adesão pode-se dizer que foi adequada, está descrita na Tabela 9 a seguir, que mostra as observações apontadas pelas mães como melhoria na criança em decorrência da intervenção proposta.

Tabela 9– Distribuição das 174 crianças do Grupo Intervenção que aderiram à intervenção (plena ou parcialmente) e que notaram efeitos positivos, em relação ao estado nutricional inicial da criança. São Paulo – SP, 1996/97.

Estado inicial de ferro	Descrição dos efeitos positivos após início da intervenção*	Adesão				Total (n=174)	
		Plena (n=108)		Parcial (n=66)			
		n	%	n	%	n	%
Anêmicos (n=82)	1- “Melhorou o apetite”	40	74,0	23	82,1	64	78,0
	2- “Ficou mais ativa, esperta”	30	55,6	14	50,0	45	54,9
	3- “Ficou mais resistente às infecções”	23	42,6	13	46,4	35	42,7
	4- “Outros”	10	18,5	9	32,1	19	23,2
Não anêmicos (n=92)	1- “Melhorou o apetite”	43	79,6	28	73,7	71	77,2
	2- “Ficou mais ativa, esperta”	29	53,7	17	44,7	46	50,0
	3- “Ficou mais resistente às infecções”	23	42,6	14	36,8	37	40,2
	4- “Outros”	9	16,7	6	15,8	15	16,3

* Respostas múltiplas

As crianças em que foram observados algum efeito benéfico da intervenção se dividiram homogeneamente entre anêmicas e não anêmicas. A proporção de efeitos observados nos dois grupos também não se pode dizer que seja diferente. Parece portanto que os benefícios são mais devidos à adesão à intervenção do que ao estado nutricional inicial de ferro.

5.5– Ocorrência de efeitos negativos em função da adesão à suplementação semanal

A Tabela 10 apresenta a distribuição do total de crianças do Grupo Intervenção em relação à observação de efeitos negativos após o início da intervenção.

Tabela 10 – Distribuição das 432 crianças do Grupo Intervenção em relação à adesão à intervenção e ocorrência de efeitos negativos na criança. São Paulo – SP, 1996/97.

Efeitos Negativos	Adesão								Não respostas		Total	
	Plena		Parcial		Frac		Nula					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	Sim	40	27,2	27	28,4	42	42,4	17	36,2	7	15,9	133
Não	107	72,8	68	71,6	57	57,6	23	48,9	36	81,8	291	67,4
Não respostas	-	-	-	-	-	-	7	14,9	1	2,3	8	1,8
Total	147	100,0	95	100,0	99	100,0	47	100,0	44	100,0	432	100,0

A cada dez crianças, em três a mãe referiu perceber algum efeito negativo após o início da suplementação, metade do que foi observado de efeitos positivos. A suplementação semanal, portanto, conduz a mais vantagens do que desvantagens.

Há que se considerar que até mesmo mães que nunca ofertaram o suplemento para o filho (n=17) acusaram observação de efeitos deletérios. Ainda assim, o grupo de crianças que aderiram parcial ou plenamente (n=67; 50,4%) tenderam a apresentar mais efeitos deletérios que os de adesão fraca e nula (n=59; 44,4%), ainda que essa diferença não seja significativa (p=0,3259).

As principais queixas estão descritas na Tabela 11.

Tabela 11- Distribuição das 133 crianças do Grupo Intervenção que notaram efeitos negativos, em relação à adesão à suplementação semanal. São Paulo – SP, 1996/97.

Descrição dos efeitos negativos após início da intervenção*	Adesão								Não respostas (n=7)		Total ^a (n=133)	
	Plena (n=40)		Parcial (n=27)		Fraca (n=42)		Nula (n=17)					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1. Diarréia	17	42,5	10	37,0	16	38,1	7	41,2	3	42,9	53	39,8
2. Vômito	9	22,5	9	33,3	20	47,6	7	41,2	2	28,6	47	35,3
3. Dor abdominal	7	17,5	6	22,2	-	-	1	5,9	-	-	14	10,5
4. Náusea	2	5,0	3	11,1	3	7,1	1	5,9	2	28,6	11	8,3
5. Dimin. apetite	1	2,5	2	7,4	4	9,5	1	5,9	1	14,3	9	6,8
6. Constipação	2	5,0	2	7,4	2	4,8	1	5,9	1	14,3	8	6,0
7. Outros	6	15,0	3	11,1	4	9,5	3	17,6	-	-	16	12,0

* Respostas múltiplas

^a Ao estratificar o estado nutricional inicial de ferro (anêmicos e eutróficos) não houve diferenças em relação ao total.

Os principais efeitos observados foram diarréia e vômito, dois motivos importantes para se interromper um tratamento. No entanto, talvez a intensidade dos episódios não tenha sido grave ou provavelmente foram episódios isolados, pois não diferiram entre os vários graus de adesão (p>0,05).

A observação de dor abdominal predominou nas crianças que aderiram plena ou parcialmente à intervenção, o que reforça a crença de não ter sido suficiente para interromper a oferta do xarope.

Outros efeitos observados (náusea, diminuição de apetite, constipação) se distribuíram homogeneamente entre os diferentes estratos de adesão. Talvez a mãe tenha referido a observação desses sintomas sem se dar conta de que podem ter ocorrido independente do xarope.

5.8- Proporção de efeitos positivos e negativos observados no Grupo Intervenção

A Figura a seguir congrega as 424 crianças do Grupo Intervenção cujas mães responderam às questões quanto à ocorrência de efeitos secundários, fossem esses positivos ou negativos.

Figura 11- Ocorrência de efeitos colaterais* em uma coorte de 424 crianças do Grupo Intervenção cujas mães responderam ao questionamento sobre observação de efeitos secundários. São Paulo – SP, 1996/97.

* Ao estratificar por grau de adesão e estado nutricional inicial de ferro não houve diferenças entre as proporções.

A maior fatia ficou com a proporção de ocorrências positivas, seguida pela ocorrência de nenhum efeito, somando quase 70% de crianças cujas mães não notaram efeitos deletérios após iniciado a intervenção. No 30% de crianças restantes, 18% acusaram efeitos negativos mas amenizados pela presença de positivos também.

Apenas em 12 de cada 100 crianças as mães observaram efeitos negativos isolados, o que poderia ser uma causa importante de diminuição da adesão à ingestão do suplemento. Esses resultados persistiram, no entanto, mesmo após ajustados por grau de adesão. Parece que a ocorrência de efeitos, sejam benéficos ou deletérios, independe do grau de adesão.

6- DISCUSSÃO

O combate à anemia nutricional ferropriva tem sido apontado como uma das metas prioritárias em todo o mundo, sensibilizando organismos nacionais e internacionais a se debruçarem sobre o problema a fim de encontrar soluções.

Na Conferência Internacional de Nutrição, ocorrida em Roma em 1992 (FAO/OMS, 1992), concordou-se que a desnutrição continua sendo o problema nutricional dominante, mas tem havido uma redução gradual das formas mais graves do déficit energético-proteico e de algumas deficiências de micronutrientes. Em relação à anemia, no entanto, os progressos no sentido de reduzir a sua prevalência têm sido muito lentos, conforme a avaliação mais recente do UNICEF (1998).

No Brasil, como em alguns países em desenvolvimento, a prevalência vem aumentando sistematicamente, refletindo a deficiência de esforços do setor de saúde em controlar a carência de ferro. Ainda assim, o problema não passa despercebido, e a redução da anemia foi priorizada entre as diretrizes da atual Política Nacional de Alimentação. O compromisso tem como meta a redução da anemia ferropriva em pré-escolares e escolares brasileiros em 1/3 até o ano 2003, e foi firmado por diversos setores da sociedade.

Uma conduta inovadora que aponta para um avanço notável na redução da carência é a suplementação semanal ou duas vezes por semana. Os estudos de intervenção com suplementação intermitente em pré-escolares, desenvolvidos em vários países, têm demonstrado que esse tipo de intervenção é igualmente eficaz em relação ao diário (LIU et al, 1995; SCHULTINK et al, 1995; BERGER et al, 1997; PALUPI et al, 1997).

Na China e Indonésia, LIU et al (1995) e SCHULTINK et al (1995) não utilizaram grupo placebo-controlado, o que limitou o entusiasmo dos pesquisadores com esses achados. Posteriormente, o mesmo grupo da Indonésia (PALUPI et al, 1997) e outro na Bolívia (BERGER et al, 1997) incluíram grupo placebo, sendo que o primeiro não previu suplementação diária, pois anteriormente observaram não haver diferenças entre o medicamento ofertado diariamente ou uma vez por semana. Enquanto as crianças do grupo placebo não apresentaram elevações significativas da

hemoglobina, nos grupos suplementados a prevalência de anemia diminuiu de forma consistente. Desta maneira, a eficácia da suplementação intermitente foi demonstrada.

Em um outro ensaio na Indonésia, realizado em crianças escolares de 7 a 11 anos (SOEMANTRI et al, 1997), utilizaram-se dois grupos de intervenção: diário e semanal. Após três meses, os níveis de hemoglobina em ambos os grupos aumentaram consideravelmente. A suplementação semanal não se mostrou diferente da diária em relação à elevação dos níveis de hemoglobina.

Em quatro desses cinco estudos citados, a oferta do suplemento era fiscalizada de perto pela equipe de pesquisa e muitas vezes oferecida pelos próprios trabalhadores de saúde treinados. Essa atenção elevava a adesão a valores próximos ou até iguais a 100%.

O fenômeno de regressão-à-média deve sempre ser levado em consideração, embora não seja uma observação comum crianças anêmicas rapidamente atingirem concentrações normais de hemoglobina (BEARD, 1998).

Pesquisas em diversos países tem sido conduzidas, mas ainda não foram concluídas ou não passaram por corpo de revisores para publicação (BATISTA FILHO & FERREIRA, 1996). Um sumário dos principais estudos, publicados, de intervenção em pré-escolares está apresentado no Quadro 3.

