



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Geraldo Gaspar Paes Leme Coutinho

**Eficácia do Procedimento de
Suplementação com Ferro em Ciclos para
Redução da Anemia em Pré-escolares**

São José do Rio Preto
2009

Geraldo Gaspar Paes Leme Coutinho

**Eficácia do Procedimento de
Suplementação com Ferro em Ciclos para
Redução da Anemia em Pré-escolares**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto para
obtenção do Título de Doutor no Curso
de Pós-graduação em Ciências da
Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Maluf Cury

**São José do Rio Preto
2009**

Coutinho, Geraldo Gaspar Paes Leme

Eficácia do Procedimento de Suplementação com Ferro em Ciclos para Redução da Anemia em Pré-escolares / Geraldo

Gaspar Paes Leme Coutinho

São José do Rio Preto, 2009

82 p.;

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Maluf Cury

1. Ferro; 2. Anemia; 3. Suplementação; 4. Pré-escolares;
5. Prevalência.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe	vi
Lista de Figuras.....	vii
Lista de Tabelas.....	viii
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	ix
Resumo.....	xi
Abstract.....	xii
1. Introdução	01
1.1. Anemia Ferropriva: Definição e Prevalência	02
1.2. Etiologia da Anemia Ferropriva e Absorção do Ferro.....	04
1.3. Diagnóstico Laboratorial e Conseqüências da Deficiência de Ferro	14
1.4. Tratamento e Estratégias de Controle.....	16
1.5. Justificativa da Presente Pesquisa.....	20
1.6. Objetivos	23
1.6.1. Objetivo Geral.....	23
1.6.2. Objetivos Específicos	23
2. Casuística e Método	24
2.1. Aspectos Éticos da Pesquisa	25
2.2. Delineamento, Local e População do Estudo.....	25
2.3. Procedimento	26
2.4. Análise Estatística	30

3.	Resultados	31
4.	Discussão.....	41
5.	Conclusões	58
6.	Referências Bibliográficas.....	60
7.	Apêndices	78
8.	Anexo.....	81

- ✓ Aos meus pais **Geraldo** e **Tereza** (*in memoriam*), mais um sonho realizado dedicado a vocês. Esta conquista foi o espelho dos seus ensinamentos, dedicação e amor. Vocês foram, são e serão sempre a presença de Deus na nossa família e no coração de cada filho. Os ensinamentos de respeito ao próximo ficaram sedimentados em nossas almas, o abraço carinhoso nos momentos felizes e o abraço carinhoso e as mãos estendidas nos momentos difíceis, sempre com muito amor. Vocês ensinaram que a conquista é fruto da paciência, dedicação, perseverança e amor a Deus. O objetivo conquistado é a presença de Deus em nossos corações e almas. O amor de Deus está com vocês e está conosco, no nosso amor ao próximo, em especial aos meus pacientes, as crianças. Vocês foram a presença viva de Deus na terra. A minha eterna gratidão.

- ✓ A minha esposa **Cristina**, o seu apoio e compreensão foram importantes para a realização deste trabalho. Os momentos cedidos propiciaram a tentativa de momentos felizes às crianças no futuro e a realização de mais um sonho. O nosso amor foi fundamental. Você está no meu coração e na minha alma. Deus a abençoe.

- ✓ A minha filha **Estela**, às minhas irmãs **Adelaide** e **Carmem**, às minhas sobrinhas **Beatriz** e **Juliana**, obrigado pelo carinho e apoio. Vocês estão no meu coração e na minha alma.

Agradecimentos

- ✓ À **Profa. Dra. Patrícia Maluf Cury**, a sua orientação foi sincera, objetiva, ética e humana. O respeito pelo orientando espelha a sua grandeza de conhecimento e de alma. O seu comportamento ético é um estímulo para a realização de novos trabalhos. A sua sabedoria não transpareceu devido ao cargo exercido e sim pela humildade, conhecimento, respeito, durante o desenvolvimento do estudo. A Medicina e a Pesquisa necessitam de pessoas como você, pois somente assim poderemos evoluir na ciência e na alma. Minha eterna gratidão.
- ✓ Às **mães** e às **crianças** participantes da pesquisa, muito obrigado, pela confiança. Espero que o presente trabalho contribua para a saúde de nossas queridas crianças. Deus proteja todas as crianças.
- ✓ À minha querida **Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto** pela oportunidade de realização do doutorado. Como aluno fui testemunha da sua importância na formação do médico, com ensinamentos para minimizar o sofrimento de nossos pacientes, na busca constante do saber, no respeito pela ética. Estou orgulhoso da sua grandeza. Minha eterna gratidão.

- ✓ Ao nosso Diretor Geral **Prof. Dr. Humberto Liedtke Júnior** pela oportunidade na realização deste sonho.

- ✓
- ✓ À **Diretoria da Pós-graduação** da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto pela oportunidade e aprendizado.

- ✓ Ao **Prof. Dr. Reinaldo Azoubel**, minha eterna gratidão. Este sonho foi realizado devido ao seu apoio e orientações. O seu aluno da pós-graduação aprendeu muito com seus ensinamentos. Estimado professor, o seu aluno incorporou conhecimentos que poderão ser utilizados na vida, no trabalho e na alma. O seu conhecimento e o seu coração são imensos, privilégio somente de pessoas com mente brilhante.

- ✓ À **Profa. Dra. Lina Azoubel**, muito obrigado pelo apoio e sugestões durante a realização deste trabalho.