Quadro 3- Resumo dos principais estudos populacionais que avaliaram a **eficácia** da **suplementação intermitente** com ferro em crianças pré-escolares.

Referência	Local	Desenho de Estudo				Principais resultados		
		tipo	amostra	posologia	avaliação	Eficácia:	Adesão:	Efeitos secundários
LIU et al, 1995.	China: creche	coorte	n = 238 çças de 3 a 6 anos; Grupos: 1= Fe 6x/sem. 2= Fe 2x/sem. 3= Fe 1x/sem.	Dose: 6 mg Fe/kg (tabletes), 1h após almoço; Duração: 3 meses	Bioq.: - Hb (5 mL sangue venoso), cyanomethem. - Ferritina OBS: Avaliações no início e final do tratamento.	- Os três tipos de tratamento foram igualmente eficazes; - Preval. anemia: início =36%; final = 0% (nos três grupos). - Conc. final de ferritina foi diretamente proporcional à dose semanal ingerida.	100% (ingestão ofertada por funcionárias da creche)	Negativos: Tratamento - sem: 4% - diário: 36%
SCHULTINK et al, 1995.	Indonésia: <i>East Jakarta</i>	coorte, duplo-cego.	n = 87 çças anêmicas de 2 a 5 anos Grupos: 1= Fe 7x/sem 2= Fe 2x/sem	Dose: 30 mg Fe 2x/sem., 5 mL de solução de FeSO ⁴ ; Duração: 2 meses Tratamento antihelmíntico para todas as çças.	Bioq.: - Hb (2 mL sangue venoso), cyanomethem. - Ferritina - Protoporf. no eritrócito. OBS: Avaliações no início e final do tratamento.	- Suplementação 2x/sem. não diferiu da diária na melhoria do estado nutricional de Fe (avaliado pelos três testes bioquímicos); - Tratamento anti-helmíntico provavelmente não influenciou valores hematológicos.	75%, pois o restante “recusou-se a continuar” (drop-outs); Das 65 çças restantes, 85% aderiram (ingestão supervisionada por trabalhadores de saúde).	Não relatados

Quadro 3- (continuação)

Referência	Local	Desenho de Estudo				Principais resultados		
		tipo	amostra	posologia	avaliação	Eficácia:	Adesão:	Efeitos secundários
PALUPI et al, 1997.	Indonésia: <i>West Javanese village</i>	coorte, duplo-cego, placebo-controlado	n = 299 cças de 2 a 5 anos Grupos: 1= Fe+AH ³ ; 2= Fe+placebo 3= placebo	Dose: 30 mg Fe 1x/sem., 5 mL de solução de FeSO ⁴ ; Duração: 9 sem.	Bioq.: Hb por punção digital, cyanomethem. OBS: Avaliações no início e final do tratamento.	- Hb elevou-se 0,7 g/dL no grupo suplementado, bem maior que o aumento de 0,2 g/dL do grupo placebo; - Prevalência de anemia no grupo suplementado reduziu-se de 37% para 16%; - Tratamento anti-helmíntico não pareceu influenciar no aumento dos níveis de Hb.	“Relativamente alta”, avaliada pelo aumento da Hb e alta proporção de ferro nas fezes. Suplemento ofertado à cça pela mãe, sem supervisão, após instruções.	Nenhum
BERGER et al, 1997.	Bolívia: escolas em La Paz	Coorte, placebo-controlado	n = 176 cças anêmicas de 3 a 8 anos Grupos: 1= placebo 1x/sem 2= Fe 1x/sem 3= Fe 5x/sem	Dose: 3 a 4 mg Fe/kg peso (tabletes de FeSO ⁴) Duração: 16 sem.	Bioq.: - Hb por punção digital, HemoCue, - Protoporf. no eritrócito; OBS: 4 exames de Hb.	- Eficácia da suplementação 1 ou 5x/sem (Grupo 2 e 3) foi idêntica, avaliado pelos 2 testes bioquímicos; - 0% das cças que receberam tratamento apresentaram decréscimo da Hb; - Prevalência inicial de 100% de anêmicos diminuiu para 14% no Grupo 2 e 17% no Grupo 3 (p=0,61).	99% no Grupo semanal e 92% no Grupo diário; Tabletes oferecidos por assistentes escolares treinados, sob a supervisão de membro da equipe de pesquisa.	Não relatados

³ AH = Antihelmíntico

Os resultados referentes à eficácia da intervenção do presente estudo não foram tão otimistas quanto os anteriormente descritos. Apesar da prevalência da anemia com a suplementação semanal ter caído pela metade, ainda era alta – 19% – a proporção de crianças com baixos níveis de hemoglobina, transcorridos 7 meses do início do fornecimento do suplemento de ferro. Nos outros estudos o tempo de tratamento foi bem menor (2 a 4 meses) e a eficácia maior (prevalência final de anemia = 0% a 17%), com uma dose de ferro bastante variável (2,2 a 6 mg / kg peso). Não se deve perder de vista que os outros eram estudos controlados.

A elevação nos níveis de hemoglobina foi significativamente maior ($p < 0,01$) no Grupo Intervenção (0,67 g/dL) do que no Controle (0,61 g/dL) mas, embora significativa, ainda ficou aquém dos outros estudos, onde foram observados aumentos médios de 1,3 g/dL (SCHULTINK et al, 1995) até 2,7 g/dL (LIU et al, 1995), utilizando-se suplementação semanal, sob supervisão, em populações confinadas. No estudo de PALUPI et al (1997) em comunidade aberta esse aumento esteve mais próximo – 0,64 g/dL – do verificado no nosso. Esses resultados apontam para uma possível realidade ao ser implantado uma suplementação semanal na população.

A intervenção semanal proposta foi eficaz para prevenir a anemia, evitando o declínio ou estabilizando os níveis de hemoglobina, mas não esteve associada com a elevação de sua concentração. O risco relativo da criança anêmica superar a carência foi semelhante nos dois grupos de estudo, mas nas crianças eutróficas que receberam o suplemento a incidência de anemia foi significativamente menor ($p < 0,0005$) do que naquelas do Controle. É possível que a intervenção prolongada com uma dose profilática de ferro deva ser revista, talvez aumentando a dose para 6 mg/kg/semana e diminuindo o tempo de suplementação para 4 meses para também tratar a anemia.

As idades mais beneficiadas foram das crianças maiores de 14 meses, o que era de se esperar, visto que antes disso a hemoglobina do estudo transversal apresentava-se em declínio. Até essa idade outros fatores estão atuando na gênese da deficiência e a suplementação com doses profiláticas não é suficiente para reverter o quadro ou mesmo preveni-lo. A alimentação dos bebês nessa amostra já foi demonstrada como monótona, basicamente láctea acrescida de açúcar e/ou espessante, com

complemento de chás, sucos e papinhas (EGASHIRA, 1998), portanto com baixa densidade e disponibilidade em ferro. O aleitamento materno, que seria um fator de proteção, é interrompido precocemente. Nessa faixa etária a suplementação deve ser obrigatoriamente acompanhada de ações educativas e alimentos fortificados (leites, cereais infantis).

As crianças anêmicas tiveram maior elevação no níveis de hemoglobina do que as eutróficas, e isso não causa espanto devido ao organismo aproveitar o nutriente tanto mais eficientemente quanto maior for a necessidade. Além disso, com o aumento da idade há maior variação da alimentação e essa melhoria hematológica já era esperada. Mas a intervenção não esteve associada a um aumento ainda maior e esse fato pode ser explicado pela dose profilática de 4 mg/kg/dia. Há que se aumentar a dose para ao menos 6 mg/kg/dia quando essa intervenção for implantada em nível populacional.

Há que se ressaltar que o suplemento era oferecido pela mãe da criança e, ao contrário das pesquisas anteriores (exceto PALUPI et al, 1997), sem supervisão do membro da equipe, que só retornava à residência ao término do período de intervenção. Embora seja uma desvantagem, tem a favor a aproximação das reais condições em Programas de Saúde Pública.

A informação dada pelos pediatras da equipe de pesquisa aparentemente motivou igualmente as mães das crianças anêmicas do Grupo Controle e Intervenção a tratar seus filhos. Ao final da intervenção, a prevalência de anemia ($Hb < 11,0$ g/dL) nas crianças dos dois grupos havia diminuído pela metade ($p < 0,0005$), e a anemia grave ($Hb < 9,5$ g/dL) reduziu-se para a terça parte (não significativo). É notável que no Grupo Controle, onde as mães das crianças anêmicas recebiam um diagnóstico e rápida orientação para tratar e procurar serviço de saúde, 70% tenham efetivamente ofertado algum tipo de suplemento com ferro e, provavelmente, a maioria tenha melhorado o aporte deste mineral na alimentação.

Esse fato foi também observado por PALUPI et al (1997) quando, até mesmo no grupo placebo, houve um pequeno mas significativo aumento na hemoglobina. Nesse estudo da Indonésia averiguou-se que algumas crianças receberam suplementos adicionais e provavelmente outras aumentaram o consumo de alimentos-fonte ou

enriquecidos com ferro, conforme identificado nos resultados positivos dos exames de fezes em cerca de 20% da amostra.

Os dois estudos foram realizados em comunidade aberta e as mães foram informadas sobre as causas e conseqüências da deficiência de ferro no início do experimento, o que aumentou o grau de consciência para um melhor cuidado com a saúde e a alimentação dos filhos. Esse fato levanta a questão da eficiência de uma boa orientação às mães e da oferta de serviços de saúde na redução da anemia.

A adesão é um fator importante na eficácia da intervenção e deve ser considerada com cuidado. Três dos estudos apresentados no Quadro 3 apresentam elevada adesão devido a uma supervisão atenta à oferta do suplemento. No estudo em que não havia essa supervisão (PALUPI et al, 1997), a adesão foi “relativamente alta”, avaliada pela resposta dos índices hematológicos e pela presença de ferro nas fezes.