- ✓ Ao **Prof. Eduardo Paulo Boskovitz**, o meu eterno muito obrigado pela oportunidade na realização do presente trabalho. As suas aulas foram notáveis na nossa graduação. Os seus ensinamentos estão atualizados há 36 anos e provavelmente estarão para sempre. A Medicina Preventiva é importante e fundamental, como dizia nosso mestre. O seu conhecimento, coração, respeito, crença nos seus alunos serão sempre lembrados e importantes.

- ✓ À **Dra. Anna Maria Musiello**, minha eterna gratidão. O seu apoio, conhecimento foram importantes no presente trabalho. As crianças agradecem o seu apoio no presente estudo. Deus a abençoe pela sua contribuição que foi fundamental.

- ✓ Ao **Prof. Dr. José Carlos Lopes**, as suas orientações e sugestões foram importantes para o presente trabalho. Muito obrigado.

- ✓ Ao **Prof. Dr. José Antônio Cordeiro**, muito obrigado. O seu conhecimento, explicações, dedicação foram muito importantes no presente trabalho.

- ✓ Aos **Professores do Curso de Pós-graduação**, muito obrigado pelos ensinamentos. Vocês foram competentes e maravilhosos.

- ✓ Aos **Funcionários da Pós-graduação**, muito obrigado pelo apoio e dedicação.

- ✓ À **Prefeitura Municipal de Bady Bassitt**, o seu apoio foi fundamental para a realização da pesquisa. Muito obrigado pelos exames laboratoriais, medicamento e funcionários cedidos.

- ✓ Aos **Funcionários da Prefeitura de Bady Bassitt**, vocês foram maravilhosos. Obrigado pela dedicação e carinho às crianças. A participação de vocês foi importante no presente trabalho.
- ✓
- ✓ Aos Laboratórios de Análises **Unilab** e de **Bady Bassitt** e **Funcionários**, a competência de vocês foi fundamental. Obrigado pelo carinho com as crianças.
- ✓ Às **Funcionárias da Biblioteca** da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, obrigado pela atenção e orientações.
- ✓ Obrigado, **Deus**, que é o mentor de tudo.

Epígrafe

Em nossas vidas haverá sempre um professor a nos guiar com a luz do saber.

Erasmus Shalkytton

Lista de Figuras

Figura 1.	Homeostase do ferro no organismo.....	07
Figura 2.	Absorção do ferro na mucosa intestinal.....	08
Figura 3.	Absorção do ferro não heme na membrana apical intestinal.....	10
Figura 4.	Metabolismo do ferro no organismo.....	13
Figura 5.	Prevalência da anemia antes e após a suplementação com ferro elementar.....	35

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Características das 99 crianças dos dois grupos de intervenção, no início do estudo.....	33
Tabela 2.	Número de crianças anêmicas e redução da prevalência de anemia, em cada um dos grupos do estudo.....	36
Tabela 3.	Concentração média de hemoglobina inicial e final, e variação após o término da suplementação, nos dois grupos de crianças.	37
Tabela 4.	Evolução na concentração de hemoglobina de crianças anêmicas e não-anêmicas, do grupo suplementado uma vez por semana e daquele suplementado a cada cinco meses.....	38
Tabela 5.	Variação na concentração de hemoglobina ao final da intervenção, nas crianças anêmicas e não anêmicas.....	40

Lista de Abreviaturas e Símbolos

μg	- micrograma
ANOVA	- Análise de Variância
Dcytb	- <i>Cytochrome b-like Ferrireductase</i>
dl	- decilitro
DMT1	- <i>Divalent metal transporter-1</i>
DP	- Desvio Padrão
EDTA	- Etileno-diaminotetracetato diácido dissódico
Fe^{2+}	- Ferro Ferroso
Fe^{3+}	- Ferro Férrico
FURP	- Fundação para o Remédio Popular
g/dl	- grama por decilitro
Hb	- Hemoglobina
Hbf	- Concentração de Hemoglobina média final
Hbi	- Concentração de Hemoglobina média inicial
HCP-1	- <i>Heme Carryng Transporter</i>
HFE	- Gene HFE da hemocromatose
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
Kg	- quilograma
mg	- miligrama

mg/kg	- miligrama por quilo
mg/kg/dia	- miligrama por quilo de peso por dia
mg/l	- miligrama por litro
OMS	- Organização Mundial de Saúde
P	- valor de P
ph	- Logarítimo decimal do inverso da atividade dos íons hidrogênio numa solução
Tfr1	- Receptor de transferrina1
Tfr2	- Receptor de transferrina2

Objetivo: Avaliar a eficácia de suplementação com ferro em intervalos correspondentes à vida média das hemácias, comparativamente ao procedimento de suplementação semanal, para redução da prevalência de anemia em crianças pré-escolares. **Método:** Noventa e nove crianças de creches municipais, com idade variando de 24 a 59 meses, foram divididas aleatoriamente em dois grupos. O estudo é comparativo randomizado. As crianças dos dois grupos receberam, nas próprias creches, 40 doses de 30 mg de sulfato ferroso durante o mesmo período de intervenção (10 meses). O Grupo 1 recebeu suplementação semanal. O Grupo 2 recebeu suplementação em dois ciclos de cinco meses, cada ciclo com um mês de suplementação diária (20 dias úteis) e quatro meses sem suplementação. **Resultados:** A prevalência da anemia após suplementação diminuiu significativamente de 20,20% para 5,05% ($p < 0,0005$); a redução não foi significativa entre grupos ($p = 0,35$). A concentração média da hemoglobina aumentou nos dois grupos (Grupo 1: 0,27 g/dL ($p < 0,016$) e Grupo 2: 0,47 g/dL ($p < 0,0005$) e não diferiram significativamente entre si ($p = 0,17$). **Conclusões:** As duas intervenções reduziram significativamente a prevalência de anemia, foram de baixo custo e alta adesão, mas os dados mostraram uma maior facilidade na administração e controle das doses com o procedimento em ciclos..