Historicamente, os programas governamentais com suplementação diária de ferro perdem em eficácia devido à baixa adesão e distribuição irregular de suplemento (ACC/SCN, 1991; GROSS, SCHULTINK, GROSS, 1995). Tem sido relatados como principais justificativas para essa baixa adesão a ocorrência de efeitos secundários, a alta frequência das doses e fatores culturais (esquecimento, sabor desagradável do fármaco, aleitamento materno, falta de motivação frente à ausência de quadro sintomático da deficiência, etc.).

Estudos de coorte avaliando suplementação diária em pré-escolares no estado de São Paulo apresentaram perdas de metade da amostra e entre os indivíduos que retornaram espontaneamente para reavaliação a adesão foi baixa (TORRES et al, 1994; SZARFARC et al, 1996).

TORRES et al (1994) observaram maior retorno para reavaliação das crianças não anêmicas e argumentaram como um dos fatores na gênese da anemia carencial ferropriva o fraco vínculo mãe-filho. Embora todas as mães tenham sido inicialmente alertadas sobre a magnitude do problema e importância da suplementação, aquelas que administraram o medicamento de forma incorreta alegaram como principal motivo “esquecimento”. Ainda assim, mesmo com as mães referindo não terem seguido corretamente a posologia – 10 gotas de medicamento por dia por 1 mês –

houve significativa diminuição da anemia, talvez corroborando a eficácia de uma suplementação menos freqüente ou até intermitente.

No estudo de Santo André em três centros de saúde, SZARFARC et al (1996) observaram que o programa de intervenção com sulfato ferroso – 5 gotas de solução ou 6 mg Fe/kg por dia – não foi eficaz para a prevenção da anemia. Além das perdas amostrais (45%), não havia coerência entre a informação da mãe e o volume de solução necessário para atender o período programado. Os autores apontam para a excelência dos centros de saúde de Santo André, que contam com profissionais treinados e altamente motivados para a participação no programa, tanto que observou-se a maior freqüência a esses serviços como fator importante no controle da deficiência. Alertam para a necessidade de se avaliar outras propostas de controle da anemia, que deverão ser acompanhadas de educação alimentar e conscientização das mães sobre o valor da puericultura.

Outras experiências utilizando suplemento diário de sulfato ferroso em pré-escolares anêmicos tiveram igualmente pequena adesão. Em Pernambuco (ROMANI et al, 1991) apenas 38% de 633 crianças anêmicas retornaram para reavaliação do tratamento sendo que, após 1 mês, mais da metade permanecia com baixos níveis de hemoglobina, levando os autores a sugerirem um aumento na dosagem e até prolongamento do tratamento.

Mesmo em programas em que houve um bom nível de informação às mães e uma motivação ótima dos profissionais de saúde, aliado a outros fatores como suplementos grátis, facilidade em dispor dos serviços de saúde e bom nível cultural das mães, a adesão foi insatisfatória e diminuiu com o tempo (PALTI et al, 1987).

O aumento na dosagem pode ser uma alternativa, mas esbarra na possibilidade de efeitos colaterais e no desconforto em aumentar o volume ingerido, que obriguem a suspender o medicamento. Parece que 6 mg de ferro elementar por quilograma de peso por semana apresenta boa resposta e com pouca presença de efeitos colaterais, conforme observado nos Quadros 3 e 4.

O prolongamento da intervenção enfrenta como obstáculo a perseverança da mãe em manter a administração do fármaco. Conforme observado no Quadro 4, utilizando-se suplementação diária desde o desmame (4 a 6 meses) até completar 12 meses, 10% a

15% das crianças reavaliadas nem iniciam a suplementação. Outra proporção bem maior (37 a 44%) interrompe alegando ou não os motivos (PALTI et al, 1987; SZARFARC et al, 1996).

Quadro 4- Resumo de alguns estudos populacionais que avaliaram a **adesão à suplementação diária** com ferro em crianças pré-escolares.

Referência	Local	Desenho de Estudo				Principais resultados		
		tipo	amostra	posologia	avaliação	Eficácia	Adesão	Efeitos secundários
ROMANI et al, 1991.	Brasil: Recife	coorte	633 çças anêmicas de 6 a 71 meses.	Dose p/ tratamento: - fx et.: 0,5 a 3 anos: 25 mg/d (20 gotas) - fx et.: 3 a 6 anos: 50 mg/d (40 gotas) Duração: 30 dias	Bioq.: Hb por punção digital, cyanomethem. OBS: Avaliações no início e final do tratamento.	- Prevalência de anemia reduziu-se de 100% para 40,1%; - Elevação média da Hb de 1,2 g/dL.	Menos da metade (38%) retornaram para reavaliação, mas não significa que aderiram ao tratamento.	- 30% queixas, “mas talvez não devido ao sulfato ferroso”.
PALTI et al, 1987	Israel: 7 centros de saúde	coorte, quase-experim.	733 çças de 0 a 12 meses Grupos: 1=contr (n=266) 2=interv (n=467)	Dose: solução de carbonato ferroso às refeições: - 1 mg/kg/d: a termo - 2 mg/kg/d: LBW Duração: dos 3 aos 12 meses	Bioq.: - Hb por punção digital, cyanometh - VCM OBS: Avaliações no início e final da intervenção	- Quanto maior a duração da suplementação, maiores os valores bioquímicos. OBS: “Dificuldade em manter motivação da mãe quando a criança está saudável e desenvolvendo bem”.	11% nunca tomou 37% interrompeu; Adesão maior na idade de 6 meses; Motivos para não adesão p/ idade: - 3-5 meses: 20% aleitam.; - 6-12 meses: 17-24% s/ motivo import - poucos alegaram efeitos secund (~5%), doença (~2%), recom. médica (~3%). OBS: condições ótimas para adesão: facilidades acesso serv. saúde (17 visitas/çça no 1º ano de vida), suplementos grátis, profiss. saúde treinados e motivados.	- 2% dos que iniciaram ingestão do suplemento
TORRES et al, 1994	Brasil: 2 unid. de saúde de SP	coorte,	620 çças de 4 a 36 meses	Dose: 12 mg/kg/d (10 gotas) Duração: 30 dias	Bioq: Hb por punção venosa cyanomethem	- Eficaz do ponto-de-vista bioquímico, mas não operacional.	Apenas metade retornou para reavaliação; Das reavaliadas: - só 50% tomaram suplemento corretamente; - Princ. motivo não adesão: “esquecimento”.	- 12,4% diarreia - 3,3% fezes escuras
SZARFARC et al, 1996	Brasil: 3 centros de saúde de Sº André	coorte	509 çças de 0 a 12 meses Grupos: 1=contr (n=201) 2=interv (n=308)	Dose: 6 mg/kg/d (5 gotas) Duração: dos 4 ou 6 meses até 1 ano	Bioq: Hb por punção venosa cyanomethem	- Não eficaz para prevenção, visto que grupos controle e intervenção apresentavam prevalência de anemia semelhante aos 12 meses.	Apenas metade retornou para reavaliação; Das reavaliadas: 44% interromperam; 15% nunca ofereceram; Apenas 30,7% informaram oferecerem regularmente, mas s/ coerência entre informação e volume de solução ofertado OBS: Excelência no atendimento de saúde.	total 37% = - 10%: diarreia; - 6%: fezes escuras; - 2%: vômito; - 19%: > 1 causa

No presente estudo, com prescrição de suplemento por cerca de 6 meses, somando-se a adesão “plena” e “parcial” chega-se a 62% da amostra do Grupo Intervenção. Embora aquém dos cerca de 100% atingidos em experiências com suplementação semanal, foi bem superior às proporções encontradas no tratamento diário. Há que se ressaltar que as mães foram alertadas que ao final do tratamento haveria uma reavaliação na própria residência, o que pode ter aumentado o grau de adesão.

A adesão “nula” foi semelhante no grupo anêmico ou eutrófico, 10% e 12%, respectivamente. Os motivos alegados eram genéricos (“outros”), e não a rejeição pela criança, efeitos secundários ou perda do xarope (frasco quebrado, perda do líquido), o que leva a crer que existe uma resistência intrínseca em iniciar uma suplementação com ferro. Outros estudos também encontraram cerca de 1/10 das mães sequer iniciando a oferta do medicamento aos filhos (Quadro 4). Esse resultado espelha a resistência de uma pequena mas constante parcela de mães em oferecer qualquer tipo de suplemento com ferro, seja diário ou semanal, e parece independender do estado nutricional do filho.

Os motivos para suspensão temporária ou definitiva da intervenção foram difusos. A terça parte referiu motivos genéricos (classificados como “outros”), seguido pelo “esquecimento” (27%), efeitos secundários (19%) e recusa da criança (15%). Há dez anos PALTI et al (1987) já haviam notado motivos subjetivos como principal causa para interrupção de suplementação diária. Os efeitos secundários e recusa da criança foram na época ainda menos responsabilizados pela interrupção. Seria interessante explorar melhor fatores sócio-culturais presentes, conforme alertou um antropólogo nutricional a respeito de baixa adesão à suplementação de ferro na Indonésia (GRYBOSKI, 1995).

A intervenção prolongada pode ter contribuído para aumentar a porcentagem de adesões “fracas” e “parciais”, visto que entre as razões alegadas nesses casos consta “esquecimento” (18% e 32%) e rejeição pela criança (22% e 12%). Infelizmente não foi possível avaliar a variação da adesão em função do tempo em virtude da não confiabilidade no preenchimento do calendário, entregue juntamente com o frasco de medicamento.

Alguns autores tem dúvida em relação à melhoria da adesão com a suplementação prolongada em um esquema não-supervisionado (YIP, 1996). Com a suplementação diária é possível criar-se um hábito de todo dia ofertar o fármaco em horário pré-estabelecido. No esquema semanal a mãe terá que estabelecer um dia da semana e por alguns meses lembrar de oferecer o medicamento ao filho, o que pode não ser incorporado à rotina da família.

Esse estudo tem o grande mérito de atingir uma ótima adesão, trabalhando em comunidade aberta, em que os entrevistadores não eram conhecidos da família e nem mesmo pertenciam a algum programa de saúde. Acrescente-se a isso a realização de pesquisa em uma cidade alarmada com notícias de seqüestros, assaltos e até histórias de roubo de órgãos em crianças.