Palavras-chave: 1. Ferro; 2. Anemia; 3. Suplementação; 4. Pré-escolares; 5. Prevalência.

Objective: To evaluate the efficacy of iron supplements given at intervals corresponding to the mean life of red blood cells compared to weekly supplementation, in reducing the prevalence of preschool anemia. **Method:** Ninety-nine children from public day care centers with ages from 24 to 59 months old were randomly divided into two groups. This is a randomized comparative study. All the children received 40 doses of 30 mg of ferrous sulfate during a 10-month intervention period. Group 1 received once weekly supplementation and Group 2 received supplementation in two 5-month cycles, each cycle consisting of one month of supplementation (20 workdays) and four months without supplementation. **Results:** The prevalence of anemia after the supplementation regimens reduced from 20.20% to 5.05% ($p < 0.0005$); the reduction was not significantly different between the two groups ($p = 0.35$). The mean hemoglobin concentration increased in both groups (Group 1: 0.27 g/dL; $p < 0.016$ and Group 2: 0.47 g/dL; $p < 0.0005$) without significant differences between the groups ($p = 0.17$). **Conclusions:** The two regimens reduced the prevalence of anemia, were low-cost, and with high rate of compliance. The regimen in cycles was evaluated easier to apply than the weekly one.

Key-words: 1. Iron; 2. Anemia; 3. Supplementation; 4. Preschoolers; 5. Prevalence.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Anemia Ferropriva: Definição e Prevalência

A anemia nutricional, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é um estado em que a concentração de hemoglobina no sangue é baixa em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem.^(1,2) As anemias nutricionais compreendem as carências de nutrientes como o ferro, ácido fólico, vitamina B12 e cobre (com função eritropoética), vitaminas C e E (relacionadas a estados hemorrágicos) e vitamina A (relacionada à diferenciação celular das hemácias e à mobilização de ferro do sistema reticuloendotelial).^(2,3)

Outras causas possíveis de anemia são: hemólise na malária, parasitas intestinais, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, defeitos na síntese de hemoglobina, hemorragias, câncer, tuberculose e HIV.^(1,2)

A ocorrência da anemia por deficiência de ferro é denominada anemia ferropriva e é o tipo mais comum de distúrbio nutricional na infância, atingindo a população não só de países em desenvolvimento como também os países altamente industrializados.^(1,2) A anemia por deficiência de ferro atinge principalmente crianças pré-escolares e mulheres gestantes, os dois grupos mais vulneráveis à carência do mineral.^(1,2)

Estima-se que 1,62 bilhões de pessoas no mundo sejam anêmicas, o que corresponde a 24,8% da população mundial. Considerando a população afetada, 47,4% são crianças pré-escolares entre 0,5-4,99 anos, 41,8% são

gestantes, 30,2% são mulheres não gestantes, 12,7% são homens e 23,9% são idosos.⁽²⁾

Na América Latina, a anemia por deficiência de ferro tem-se apresentado como grave problema de saúde pública, chegando a atingir 39,5% das crianças pré-escolares, 31,1% das gestantes e 23,5% das mulheres em idade reprodutiva.⁽²⁾

Na África, os resultados são ainda mais preocupantes: a anemia por deficiência de ferro atinge 64,6% das crianças pré-escolares, 55,8% das gestantes e 44,4% das mulheres em idade reprodutiva.⁽²⁾

Em relação aos asiáticos, esta doença acomete 47,7% das crianças pré-escolares, 41,6 das gestantes e 33,0% das mulheres em idade reprodutiva.⁽²⁾

A Europa e a América do Norte são as regiões que apresentam os menores índices de anemia. No continente europeu, a prevalência de anêmicos é de 16,7% das crianças pré-escolares, 18,7% das gestantes e 15,2% das mulheres em idade reprodutiva.⁽²⁾ Na América do Norte, a prevalência de anemia é de 3,4% das crianças pré-escolares, 6,1% das gestantes e 7,6% das mulheres em idade reprodutiva.⁽²⁾

No Brasil, não há dados referentes a um índice de prevalência de anemia, mas estudos mostram altas prevalências da anemia ferropriva em populações pré-escolares de vários estados.

Monteiro *et al.*⁽⁴⁾ constataram uma tendência de aumento na prevalência no município de São Paulo, em estudos desenvolvidos nos anos de 1984 a 1985 e de 1995 a 1996. Na década de 90, foram observadas, também no município de São Paulo, prevalências de 49% e 68% em crianças de quatro a

59 meses e de seis a 23 meses, respectivamente.⁽⁵⁾ Estudo mais recente na mesma cidade mostrou que a prevalência de anemia em crianças de 6 a 75 meses de idade atendidas em creches públicas foi de 68,8%.⁽⁶⁾

Altas prevalências de anemia foram observadas em crianças pré-escolares em outros municípios do Estado de São Paulo. Na cidade de Ribeirão Preto a prevalência de anemia em crianças de 24 a 72 meses foi de 35,8%.⁽⁷⁾ Na cidade de Pontal, a prevalência de anemia em crianças com idade entre 12 e 72 meses, no ano de 2001, foi de 68,7%.⁽⁸⁾

Estudos com crianças pré-escolares têm sido realizados também em outras regiões brasileiras. Em duas cidades do Estado do Amazonas, Assis Brasil e Acrelândia, a prevalência de anemia em crianças até 60 meses de idade foi de 30,6%.⁽⁹⁾ Na cidade de Recife, Estado de Pernambuco, a prevalência foi de 55,6%, em crianças de 6 a 59 meses de idade matriculadas em creches do município.⁽¹⁰⁾ Estudo com crianças entre seis e 59 meses de idade, ainda na capital pernambucana, mostrou prevalência de 40,9%.⁽¹¹⁾ Em 2007, este índice se mantinha praticamente idêntico: 40,6%.⁽¹²⁾ No Estado do Rio Grande do Sul, na cidade de Pelotas, a prevalência de anemia em crianças pré-escolares foi de 30,2%.⁽¹³⁾

1.2. Etiologia da Anemia Ferropriva e Absorção do Ferro

Os principais fatores implicados na etiologia da anemia na primeira infância são as reservas de ferro ao nascer, a velocidade de crescimento, a ingestão alimentar e as perdas de ferro.^(14,15)

Os principais fatores de risco como causa de anemia ferropriva são: baixo consumo de ferro, pouca absorção de ferro em dietas ricas em fitatos, fenóis e períodos específicos da vida, como a fase de crescimento e a gravidez, quando as necessidades de ferro são maiores.⁽²⁾ As perdas fisiológicas orgânicas de ferro ocorrem pela bile, urina e descamação celular da pele e do intestino.

Em crianças, ocorrem também pela perda de sangue oculto nas fezes, pelo uso do leite de vaca fluido durante o primeiro ano de vida.⁽¹⁶⁾ Outra possibilidade de perda de ferro é a presença de parasitoses intestinais, embora vários estudos tenham mostrado que a maioria das doenças parasitárias possui importância secundária na etiologia da anemia ferropriva em crianças menores de cinco anos.^(17,18)

A prematuridade, o retardo de crescimento intra-uterino e a gravidez múltipla são fatores que levam à anemia ferropriva antes de quatro a seis meses de vida, devido aos baixos estoques de ferro ao nascimento.^(19,20)

A concentração média de ferro corporal ao nascimento é de 70 mg/kg de peso para crianças nascidas a termo.^(19,20) As necessidades médias de ferro absorvido são de 0,72 mg/dia e 0,46 mg/dia para crianças nas faixas etárias de cinco meses a um ano, e de um a três anos de vida, respectivamente.⁽²¹⁾

Entre a oitava e a décima semana de vida ocorre a retomada da eritropoiese e o ferro armazenado será reutilizado,^(14,20) garantindo a necessidade do metal até 4 a 6 meses para o recém-nascido a termo.

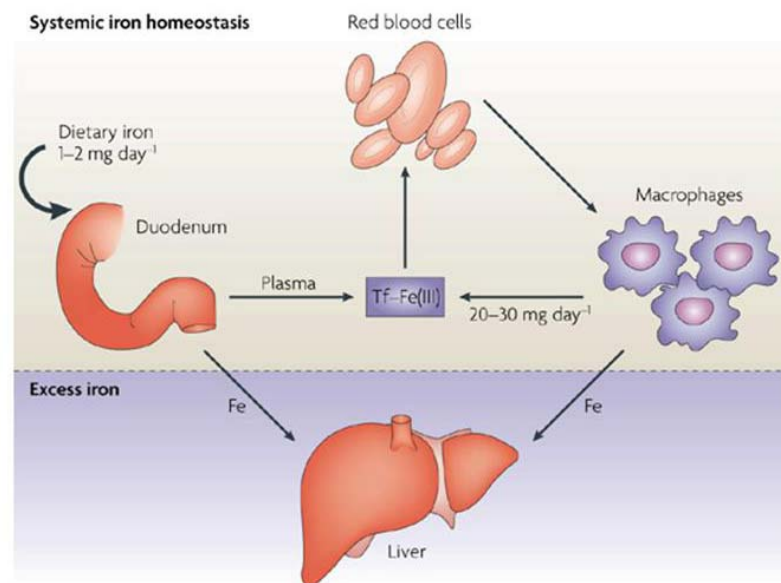
O aleitamento materno exclusivo age como fator de proteção durante os primeiros seis meses de vida e, apesar do baixo conteúdo de ferro (0,26 a

0,73mg/l), o referido mineral presente no leite materno possui alta biodisponibilidade e alta absorção (cerca de 50%).⁽²²⁾

Segundo Monteiro *et al.*,⁽⁴⁾ a inadequação de consumo alimentar, principalmente da oferta de ferro, e a baixa disponibilidade de alimentos estão entre os principais fatores determinantes da anemia, considerados, respectivamente, como proximal e intermediário. No entanto, em função da maior necessidade fisiológica de ferro nos dois primeiros anos de vida, uma criança dificilmente consegue obter, pela alimentação, a quantidade de ferro recomendada, mesmo com a introdução de boas fontes alimentares de ferro biodisponível.⁽²³⁾

Assim, vários fatores podem interferir no aproveitamento de ferro da dieta, como as reservas de ferro no organismo, a quantidade ingerida, a biodisponibilidade do metal e a combinação de alimentos nas refeições.⁽²⁴⁾ Entre os fatores intermediários ainda podem ser citados o saneamento do meio e cuidados alimentares e de saúde. Os fatores sócio-econômicos são considerados como determinantes distais para ocorrência da anemia.