Mesmo considerando que alguma informação prestada pela mãe não seja fidedigna, a adesão foi bem maior do que todos os estudos anteriormente citados, onde o suplemento e orientação eram ofertados pelo pediatra da criança. Isto reflete o caráter profissional da equipe de pesquisa e a segurança em orientar uma intervenção que ainda hoje está sendo testado e até questionado por alguns (COOK & REDDY, 1995; HALLBERG, 1998), muito embora existam experiências bem conduzidas demonstrando o sucesso.

A dosagem não era alta para produzirem tantos efeitos secundários como relatados nas adesões “fraca” e “parcial” (28% e 11%, respectivamente). Por outro lado, observa-se o dobro de mães satisfeitas com a intervenção, referindo que seu filho ficou mais ativo, com mais apetite, mais resistente às infecções, entre outros. Talvez a forma de conduzir a indagação induzisse a mãe a atentar para qualquer efeito, seja positivo ou não, variando mais conforme a sua percepção da suplementação. Sendo assim, se houve viés, esteve presente em ambos os relatos e, ainda assim, a percepção de efeitos benéficos superou bastante o número de queixas. Como a adesão implica aceitação ativa de uma intervenção compreendida, mais do que uma resposta passiva a regras impostas, esse dado pode estar refletindo, então, a maior proporção de mães satisfeitas e que aceitaram ativamente o medicamento.

PENAS-ROJAS (1998) também observou em gestantes elevada ocorrência (72%) de efeitos deletérios após suplementação semanal e duas vezes por semana. Igualmente

atribuiu à esse possível viés na forma de indagação às mulheres a respeito de alguma alteração observada nas semanas em que fez uso do medicamento. As mulheres afirmavam ter observado algum dos sintomas, mas não necessariamente eles estariam relacionados com a forma de suplementação.

O nível de participação da população tem relação com a aquiescência aos Programas de Nutrição (ACC/SCN, 1991; GROSS et al, 1995). Deveria haver, então, durante a implantação desses, maior treinamento e motivação dos profissionais de saúde, campanhas de educação à população e envolvimento da comunidade a ser beneficiada, especialmente das mães dos pré-escolares.

7. CONCLUSÕES

O estudo da eficácia de intervenção com suplemento semanal de sulfato ferroso no controle da anemia entre crianças de 4 a 59 meses de idade, no município de São Paulo, permitiu as seguintes conclusões:

- 1- A suplementação semanal proposta foi eficaz para prevenir a anemia, evitando o declínio ou estabilizando os níveis de hemoglobina, porém não esteve associada com elevação desse indicador;
- 2- A concentração média de hemoglobina foi significativamente maior no Grupo Intervenção do que no Controle, a partir dos 30 meses de idade;
- 3- A variação da concentração de hemoglobina (*delta*) das crianças estudadas foi positiva e significativamente maior entre aquelas do Grupo Intervenção. Esse aumento foi proporcional ao grau de adesão;
- 4- A incidência de anemia é semelhante entre as crianças menores de 14 meses pertencentes aos Grupos Intervenção e Controle. A partir dessa idade o efeito da suplementação é verificado, sendo significativamente menor a incidência entre aquelas que receberam suplementação semanal;
- 5- O uso do suplemento por tempo adequado (adesão “plena” e “parcial”) foi verificado em 62% das crianças do Grupo Intervenção;
- 6- O *delta* foi mais elevado à medida em que aumentou o grau de adesão;
- 7- O risco de variação de hemoglobina é proporcional ao grau de adesão, exceto quando esta é “nula”;
- 8- O estado nutricional inicial de ferro não influenciou no grau de adesão à intervenção;
- 9- A ocorrência de efeitos benéficos (58%) foi praticamente o dobro do observado de efeitos deletérios (31%);

-
- 10- Entre as mães das crianças que ingeriram suplemento por tempo adequado (adesão “plena” e “parcial”), 72% referiram observar efeitos positivos. Os mais relatados foram “melhoria do apetite”, criança “ficou mais ativa” e “mais resistente às infecções”;
- 11- A proporção de mães que observaram em seus filhos algum efeito deletério, tais como náusea, diarreia e dor abdominal, foi similar entre os vários graus de adesão, mostrando a não associação entre os mesmos e a interrupção da ingestão do suplemento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A reprodução do modelo de intervenção utilizado se apresenta como uma opção viável, mas é aconselhável que a posologia seja revista, talvez aumentando a dose para 6 mg/kg/semana e diminuindo o tempo de suplementação para 4 meses. Além disso, na faixa etária de crianças menores de 14 meses a suplementação deve ser, obrigatoriamente, acompanhada de ações educativas e alimentos fortificados (leites, cereais infantis, açúcar, etc).

A parceria com organizações não governamentais permitiria, de forma ágil e econômica, a reprodução do modelo de intervenção adotado neste Projeto. A identificação da população de risco poderia ser realizada através dos agentes comunitários, os quais se encarregariam da distribuição do suplemento ou do encaminhamento do grupo a serviços de saúde.

Paralelamente, para controle e aprimoramento das atividades de intervenção implantadas, seria instalado um sistema de vigilância com locais “sentinela”, a exemplo do sistema instalado para o bócio endêmico.

Sem dúvida, essa seria uma boa opção no cumprimento do compromisso firmado pelo Brasil junto às Nações Unidas, com vistas ao controle da deficiência de ferro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAMOVAY, R. - **O que é fome**. 6ª ed. São Paulo, Ed. Brasiliense, 1986. 116p.
- ADDISON, G.M.; BEAMISH, M.R.; HALES, C.N.; HODGKINS, M.; JACOBS, A.; LLEWELLIN, P. - An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. **J. Clin. Pathol.**, **25**: 326-9, 1972.
- ADELEKAN, D.A. & THURNHAM, D.I. - Plasma ferritin concentrations in anemic children: relative importance of malaria, riboflavin deficiency, and other infections. **Am. J. Clin. Nutr.**, **51**: 453-6, 1990.
- ADMINISTRATIVE COMMITTEE ON COORDINATION / SUBCOMMITTEE ON NUTRITION (ACC/SCN) - **Controlling iron deficiency**. Geneva, ACC/SCN, 1991. 93p. (Nutrition policy discussion paper n.9).
- ALLEN, L.H. & AHLUWALIA, N. - **Improving iron status through diet: the application of knowledge concerning dietary iron bioavailability**. Arlington, OMNI, 1997. 83p.
- ANDELMAN, M.B. & SERED, B.R. - Utilization of dietary iron by term infants. A study of 1048 infants from a low socioeconomic population. **Am. J. Dis. Child**, **111**: 45-55, 1966.
- AUKETT, M.A.; PARKS, T.A.; SCOTT, P.H.; WHARTON, B.A. - Treatment with iron increase weight gain and psychomotor development. **Arch. Dis. Child.**, **61**: 849-57, 1986.
- BAKER, E. & MORGAN, H. - Iron transport. In: BROCK, J.H.; HALLIDAY, J.W.; PIPPARD, M.J.; POWELL, L.W., ed. - **Iron metabolism in health and disease**. London, Saunders, 1994. p.63-95.
- BARRACLOUGH, G. - As origens do homem e as culturas primitivas. In: ____ - **Atlas da história do mundo**. São Paulo, Empresa Folha da Manhã, 1995. p.32-49.
- BARRY, D.M.J. & REEVE, A.W. - Increased incidence gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. **Pediatrics**, **60**: 908-12, 1977.
- BEARD, J.L. - Weekly iron intervention: the case for intermittent iron supplementation. **Am. J. Clin. Nutr.**, **68**: 209-12, 1998.
- BEARD, J.L.; BOREL, M.J.; DERR, J. - Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia. **Am. J. Clin. Nutr.**, **52**: 813-9, 1990.
- BEARD, J.L.; DAWSON, H.; PIÑERO, D.J. - Iron metabolism: a comprehensive review. **Nutr. Rev.**, **54**: 295-317, 1997.
- BEARD, J.L.; GREEN, W.; MILLER, L.; FINCH, C. - Effect of iron-deficiency anemia on hormone levels and thermoregulation during cold exposure. **Am. J. Physiol.**, **247**: R114-9, 1984.

- BEATON, G.H. - Uses and limits of the use of the Recommended Dietary Allowances for evaluating dietary intake data. **Am. J. Clin. Nutr.**, **41**: 155-64, 1985.
- BERGER, J.; AGUAYO, V.M.; MIGUEL, J.L.S.; LUJAN, C.; TELLEZ, W.; TRAISSAC, P. - Definition and prevalence of anemia in Bolivian women of childbearing age living at high altitudes: the effect of iron-folate supplementation. **Nutr. Rev.**, **55**: 247-56, 1997.
- BERGER, J.; AGUAYO, V.M.; TÉLLEZ, W.; LUJÁN, C.; TRAISSAC, P.; SAN MIGUEL, J.L. - Weekly iron supplementation is as effective as 5 day per week iron supplementation in Bolivian school children living at high altitude. **Eur. J. Clin Nutr.**, **51**: 381-6, 1997.
- BEUTLER, E. - The red cell indices in the diagnosis of iron-deficiency anemia. **Ann. Intern. Med.**, **50**: 313-22, 1959.
- BEZWODA, W.R.; BOTHWELL, T.H.; CHARLTON, R.W.; TORRANCE, J.D.; MACPHAIL, A.P.; DERMAN, D.P.; MAYET, F. - The relative dietary importance of haem and non-haem iron. **S. Afr. Med. J.**, **64**: 552-6, 1983.
- BOCCIO, J.R.; ZUBILLAGA, M.B.; CARO, R.A.; GOTELLI, C.A.; GOTELLI, M.J.; WEILL, R. - Bioavailability and stability of microencapsulated ferrous sulfate in fluid milk: studies in mice. **J. Nutr. Sci. Vitaminol.**, **42**: 233-9, 1996.
- BOCCIO, J.R.; ZUBILLAGA, M.B.; CARO, R.A.; GOTELLI, C.A.; GOTELLI, M.J.; WEILL, R. - A new procedure to fortify fluid milk and dairy products with high-bioavailable ferrous sulfate. **Nutr. Rev.**, **55**: 240-6, 1997.
- BRASIL. Conselho de Desenvolvimento Social - **Programa Nacional de Alimentação e Nutrição**. s/l, IBGE, 1976. 53p. [E.M. nº 02/76]
- BRASIL. Conselho Nacional de Segurança Alimentar. - **Diretrizes para uma Política Nacional de Segurança Alimentar: as dez prioridades**. Brasília, 1994. 14p.
- BRASIL. Secretaria de Políticas de Saúde – Ministério da Saúde. – **Projeto para o controle da anemia ferropriva em crianças menores de 2 anos nos municípios do Projeto de Redução da Mortalidade na Infância**. Brasília, 1998. 6p. [mimeo]
- BRAULT-DUBUC, M.; NADEAU, M.; DICKIE, J. - Iron status of French-Canadian children: a three year follow-up study. **Hum. Nutr.: Appl. Nutr.**, **37**: 210-21, 1983.
- BRITTIN, H.C. & NOSSAMAN, C.E. - **J. Am. Diet. Assoc.**, **86**: 897-901, 1986.
- BRODY, T. - Inorganic nutrients. In: _____ - **Nutritional biochemistry**. San Diego, Academic Press, 1994. p.527-45.
- CARDOSO, M.A.; FERREIRA, M.U.; CAMARGO, L.M.A.; SZARFARC, S.C. - Anemia, iron deficiency and malaria in a rural community in Brazilian Amazon. **Eur. J. Clin. Nutr.**, **48**: 326-32, 1994.

-
- CARDOSO, M.A.; FERREIRA, M.U.; RIBEIRO, G.S.; PENTEADO, M.D.V.C.; ANDRADE, H.F. - Dietary iron supplementation does not aggravate experimental malaria in young rats. **J. Nutr.**, **126**: 467-75, 1996.
- CONRAD, M.E. & SCHADE, S.G. - Ascorbic acid chelates in iron absorption: a role for hydrochloric acid and bile. **Gastroenterology**, **55**: 35-45, 1968.
- CONRAD, M.E.; UMBREIT, J.N.; MOORE, E.G. - A role for mucin in the absorption of inorganic iron and other metal cations: a study in rats. **Gastroenterology**, **100**: 129-36, 1991.
- COOK, J.D. & FINCH, C.A. - Assessing iron status of a population. **Am. J. Clin. Nutr.**, **32**: 2115-9, 1979.
- COOK, J.D. & REDDY, M.B. - Efficacy of weekly compared with daily iron supplementation. **Am. J. Clin. Nutr.**, **62**: 117-20, 1995.
- COOK, J.D.; CARRIAGA, M.; KAHN, S.G.; SCHALCH, W.; SKIKNE, B.S. - Gastric delivery system for iron supplementation. **Lancet**, **335**: 1136-9, 1990.
- COOK, J.D.; REDDY, M.B.; BURRI, J.; JUILLERAT, M.A.; HURRELL, R.F. - The influence of different cereal grains on iron absorption from infant cereal foods. **Am. J. Clin. Nutr.**, **65**: 964-9, 1997.
- COZZOLINO, S.M.F. - Biodisponibilidade de minerais. **Rev. Nutr. PUCCAMP**, **10**: 87-98, 1997.
- CURTALE, F.; TILDEN, R.; MUHILAL, VAIDYA, Y.; POKHREL, R.P.; GUERRA, R. - Intestinal helminths and risk of anaemia among Nepalese children. **Panminerva Med.**, **35**: 159-66, 1993.
- DAHRO, M.; GUNNING, D.; OLSON, J.A. - Variations in liver concentrations of iron and vitamin A as a function of age in young american children dying of the sudden infant death syndrome as well as of other causes. **Intern. J. Vit. Nutr. Res.**, **53**: 13-8, 1983.
- DALLMAN, P.R. - Hierro. In: OPAS/OMS - **Conocimientos actuales sobre nutrición**. 6.ed. Washington, OPAS/OMS, 1991. p.277-88. [publicación científica n° 532]
- DALLMAN, P.R. - Iron deficiency and the immune response. **Am. J. Clin. Nutr.**, **46**: 329-34, 1987.
- DALLMAN, P.R. & REEVES, J.D. - Diagnóstico de laboratorio de la deficiencia de hierro. In: Nestlé Nutrition. **El hierro en la alimentación del lactante y del niño**. s.l., Nestlé, 1984. p.11-20.
- DALLMAN, P.R. & SIIMES, M.A. - Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. **J. Pediatr.**, **94**: 26-31, 1979.
- DALLMAN, P.R., SIIMES, M.A.; MANIES, E.C. - Brain iron: persistent deficiency following short-term iron deprivation in the young rat. **Brit. J. Haematol.**, **31**: 209-15, 1975.
- DALLMAN, P.R.; SIIMES, M.A.; STEKEL, A. - Iron deficiency in infancy and childhood. **Am. J. Clin. Nutr.**, **33**: 86-118, 1980.

- DALLMAN, PR.; BARR, G.D.; ALLEN, C.M.; SHINEFIELD, H.R - Hemoglobin concentration in white, black and Oriental children: is there a need for separate criteria in screening for anemia? **Am. J. Clin. Nutr.**, **31**: 377-80, 1978.
- DAVIS, C.E. - The effect of regression to mean in epidemiologic and clinical studies: review and commentary. **Am. J. Epidemiol.**, **104**: 493-8, 1976.
- DEAN, A.G.; DEAN, J.A.; COULOMBIER, D.; BRENDEN, K.A.; SMITH, D.C.; BURTON, A.H.; DICKER, R.C.; SULLIVAN, K.; FAGAN, R.F.; ARNER, T.G. – **Epi Info, Version 6: a word processing database, and statistics program for epidemiology on microcomputers**. Center of Disease Control and Prevention, Atlanta, 1994. 589p.
- De ANDRACA, I.; CASTILLO, M.; WALTER, T. - Psychomotor development and behavior in iron-deficient anemic infants. **Nutr. Rev.**, **55**: 125-32, 1997.
- De VIZIA, B.; POGGI, V.; VAJRO, P.; CUCCHIARA, S.; ACAMPORA, A. – Iron malabsorption in giardiasis. **J. Pediatr.**, **107**: 75-8, 1985.
- DeMAEYER, E. & ADIELS-TEGMAN, M. - The prevalence of anaemia in the world. **World Health Stat.**, **38**: 302-16, 1985.
- DeMAEYER, E.M. - **Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care**. Geneva, WHO, 1989. 58p.
- DERMAN, D.P.; BOTHWELL, T.H.; MacPHAIL, A.P.; TORRANCE, J.D.; BEZWODA, W.R.; CHARLTON, R.W.; MAYET, F.G.H. - Importance of ascorbic acid in the absorption of iron from infant foods. **Scand. J. Haematol.**, **25**: 193-201, 1980.
- DUTRA-DE-OLIVEIRA, J.E.; FERREIRA, J.B.; VASCONCELLOS, V.P. MARCHINI, S. - Drinking water as an iron carrier to control anemia in preschool children in a day-care center. **J. Am. College Nutr.**, **13**: 1-5, 1994.
- EDWARDS, C.Q.; GRIFFEN, L.M.; GOLDFAR, D.; DRUMMOND, C.; SKONICH, M.H.; KUSHNER, J.P. – Prevalence of hemochromatosis among 11.065 presumably healthy blood donors. **N. Engl. J. Med.**, **318**: 1355-62, 1988.
- EGASHIRA, E.M. – **Características da dieta e determinantes proximais do consumo energético nos primeiros dois anos de vida no município de São Paulo**. São Paulo, 1998. [Tese de Mestrado – Faculdade de Saúde Pública da USP]
- EKSTRÖM, E.-C.M.; KAVISHE, F.P.; HABICHT, J.-P.; FRONGILLO Jr, E.A.; RASMUSSEN, K.M.; HEMED, L. - Adherence to iron supplementation during pregnancy in Tanzania: determinants and hematologic consequences. **Am. J. Clin. Nutr.**, **64**: 368-74, 1996.
- ENGELMANN, M.D.; SANDSTROM, B.; MICHAELSEN, K.F. - Meat intake and iron status in late infancy: an intervention study. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, **26**: 26-33, 1998.
- FAIRBANKS, V.F.- Iron. In: SHILS, M.E.; OLSON, J.A.; SHIKE, M. - **Modern Nutrition in Health and Disease**. 7^a ed. Philadelphia, Lea & Febinger, 1988. p.193-226.

-
- FAIRBANKS, V.F. - Iron in Medicine and Nutrition. In: SHILS, M.E.; OLSON, J.A.; SHIKE, M. ed.- **Modern nutrition in health and disease**. 8^a ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1994. p.185-213.
- FEDER, J.N.; GNIRKE, A.; THOMAS, W. et al. - A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. **Nat. Genet.**, **13**: 399-408, 1996.
- FISBERG, M.; BRAGA, J.A.P.; TADDEI, J.A.C.; FERREIRA, A.M.A.; KLIAMCA, P.E.; SCHMIDT, B.J. - Utilização de suplemento alimentar enriquecido com ferro, na prevenção de anemia em pré-escolares. **Pediatr. Mod.**, **32**: 753-8, 1996.
- FISBERG, M.; FERREIRA, A.M.A.; TADDEI, J.A.C.; NIZUTANI, L.; FARIA, M.; PELLEGRINI-BRAGA, J.A. - Anemia and protein energy malnutrition among preschool children in São Paulo city - Brazil. **Annals of the XXI International Congress of Pediatrics**. Cairo, September, 1995.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION - **Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B₁₂: report of a FAO/WHO expert consultation**. Rome, FAO, 1988. 107p. (FAO Food and Nutrition Series n^o 23)
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION / WORLD HEALTH ORGANIZATION - **International conference on nutrition: final report of the conference**. Rome, FAO/OMS, 1992. 63p.
- FOOD AND NUTRITION BOARD - **Recommended Dietary Allowances**. 10th ed. Washington, DC, National Academy Press, 1989. 283p.
- FREIRE, W.B. - Strategies of the Pan American Health Organization / World Health Organization for the control of iron deficiency in Latin America. **Nutr. Rev.**, **55**: 183-8, 1997.
- FRØLICH, W. - Bioavailability of minerals from cereals. In: SPILLER, G.A., ed. - **Dietary fiber in human nutrition**. 2^a ed., Boca Raton, CRC Press, 1993. p.209-32.
- FUERTH, J.H. - Iron supplementation of the diet in full-term infants: a controlled study. **J. Pediatr.**, **80**: 974-9, 1972.
- FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - **Estudo nacional da despesa familiar: tabelas de composição de alimentos**. Rio de Janeiro, FIBGE, 1981. 213p.
- FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - **Perfil estatístico de crianças e mães no Brasil: aspectos nutricionais 1974 - 75**. Rio de Janeiro, IBGE, 1982. 267p.
- FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA (UNICEF) - **Situação mundial da infância**. Brasília, UNICEF, 1998. 131p.
- GILLOOLY, M.; BOTHWELL, T.H.; TORRANCE, J.D.; MacPHAIL, A.P.; DERMAN, D.P.; BEZWODA, W.R.; MILLS, W.; CHARLTON, R.W.- The effects of organic acids, phytates and polyphenols on the absorption of iron from vegetables. **Br. J. Nutr.**, **49**, 331-42, 1983.