A figura 1 mostra a homeostase do ferro no organismo.⁽²⁵⁾



Fonte: De Domenico *et al.*⁽²⁵⁾

Figura 1. Homeostase do ferro no organismo.

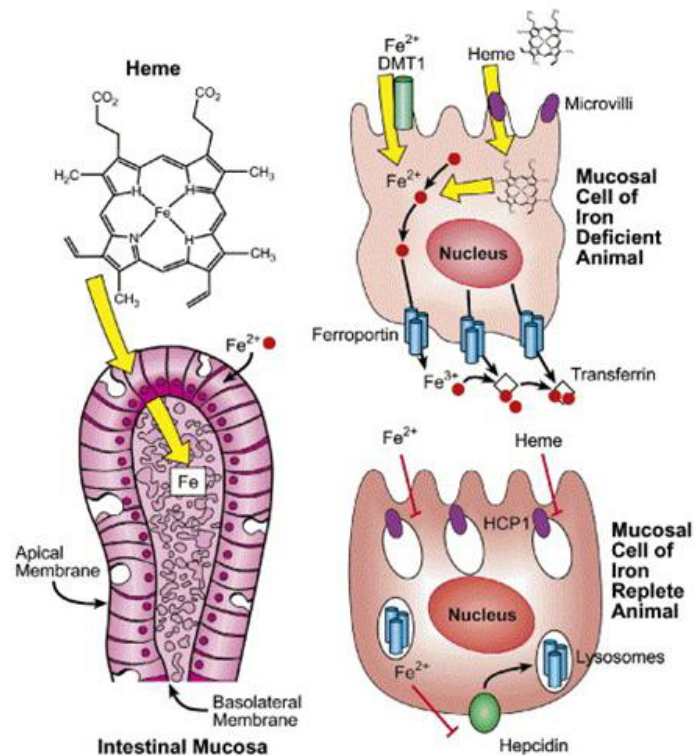
O ferro da dieta existe como ferro heme e como ferro não-heme. No homem adulto, aproximadamente 95% do ferro necessário para a produção de hemácias são reciclados da degradação de hemácias senescentes e somente 5% provêm da dieta. No entanto, estima-se que crianças com um ano de idade, por sua velocidade de crescimento, utilizam menos de 70% do ferro das hemácias senescentes e necessitam cerca de 30% do ferro da dieta.⁽²⁶⁾

A maior parte do ferro dos alimentos, aproximadamente 90%, apresenta-se na forma não-heme, ou seja, ferro inorgânico (férrico e ferroso). Essa forma que é derivada de produtos vegetais, ovos, leite e de 60% do ferro encontrado nas carnes, apresenta biodisponibilidade variável, com absorção de 1 a 6%.⁽²⁷⁾ O seu aproveitamento sofre a influência de fatores químicos ou alimentares que agem como estimulador mantendo o mineral sob a forma reduzida ferrosa

(Fe^{++}), portanto solúvel ou como inibidor por se ligarem ao ferro, tornando-o insolúvel, e impedindo sua absorção.⁽²⁸⁾

Entre os fatores estimuladores da absorção de ferro da dieta constam os ácidos orgânicos, principalmente o ácido ascórbico, presente nas frutas cítricas.⁽²⁹⁾ Entre os fatores da dieta inibidores da absorção de ferro estão: o ácido fítico, encontrado em fibras, cereais integrais e feijões,⁽³⁰⁾ o ácido oxálico, encontrado no espinafre, beterraba,⁽³¹⁾ o tanino, encontrado nos chás, cafés, chocolate,⁽³²⁾ o cálcio, presente no leite e derivados⁽³³⁾ e outros minerais próximos ao ferro na tabela periódica, os quais competem com ele na absorção intestinal.⁽³⁴⁾

A figura 2 mostra a absorção do ferro heme e não heme pela mucosa intestinal.⁽³⁵⁾



Fonte: Rouault⁽³⁵⁾

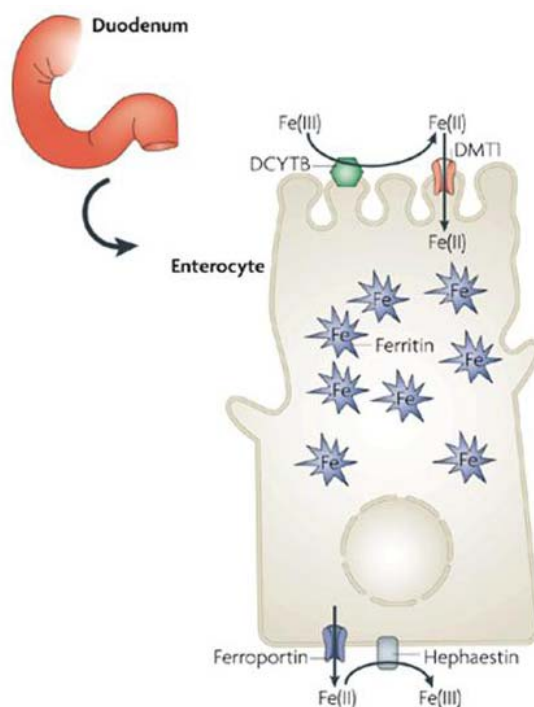
Figura 2. Absorção do ferro na mucosa intestinal.