-
- GORDON, K.D. - Evolutionary perspectives on human diet. In: JOHNSTON, F.E. - **Nutritional Anthropology**. New York, Alan R. Liss Inc., 1987. p.3-39.
- GOTELLI, C.A.; GOTELLI, M.J.; BOCCIO, J.R.; ZUBILLAGA, M.B.; CARO, R.A.; GARCIA DEL RIO, H.; WEILL, R. - Bioavailability of microencapsulated ferrous sulfate in fluid milk studies in humans beings. **Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam.**, **46**: 239-45, 1996.
- GROSS, R.; GLIWITZKI, M.; GROSS, P.; FRANK, K. - Anaemia and haemoglobin status: a new concept and a new method of assessment. **Food Nutr. Bull.**, **17**: 27-33, 1996.
- GROSS, R.; SCHULTINK, W.; GROSS, U. - **Am. J. Clin. Nutr.**, **62**: 154-5, 1995. [letter]
- GRYBOSKI, K.L. - The importance of qualitative methods for field-based nutritional research. **Am. J. Clin. Nutr.**, **62**: 153-4, 1995.
- GUTHRIE, H.A. & PICCIANO, M.F. - Micronutrient minerals. In: _____ - **Human nutrition**. St. Louis, Mosby, 1995. p.333-51.
- HAAS, J.D. & FAIRCHILD, M.W. - Summary and conclusions of the International Conference on iron deficiency and behavioral development, October 10-12, 1988. **Am. J. Clin. Nutr.**, **50**: 703-5, 1989.
- HALLBERG, L. - Combating iron deficiency: daily administration of iron is far superior to weekly administration. **Am. J. Clin. Nutr.**, **68**: 213-7, 1998.
- HALLBERG, L. & ROSSANDER, L. - Effect of different drinks on the absorption of non-heme iron from composite meals. **Hum. Nutr.: Appl. Nutr.**, **36**: 116-23, 1982.
- HALLBERG, L.; BRUNE, M.; ERLANDSSON, M.; SANDBERG, A.-S.; ROSSANDER-HULTÉN, L. - Calcium: Effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. **Am. J. Clin. Nutr.**, **53**: 112-9, 1991.
- HERBERT, V. - Recommended dietary intakes (RDI) of iron in humans. **Am. J. Clin. Nutr.**, **45**: 679-86. 1987.
- HERCBERG, S.; GALAN, P.; DHUR, A. - Iron. In: FIDANZA, F., ed. - **Nutritional status assessment: a manual for population studies**. London, Chapman & Hall, 1991. p. 355-85.
- HERESI, G.; PIZARRO, F.; OLIVARES, M.; CAYAZZO, M.; HERTRAMPF, E.; WALTER, T.; MURPHY, J.R.; STEKEL, A. - Effect of supplementation with an iron-fortified milk on incidence of diarrhea and respiratory infection in urban-resident infants. **Scand. J. Infect. Dis.**, **27**: 385-9, 1995.
- HOPKINS, R.M.; GRACEY, M.S.; HOBBS, R.P.; SPARGO, R.M.; YATES, M.; THOMPSON, R.C. - The prevalence of hookworm infection, iron deficiency and anaemia in an aboriginal community in north-west Australia. **Med. J. Aust.**, **166**: 241-4, 1997.
- HURRELL, R.F. - Bioavailability of iron. **Eur. J. Clin. Nutr.**, **51**: S4-S8, 1997a.

-
- HURRELL, R.F. - Preventing iron deficiency through food fortification. **Nutr. Rev.**, **55**: 210-22, 1997b.
- INTERDEPARTAMENTAL COMMITTEE ON NUTRITION FOR NATIONAL DEVELOPMENT (ICNND) - **Northeast Brazil: Nutrition Survey**. Washington, 1965. 294p.
- IDJRADINATA, P. & POLLITT, E. - Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. **Lancet**, **341**: 1-4, 1993.
- ILSI embarks on global initiative to tackle iron deficiency through fortification: project IDEA complements ILSI meetings, activities on micronutrients deficiency in China, Brazil, Philippines, India, elsewhere. **ILSI News**, **15**: (6), 1997 (capturado na Internet).
- INSTITUTO NACIONAL DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO (INAN) - **Relatório final: seminário sobre anemias nutricionais**. Brasília, MS-INAN, 1977. 99p. [D.T. n° 21/77]
- INSTITUTO NACIONAL DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO (INAN) - **Programas de prevenção das anemias ferroprivas no Brasil**. Brasília, INAN, 1978. 17p. [Mimeografado]
- INSTITUTO NACIONAL DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO (INAN) - **Considerações sobre a anemia nutricional**. Brasília, INAN, 1986. 31p. [Mimeografado]
- INTERNATIONAL NUTRITIONAL CONSULTATIVE GROUP (INACG) - **Measurements of iron status**. Washington, INACG, 1985. 78p.
- INTERNATIONAL NUTRITIONAL CONSULTATIVE GROUP (INACG) - **Prevention de la deficiencia de hierro: la experiencia de Chile**. Washington, INACG, 1986. 64p.
- JONHS, W.L. & LEWIS, S.M. - Primary health screening by haemoglobinometry in a tropical community. **Bull. WHO**, **67**: 627-33, 1989.
- KEYSTONE, J.S.; KRAJDEN, S.; WARREN, M.R. - Person-to-person transmission of *Giardia lamblia* in day-care nurseries. **Can. Med. Ass. J.**, **119**: 241-2, 1978.
- KRUGER, M.; BADENHORST, C.J.; MANSVELT, E.P.G.; LAUBSCHER, J.A.; BENADÉ, A.J.S. - Effects of iron fortification in a school feeding scheme and anthelmintic therapy on the iron status and growth of six- to eight-year-old schoolchildren. **Food Nutr. Bull.**, **17**: 11-21, 1996.
- KUVIBIDILA, S. - Influence de la carence en fer sur la reponse immunitaire et la resistance aux infections. **Med. Trop.**, **54**: 167-74, 1994.
- LAYRISSE, M. & GARCÍA-CASAL, M.N. - Strategies for the prevention of iron deficiency through foods in the household. **Nutr. Rev.**, **55**: 233-9, 1997.
- LAYRISSE, M. & MARTINEZ-TORRES, C. - Food iron absorption: iron supplementation of food. **Prog. Hematol.**, **7**: 137-60, 1971.
- LAYRISSE, M.; MARTINEZ-TORRES, C.; ROCHE, M. - Effect of interaction of various foods on iron absorption. **Am. J Clin. Nutr.**, **21**: 1175-83, 1968.

-
- LINDER, M.C.- Nutrition and metabolism of the trace elements. In: ____ - **Nutritional biochemistry and metabolism**. 2^a ed. East Norwalk, Prentice-Hall International, 1991. p.215-26.
- LIPSCHITZ, D.A.; COOK, J.D.; FINCH, C.A. - A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. **N. England J. Med.**, **290**: 1213-6; 1974.
- LIU, X.-N.; KANG, J.; ZHAO, L.; VITERI, F.E. - Intermittent iron supplementation in Chinese preschool children is efficient and safe. **Food Nutr. Bull.**, **16**: 139-46, 1995.
- LÖNNERDAL, B. – Bioavailability of trace elements from human milk, cow's milk and infant formulas. In: SCHAUB, J. ed. – **Composition and physiological properties of human milk**. Amsterdam, Elsevier, 1985. p.3-16.
- LÖNNERDAL, B. - Trace element absorption in infants as a foundation to setting upper limits for trace elements in infant formulas. **J. Nutr.**, **119**: 1839-45, 1989.
- LOZOFF, B.; BRITTENHAM, G.M.; WOLF, A.W.; McCLISH, D.K.; KUHNERT, P.M.; JIMENEZ, E.; JIMENEZ, R.; MORA, L.A.; GOMEZ, I.; KRAUSKOPH, D. - Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. **Pediatrics**, **79**: 981-95, 1987.
- LOZOFF, B.; JIMENEZ, E.; WOLF, A.W. - Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. **N. Engl. J. Med.**, **325**: 687-94, 1991.
- LYNCH, S.R. - Interaction of iron with other nutrients. **Nutr. Rev.**, **55**: 102-10, 1997.
- LYNCH, S.R. & COOK, J.D. - Interaction of vitamin C and iron. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, **355**: 32-43, 1980.
- MACKAY, H.N.M. - Anaemia in infancy: its prevalence and prevention. **Arch. Dis. Child**, **3**: 117-46, 1928.
- MacMAHON, B. & TRICHOPOULOS, D. – Cohort studies. In: _____ - **Epidemiology: principles & methods**. 2^a ed. New York, Little, Brown and Company, 1996. p.165-227.
- MacPHAIL, A.P.; PATEL, R.C.; BOTHWELL, T.H.; LAMPARELLI, R.D. - EDTA and the absorption of iron from food. **Am. J. Clin. Nutr.**, **59**: 644-8, 1994.
- MASCOTTI, D.P.; RUP, D.; THACH, R.E. - Regulation of iron metabolism: translational, effects mediated by iron, heme and cytokines. **Annu. Rev. Nutr.**, **15**: 239-61, 1995.
- MENENDEZ, C.; KAHIGWA, E.; HIRT, R.; VOUNATSOU, P.; APONTE, J.J.; FONT, F.; ACOSTA, C.J.; SCHELLENBERG, D.M.; GALINDO, C.M.; KIMARIO, J.; URASSA, H.; BRABIN, B.; SMITH, T.A.; KITUA, A.Y.; TANNER, M.; ALONSO, P.L. – Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants. **Lancet**, **350**: 844-50, 1997.
- MICROSOFT® Excel 1997. Copyright© 1995-1997. Mapinfo Corporation.