Os 10% restantes do ferro da dieta provêm principalmente da hemoglobina e mioglobina e encontram-se na forma de ferro heme, ou seja, o ferro proveniente da proteína animal. O ferro heme é de fácil absorção, a qual é pouco influenciada pelas reservas orgânicas de ferro no organismo ou por outros componentes da dieta.⁽³⁶⁾ O ferro heme, que corresponde aproximadamente a 40% do ferro total das carnes, é absorvido na faixa de 10 a 30%, diretamente pela mucosa intestinal.⁽²⁸⁾

O grupo heme é liberado da hemoglobina durante a digestão intraluminal, penetra no citoplasma do enterócito, com a ação da HCP-1 (heme carrying transporter) que é regulada pela ação da hepcidina.⁽³⁷⁾ Esse ferro inorgânico será armazenado no meio intracelular como ferritina ou transportado para a circulação para se ligar à transferrina.⁽³⁷⁾

O remanescente 60% do ferro das carnes e todo o ferro dos produtos vegetais, considerado não-heme, encontram-se no lúmen intestinal nas formas reduzidas, ferrosa (Fe^{+2}) e férrica (Fe^{+3}).⁽³⁸⁾

A maioria do ferro ferroso permanece solúvel até valores de pH 7, por isso, sua absorção é mais eficiente que aquela da forma férrica que, em pH acima de 3, se torna insolúvel e, para ser absorvida eficientemente necessita ser reduzida para a forma ferrosa pela enzima ferroredutase ou quelada por aminoácidos, açúcares, ácido ascórbico.⁽³²⁾ A Figura 3 mostra a absorção do ferro não heme na membrana apical intestinal.⁽²⁵⁾



Fonte: De Domenico *et al.*⁽²⁵⁾

Figura 3. Absorção do ferro não heme na membrana apical intestinal.

O transporte do ferro ferroso para dentro da célula intestinal é mediado por um transportador de cátion divalente, denominado DMT1 (*Divalent metal transporter-1*), com a participação da Dcytb (cytochrome b-like ferrioreductase), que transforma o Fe^{3+} não heme em Fe^{2+} .⁽³⁹⁾ No meio intracelular, o ferro inorgânico (Fe^{2+}) é armazenado como ferritina ou transportado através da membrana basolateral dos enterócitos para a circulação corporal pela ferroportina, com colaboração da hephaestina,⁽⁴⁰⁾ sendo o Fe^{2+} transformado em Fe^{3+} pela ação da ferroxidase associada à membrana, para posterior ligação à transferrina plasmática. Com relação às células senescentes fagocitadas pelos macrófagos, o ferro ferroso (Fe^{2+}) do interior dos macrófagos é lançado na circulação sanguínea com auxílio da ferroportina, sendo então o Fe^{2+}

transformado em Fe^{3+} pela ação da ceruloplasmina ligada à GPI, para posterior ligação à transferrina.⁽⁴¹⁾

A transferrina é um polipeptídeo simples com dois sítios de ligação para ferro férrico (Fe^{3+}), por isso, pode apresentar-se como uma molécula diférrica, monoférrica ou como transferrina sem ferro.⁽⁴²⁾ Essa proteína possui dois tipos de receptores, o receptor 1 (TfR1), que parece desempenhar um papel geral na absorção do ferro celular, com expressão regulada pelo ferro plasmático, o receptor 2 (TfR2), com um papel específico na absorção, não regulada pelo ferro e com o armazenamento de ferro no fígado.⁽⁴³⁾

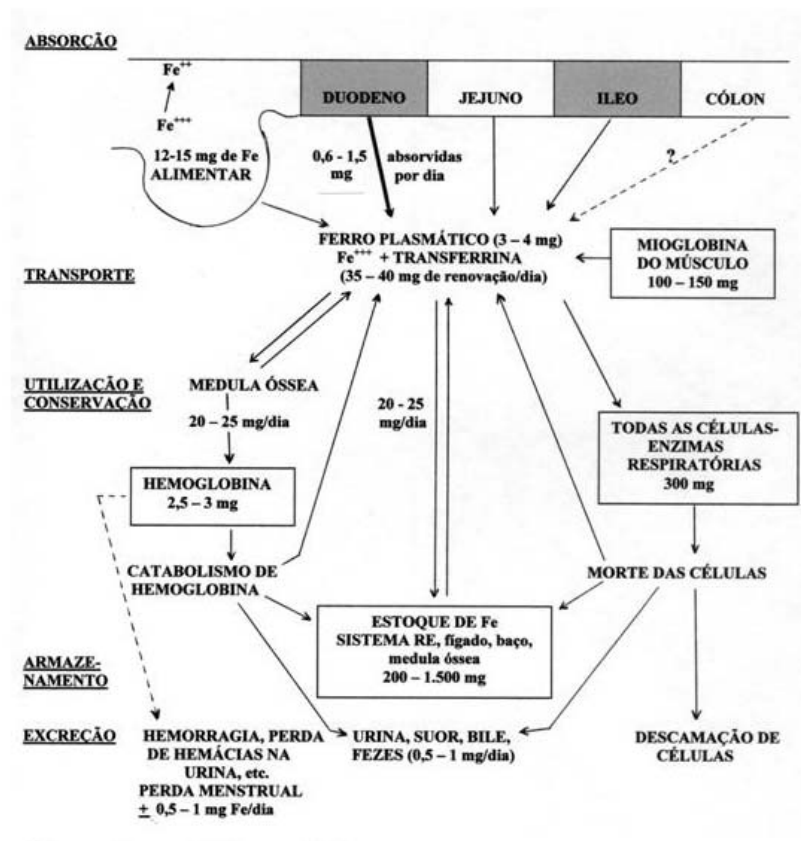
As hemácias são formadas na medula óssea. O processo de formação das hemácias é denominado eritropoese. Esse processo inicia-se com a redução do oxigênio tecidual abaixo dos níveis normais que estimula a liberação pelos rins da enzima fator eritropoiético renal no sangue. Essa enzima converte a proteína eritropoietinogênio em eritropoietina. A eritropoietina estimula a medula óssea a produzir mais eritrócitos de acordo com as necessidades orgânicas.⁽³¹⁾ As células indiferenciadas pluripotentes emigram do saco vitelínico para o fígado e, após, para a medula óssea. As células pluripotentes indiferenciadas hematopoéticas na medula óssea darão origem às células sanguíneas. A medula óssea inicialmente produz células imaturas, contendo núcleo, chamadas proeritroblastos que se diferenciam em eritroblasto. Os eritroblastos durante o seu amadurecimento na medula óssea sintetizam o grupo heme (na mitocôndria), que contém ferro e as cadeias de globina, no ribossoma citoplasmático. A ligação, de quatro grupos heme com quatro cadeias de globina forma a molécula de hemoglobina. As células com