-
- MOIRAND, R.; MAJID MORTAJI, A.; LORÉAL, O.; PAILLARD, F.; BRISSOT, P.; DEUGNIER, Y. - A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. **Lancet**, **349**: 95-7, 1997.
- MONSEN, E.R. - New dietary reference intakes proposed to replace the Recommended Dietary Allowances. **JAMA**, **96**: 754-5, 1996. [commentary]
- MONSEN, E.R.; HALLBERG, L.; LAYRISSE, M.; HEGSTED, D.M.; COOK, J.D.; MERTZ, W.; FINCH, C.A. - Estimation of available dietary iron. **Am. J. Clin. Nutr.**, **31**: 134-41, 1978.
- MONTEIRO, C.A. & SZARFARC, S.C. - A anemia. In: MONTEIRO, C.A., org. **Saúde e nutrição das crianças de São Paulo: diagnósticos, contrastes sociais e tendências**. São Paulo, HUCITEC/Edusp, 1988. p.107-16.
- MONTEIRO, C.A. & SZARFARC, S.C. - A alimentação. - In: MONTEIRO, C.A., ed. - **Saúde e nutrição das crianças de São Paulo**. São Paulo, HUCITEC-EDUSP, 1988. p.71-81.
- MURPHY, S.P.; BEATON, G.H.; CALLOWAY, D.H. - Estimated mineral intakes of toddlers: Predicted prevalence of inadequacy in village populations in Egypt, Kenya, and Mexico. **Am. J. Clin. Nutr.**, **56**: 565-72, 1992.
- MURRAY, M.J.; MURRAY, A.B.; MURRAY, M.B.; MURRAY, C.J. - The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. **Br. Med. J.**, **2**:1113-15, 1978.
- MURRAY, M.J.; MURRAY, A.B.; MURRAY, N.J.; MURRAY, M.B. - Refeeding-malaria and hyperferræmia. **Lancet**, **1**: 653-4, 1975.
- NELSON textbook of pediatrics**. 12^a ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1983. p.1820.
- NEVES, D.P. - In: _____ - **Parasitologia Humana**. 7^a ed. Rio de Janeiro - São Paulo, Atheneu, 1988. 470p.
- OLIVARES, M.; PIZARRO, F.; PINEDA, O.; NAME, J.J.; HERTRAMPF, E.; WALTER, T. - Milk inhibits and ascorbic acid favors ferrous bis-glycine chelate bioavailability in humans. **J. Nutr.**, **127**: 1407-11, 1997.
- OPPENHEIMER, S.J.; GIBSON, F.D.; MacFARLANE, S.B.; MOODY, J.B.; HENDRICKSE, R.G. - Iron supplementation and malaria. **Lancet**, **1**: 389-90, 1984.
- OPPENHEIMER, S.J.; GIBSON, F.D.; MacFARLANE, S.B.; MOODY, J.B.; HARRISON, C.; SPENCER, A.; BUNARI, O. - Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria report on clinical studies in Papua New Guinea. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, **80**: 603-12, 1986a.
- OPPENHEIMER, S.J.; MacFARLANE, S.B.; MOODY, J.B.; BUNARI, O.; HENDRICKSE, R.G. - Effect of iron prophylaxis on morbidity due to infectious disease: report on clinical studies in Papua New Guinea. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, **80**: 596-602, 1986b.

-
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD - **Anemia ferropénica: informe de um grupo de estudio.** Ginebra, OMS, 1959. 17p. [Serie de Informes Técnicos, 182]
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD - **Anemias nutricionais: informe de um grupo científico da OMS.** Ginebra, OMS, 1968. 39p. [Série de informes técnicos n° 405]
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD - **Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carência de hierro: Informe de uma reunião mixta ADI/OIEA/OMS.** Ginebra, OMS, 1975. 71p. [Serie de Informes Técnicos n° 580]
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD - **Necesidades de energía y de proteínas: Informe de una reunión consultiva conjunta FAO/OMS/UNU de Expertos.** Ginebra, OMS, 1985. 220p. [Série de informes técnicos n° 724]
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD - **Requirements of ascorbic acid, vitamin D, vitamin B₁₂, folate, and iron: report of a joint FAO/WHO expert group.** Geneva, OMS, 1970. 75p. [Technical report series n° 452]
- ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD - Micronutrientes. In: ____ - **Primer informe sobre la situacion de la nutricion en el mundo.** Washington, OPAS, 1987. p.27-34 [Cuaderno Técnico, 28]
- OSKI, F.A. & HONIG, A.S. - The effects of therapy on the developmental scores of iron-deficient infants. **J. Pediatr.**, **92**: 21-5, 1978.
- PALTI, H.; ADLER, B.; HURVITZ, J.; TAMIR, D.; FREIER, S. – Use of iron supplements in infancy: a field trial. **Bull WHO**, **65**: 87-94, 1987.
- PALUPI, L.; SCHULTINK, W.; ACHADI, E.; GROSS, R. – Effective community intervention to improve hemoglobin status in preschoolers receiving once-weekly iron supplementation. **Am. J. Clin. Nutr.**, **65**: 1057-61, 1997.
- PEE, S.; WEST, C.E.; MUHILAL; KARYADI, D.; HAUTVAST, J.G.A.J. - Can increased vegetable consumption improve iron status? **Food Nutr. Bull.**, **17**: 34-6, 1996.
- PENAS-ROJAS, J.P. - **Effect of weekly and twice weekly iron supplementation on maternal iron status during pregnancy in areas endemic of helminthic infections.** Cornell, 1998. [Doctor Dissertation – Cornell University]
- PINEDA, O.; ASHMEAD, H.D.; PEREZ, J.M.; LEMUS, C.P. - Effectiveness of iron amino acid chelate on the treatment of iron deficiency anemia in adolescents. **J. Appl. Nutr.**, **46**: 2-13, 1994.
- PINTAR, J.; SKIKNE, B.S.; COOK, J.D. - A screening test for assessing iron status. **Blood**, **59**: 110-3, 1982.
- PIPPARD, M.J. - Detection of iron overload. **Lancet**, **349**: 73-4, 1997. [commentary]
- PITRE, N.; NADEAU, M.H.; LUGAT, M.; GÉLINAS, M.D. - Identification des carences en fer, folates et vitamine B12 par l'évaluation clinique nutritionnelle. **J. Can. Diet. Assoc.**, **58**: 27-33, 1997.

-
- POURCHET-CAMPOS, M.A. - Estudo químico-fisiológico dos elementos minerais: macro e microelementos. In: CHAVES, N. org. **Nutrição básica e aplicada**. 2ª ed., Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1985. p.140-1.
- RAMDATH, D.D.; SIMEON, D.T.; WONG, M.S.; GRANTHAM-McGREGOR, S.M. - Iron status of schoolchildren with varying intensities of *Trichuris trichiura* infection. **Parasitology**, **110**: 347-51, 1995.
- REDDY, N.R.; BALAKRISHNAN, C.V.; SALUNKHE, D.K. - Phytate phosphorus and mineral changes during germination and cooking of black gram (*Phaseolus mungo*) seeds. **J. Food Sci**, **43**: 540-3, 1978.
- RIDWAN, E.; SCHULTINK W.; DILLON, D.; GROSS, R. - Effects of weekly iron supplementation on pregnant Indonesian women are similar to those of daily supplementation. **Am. J. Clin. Nutr.**, **63**: 884-90, 1996.
- ROBINETT, D.; TAYLOR, H. STEPHENS, C. – **Anemia detection on health services: guidelines for program managers**. Washington, PATH/OMNI/USAID, 1996. 37p.
- ROMANI, S.A.M.; LIRA, P.I.C.; BATISTA-FILHO, M.; SEQUEIRA, L.A.S.; FREITAS, C.L.C. – Anemias em pré-escolares: diagnóstico, tratamento e avaliação. Recife-PE, Brasil. **Arch. Latinoamer. Nutr.**, **41**: 159-67, 1991.
- ROSSANDER, L.; HALLBERG, L.; BJÖRN-RASMUSSEN, E. - Absorption of iron from breakfast meals. **Am. J. Clin. Nutr.**, **32**: 2484-9, 1979.
- SAARINEN, U.M.; SIIMES, M.A.; DALLMAN, P.R. - Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. **J. Pediatr.**, **91**: 36-9, 1977.
- SALMI, T.; HANNINEN, P.; PELTONEN, T. - Applicability of chelated iron in the care of prematures. **Acta Paediatr. Scand.**, **140**: 114-5, 1963.
- SAYERS, M.H.; LYNCH, S.R.; JACOBS, P.; CHARLTON, R.W.; BOTHWELL, T.H.; WALKER, R.B.; MAYET, F. - The effects of ascorbic acid supplementation on the absorption of iron in maize, wheat and soya. **Br. J. Haematol.**, **24**: 209-18, 1973.
- SCHMITZ, B.A.S.; von der HEYDE, M.E.D.; CINTRA, I.P. FRANCESCHINI, S.C.C.; TADDEI, J.A.A.C.; SIGULEM, D.M. - Políticas e programas governamentais de alimentação e nutrição no Brasil e sua involução. **Cad. Nutr.**, **13**: 39-54, 1997.
- SCHULTINK, W.; GROSS, R.; GLIWITZKI, M.; KARYADI, D.; MATULESSI, P. - Effect of daily vs twice weekly iron supplementation in Indonesian preschool children with low iron status. **Am. J. Clin. Nutr.**, **61**: 111-5, 1995.
- SIGULEM, D.M.; TUDISCO, E.S.; GOLDEMBERG, P.; ATHAIDE, M.M.M.; VAISMAN, E. - Anemia ferropriva em crianças do município de São Paulo. **Rev. Saúde Públ.**, **12**: 168-78, 1978.
- SIMMONS, W.K.; COOK, J.D.; BINGHAM, K.C.; THOMAS, M.; JACKSON, J.; JACKSON, M.; AHLUWALIA, N.; KAHN, S.G.; PATTERSON, A.W. -