núcleo e contendo hemoglobina são os reticulócitos. Os reticulócitos são liberados no sangue e, aproximadamente após 24 a 36 horas, perdem o núcleo e tornam-se eritrócitos maduros, capazes de transportar oxigênio e retirar dióxido de carbono dos tecidos. Os eritrócitos não possuem núcleo e sobrevivem aproximadamente 120 dias,⁽⁴⁴⁾ período aproximado de atividade das suas enzimas. Outros fatores importantes na eritropoese, além do ferro, são: a vitamina B12, os folatos, os carboidratos, os lípidos e minerais.^(1,44) Outras vitaminas atuam como co-enzimas, como a riboflavina, piridoxina, ácido pantotênico, niacina, tiamina, vitamina E, ácido ascórbico. Os metais importantes são o cobre e o zinco. As hemácias senescentes são fagocitadas por macrófagos, presentes no fígado, baço e medula óssea. Aproximadamente 90% das hemácias envelhecidas são fagocitadas pelos macrófagos e 10% sofrem hemólise na corrente sanguínea.⁽⁴⁵⁾ O ferro liberado da hemoglobina degradada é quase todo reutilizado. O grupo heme é degradado em bilirrubina e perde-se quase na sua totalidade com a bile, na forma de bilirrubina conjugada.⁽⁴⁶⁾

Mais de dois terços do ferro corporal estão contidos na hemoglobina, nos precursores dos eritrócitos e nas hemácias. O restante do ferro corporal é encontrado nos hepatócitos e macrófagos do sistema reticuloendotelial, como reserva. O ferro é depositado ligado a duas proteínas: a maior parte à ferritina e em menor quantidade à hemossiderina. O fígado tem o primeiro acesso aos nutrientes da dieta e pode rapidamente captar uma quantidade de ferro circulante, se exceder a capacidade de ligação desse mineral com a transferrina plasmática. Os macrófagos do sistema reticuloendotelial ingerem

as hemácias senescentes e liberam moléculas heme da hemoglobina para dentro da circulação. O ferro levado para a mitocôndria é incorporado dentro da protoporfirina IX pela ferroquelatase para formar moléculas heme, completando assim o ciclo da biossíntese da molécula heme.^(41,47) Esse processo é indispensável, pois são usados 20-25 mg de ferro diariamente, ligados à transferrina, sendo que cerca de 80% desse ferro é transportado para a medula para síntese de hemoglobina e de células eritróides.⁽³⁹⁾

A Figura 4 sintetiza todo o processo metabólico do ferro no organismo, desde sua absorção até sua excreção.⁽⁴⁸⁾



Fonte: Mahan & Escott-Stump.⁽⁴⁸⁾

Figura 4. Metabolismo do ferro no organismo.

A anemia decorrente dos processos inflamatórios é desencadeada pela citocina IL-6 que induz no fígado a produção do hormônio hepcidin, o qual provoca a diminuição do ferro sérico.⁽⁴⁹⁾ Estudos recentes demonstram que a ligação de receptores de transferrina 1 com a proteína hemocromatose, na cripta dos enterócitos no duodeno, é requerida para a regulação da absorção do ferro da dieta no intestino, uma vez que ela parece inibir o receptor na superfície celular.⁽⁵⁰⁾

1.3. Diagnóstico Laboratorial e Conseqüências da Deficiência de Ferro

O diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro baseia-se nos diferentes estágios da deficiência desse mineral no organismo.