-
- Evaluation of gastric delivery system for iron supplementation in pregnancy. **Am. J. Clin. Nutr.**, **58**: 622-6, 1993.
- SKIKNE, B.; BAYNES, R.D. - Iron absorption. In: BROCK, J.H.; HALLIDAY, J.W.; PIPPARD, M.J.; POWELL, L.W. - **Iron metabolism in health and disease**. London, Saunders, 1994. p.151-87.
- SOEMANTRI, A.G.; HAPSARI, D.E.A.H.; SUSANTO, J.C.; ROHADI, W.; TAMAM, M.; IRAWAN, P.W.; SUGIANTO, A. - Daily and weekly supplementation and physical growth of school age Indonesian children. **Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health**, **28**: 69-74, 1997.
- SOLOMONS, N. - Contemporary implications of an African legacy: the lesser red cell mass in black West Indians. **Am. J. Clin. Nutr.**, **65**: 887-8, 1997. [Editorial]
- SOLOMONS, N.W. - Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. **J. Nutr.**, **116**: 927-35, 1986.
- SRIKANTIA, S.G.; PRASAD, J.S.; BHASKARAM, C.; KRISHNAMACHARI, K.A.V.R. - Anaemia and immune response. **Lancet**, **7973**: 1307-9, 1976.
- STOLTZFUS, R.J.; CHWAYA, H.M.; TIELSCH, J.M.; SCHULZE, K.J.; ALBONICO, M.; SAVIOLI, L. - Epidemiology of iron deficiency anemia in Zanzibari schoolchildren: the importance of hookworms. **Am. J. Clin. Nutr.**, **65**: 153-9, 1997a.
- STOLTZFUS, R.J.; DREYFUSS, M.S.; CHWAYA, H.M.; ALBONICO, M. - Hookworm control as a strategy to prevent iron deficiency. **Nutr. Rev.**, **55**: 223-32, 1997b.
- SUBCOMMITTEE on the Tenth Edition of the RDAs; Food and Nutrition Board; Commission on Life Sciences; National Research Council - **Recommended dietary allowances**. 10th ed. Washington, National Academy Press, 1989. 284p.
- SZARFARC, S.C. - Diagnóstico de deficiência de ferro na infância. **Rev. Saúde Públ.**, **19**: 278-84, 1985.
- SZARFARC, S.C.; STEFANINI, M.L.R.; LERNER, B.R. - Anemia nutricional no Brasil. **Cad. Nutr.**, **9**: 5-24, 1995.
- SZARFARC, S.C.; BERG, G.; SANTOS, A.L.S.; SOUZA, S.B.; MONTEIRO, C.A. - Prevenção de anemia no primeiro ano de vida em centros de saúde do município de Santo André, São Paulo. **J. Pediatr.**, **72**: 329-34, 1996.
- TOMKINS, A. & WATSON, F. - **Malnutrition and risk of infection: a review**. Geneva, ACC/SCN, 1993. 136p.
- TONKIN, S. - Maori infant health: trial of intramuscular iron to prevent anaemia in Maori babies. **N. Z. Med. J.**, **71**: 129-35, 1970.
- TORRES, M.A.A.; LOBO, N.F.; SATO, K.; QUEIROZ, S.S. - Fortificação do leite fluido na prevenção e tratamento da anemia carencial ferropriva em crianças menores de 4 anos. **Rev. Saúde Públ.**, **30**: 350-7, 1996a.
- TORRES, M.A.A.; SATO, K.; JULIANO, Y.; QUEIROZ, S.S. - O leite em pó fortificado com ferro e vitamina C como medida de intervenção no combate à

- anemia carencial ferropriva em crianças atendidas em Unidade Básica de Saúde. **Arch. Latinoam. Nutr.**, **46**: 113-7, 1996b.
- TORRES, M.A.A.; SATO, K.; JULIANO, Y.; QUEIROZ, S.S. – Terapêutica com doses profiláticas de sulfato ferroso como medida de intervenção no combate à carência de ferro em crianças atendidas em unidades básicas de saúde. **Rev. Saúde Pública**, **28**: 410-5, 1994.
- TORRES, M.A.A.; SATO, K.; QUEIROZ, S.S. - A anemia em crianças menores de 2 anos atendidas nas Unidades Básicas de Saúde no Estado de São Paulo. **Rev. Saúde Públ.**, **28**: 290-4, 1994.
- TURNLUND, J.R.; SMITH, R.G.; KRETSCH, M.J.; KEYES, W.R.; SHAH, A.G. - Milk's effect on the bioavailability of iron from cereal-based diets in young women by use of *in vitro* and *in vivo* methods. **Am. J. Clin. Nutr.**, **52**: 373-8, 1990.
- USAID (U.S. AGENCY FOR INTERNATIONAL DEVELOPMENT) / UNICEF - **Iron / multi-nutrient supplements for young children**. Washington, INACG, 1997. 8 p.
- VALENTE, F.L.S. - **Inserção de componentes de alimentação e nutrição nas políticas governamentais e na estratégia nacional de desenvolvimento**. Brasília, FAO, 1996. 83p.
- VANNUCCHI, H.; FREITAS, M.L.; SZARFARC, S.C. - Prevalência de anemias nutricionais no Brasil. **Cad. Nutr.**, **4**: 7-26. 1992.
- VASQUEZ-SEOANE, P.; WINDOM, R.; PEARSON, H.A. – Disappearance of iron-deficiency anemia in a high-risk infant population given supplemental iron. **N. Engl. J. Med.**, **313**: 1239-40, 1985.
- VITERI, F.E.; ALVAREZ, E.; BATRES, R.; TORÚN, B.; PINEDA, O.; MEJÍA, L.A.; SYLVI, J. - Fortification of sugar with iron sodium ethylenediaminetetraacetate (NaFeEDTA) improves iron status in semirural Guatemalan populations. **Am. J. Clin. Nutr.**, **61**: 1153-63, 1995a.
- VITERI, F.E.; GARCÍA-IBAÑEZ, R.; TORÚN, B. – Sodium iron NaFeEDTA as na iron fortification compound in Central America: absorption studies. **Am. J. Clin. Nutr.**, **31**: 961-71, 1978.
- VITERI, F.E.; TUNA, V.; GUZMÁN, M.A. - Normal haematological values in the Central American population. **Brit. J. Haemat.**, **23**: 189-204, 1972.
- VITERI, F.E.; XUNIAN, L.; TOLOMEI, K.; MARTIN, A. - True absorption and retention of supplemental iron is more efficient when iron is administered every three days rather than daily to iron-normal and iron-deficient rats. **J. Nutr.**, **125**: 82-91, 1995b.
- Von SCHENCK, H.; FALKENSSON, M.; LUNDBERG, B. – Evaluation of “HemoCue”, a new device for determining hemoglobin. **Clin. Chem.**, **32**: 526-9, 1986.
- WALTER, T. - Impact of iron deficiency on cognition in infancy and childhood. **Eur. J. Clin. Nutr.**, **47**: 307-16, 1993.

-
- WALTER, T. - Infancy: mental e motor development. **Am. J. Clin. Nutr.**, **50**: 655-66, 1989.
- WALTER, T.; HERTRAMPF, E.; PIZARRO, F.; OLIVARES, M.; LLAGUNO, S.; LETELIER, A.; VEGA, V.; STECKEL, A. - Effect of bovine-hemoglobin-fortified cookies on iron status of schoolchildren: a nationwide program in Chile. **Am. J. Clin. Nutr.**, **57**: 190-4, 1993.
- WALTER, T.; OLIVARES, M.; PIZARRO, R.; MUÑOZ, C. - Iron, anemia, and infection. **Nutr. Rev.**, **55**: 111-24, 1997.
- WATSON, W.S.; MORRISON, J.; BETHEL, M.I.; BALDWIN, N.M.; LYON, D.T.; DOBSON, H.; MOORE, M.R.; HUME, R. - Food iron and lead absorption in humans. **Am. J. Clin. Nutr.**, **44**: 248-56, 1986.
- WEINBERG, E.D. - Iron and susceptibility to infectious disease. **Science**, **184**: 952-6, 1974.
- WEST, C.E. - Iron deficiency: the problem and approaches to its solution. **Food Nutr. Bull.**, **17**: 37-41, 1996.
- WOODRUFF, C.W. - Iron deficiency in infancy and childhood. **Pediat. Clin. North Am.**, **24**: 85-94, 1977.
- WORWOOD, M. - Influence of disease on iron status. **Proc. Nutr. Soc.**, **56**: 409-19, 1997.
- YIP, R. - Iron deficiency: contemporary scientific issues and international programmatic approaches. **J. Nutr.**, **124**: 1479-90S, 1994.
- YIP, R.; BINKIN, N.J.; FLESHOOD, L.; TROWBRIDGE, F.L. - Declining prevalence of anemia among low-income children in the United States. **JAMA**, **258**: 1619-23, 1987.
- YIP, R. - Iron supplementation during pregnancy: is it effective? **Am. J. Clin. Nutr.**, **63**: 853-5, 1996. [comment]