No primeiro estágio, ocorre depleção das reservas de ferro, com conseqüente diminuição da concentração de ferritina sérica. Assim, neste estágio, o exame laboratorial mais importante para o diagnóstico da deficiência de ferro é a dosagem da concentração de ferritina sérica.⁽⁵¹⁾

Alterações ocorrem em um segundo estágio, no transporte do ferro levando à redução do ferro sérico, redução da saturação do ferro na transferrina, aumento da capacidade total de ligação da transferrina, aumento da protoporfirina eritrocitária e aumento de receptores da transferrina sérica.⁽¹⁾

Portanto, o diagnóstico da deficiência de ferro neste estágio é realizado pela dosagem do ferro sérico, determinação da saturação da transferrina,

determinação da capacidade total de ligação da transferrina, dosagem de protoporfirina eritrocitária e dosagem de receptores da transferrina sérica.^(1,45,52)

No terceiro estágio, a deficiência de ferro leva à anemia ferropriva com diminuição da concentração de hemoglobina e do hematócrito. Este estágio é caracterizado por alterações na citomorfologia das hemácias, tornando-as microcíticas e hipocrômicas.⁽⁵³⁾ As avaliações bioquímicas para o diagnóstico incluem a concentração de hemoglobina sérica e hematócrito.⁽⁵²⁾ A avaliação da concentração de hemoglobina é o teste mais útil na triagem da anemia por deficiência de ferro, pois reflete diretamente a quantidade do mais abundante composto essencial de ferro no organismo.⁽⁵⁴⁾ A OMS estabeleceu o valor crítico de 11,0 g/dl como referência para o diagnóstico de anemia para crianças de seis a 59 meses de idade.⁽¹⁾

A redução da concentração de hemoglobina sanguínea compromete o transporte de oxigênio para os tecidos, com redução das funções cognitivas, alteração da termorregulação e da imunidade da criança.^(1,55) Estudos mostram que crianças com deficiência de ferro apresentam pior desempenho em teste psicomotor, comparadas com aquelas não anêmicas.^(55,56) Durante a gravidez, a ocorrência de anemia ferropriva aumenta os riscos perinatal, para as mães, para os neonatos e também aumenta a mortalidade infantil de uma maneira geral.⁽¹⁾ Outra consequência da deficiência de ferro é o aumento na absorção de metais tóxicos ao organismo das crianças, como o chumbo e cádmio.⁽¹⁾

A maior prevalência da deficiência de ferro entre lactentes coincide com a parte final do rápido crescimento cerebral (seis a 24 meses), quando as habilidades motoras e cognitivas tomam forma.⁽⁵⁵⁾ Estudos prospectivos de

longo prazo também identificaram deficiências cognitivas, persistentes aos 10 anos de idade, em crianças que haviam sido anêmicas durante a primeira infância.⁽⁵⁷⁾

Na África do Sul, foi observado que crianças entre seis e oito anos de idade, com baixas reservas de ferro apresentavam retardo de crescimento quando comparadas àquelas que possuíam reservas de ferro normal.⁽⁵⁸⁾ Um aumento da velocidade de crescimento em crianças pré-escolares com deficiência de ferro foi observado após suplementação com este mineral.⁽⁵⁹⁾ Também foi verificado que crianças de 12 a 18 meses de idade, com anemia ferropriva, após quatro meses de tratamento com ferro apresentaram um índice de desenvolvimento psicomotor equivalente àquele de crianças sem anemia.⁽⁵⁶⁾

A deficiência de ferro pode também afetar negativamente a imunidade celular, até mesmo antes de instalar-se a anemia, e levar a um aumento da morbidade de diarreias, de doenças respiratórias e de outras infecções. Esses efeitos podem ser reduzidos com a suplementação ou fortificação com ferro.^(1,16)

1.4. Tratamento e Estratégias de Controle

Para lactentes de seis a 24 meses de idade, a suplementação com ferro é a principal forma de tratamento da anemia ferropriva, quando a prevalência de anemia é de pelo menos 20%.⁽⁶⁰⁾

A dose terapêutica recomendada para lactentes nessa faixa etária, é de 3mg/Kg/dia de ferro elementar e a correção é realizada em aproximadamente

seis semanas de suplementação, embora a reposição das reservas de ferro no organismo ocorra somente em quatro a seis meses, devido à diminuição da absorção de ferro após correção da anemia.⁽⁶¹⁾

A dose para prevenção da anemia por deficiência de ferro é de 1 mg/kg de peso/dia, a partir do sexto mês de idade.⁽⁶¹⁾ Quando a prevalência de anemia até um ano de idade está acima de 40%, a dose profilática de ferro é de 2mg/kg/dia até os 23 meses de idade.⁽²⁾

Para crianças de 24 a 59 meses de idade, se a prevalência de anemia é superior a 40%, a dose profilática é de 2mg/kg/dia, até um máximo de 30 mg de ferro elementar por dia durante três meses.⁽²⁾

Para crianças que nasceram com baixo peso (menor que 2,5 kg), devido à grande velocidade relativa de seu crescimento pós-natal, a dose terapêutica recomendada é de 2 mg/kg/dia de ferro elementar, do segundo ao vigésimo terceiro mês de idade.^(1,2)

Recém-nascidos com peso inferior a 2 kg necessitam de uma suplementação preventiva de ferro ainda maior. Para aqueles com peso ao nascimento entre 1 kg e 1,5 kg, recomenda-se 3 mg/kg/dia de ferro elementar, e a criança com peso inferior a 1 kg, deve receber 4 mg /kg/dia de ferro elementar.⁽⁶²⁾

É importante ressaltar que alguns programas estão sendo desenvolvidos no Brasil com o objetivo de controlar a anemia. No ano de 1999, o governo federal iniciou um programa de prevenção e tratamento da anemia ferropriva no Nordeste Brasileiro, onde sua prevalência havia atingido o índice de 77,5% em crianças de seis a 23 meses de idade. Este projeto utiliza o Programa

Saúde da Família ou Agentes Comunitários de Saúde abrangendo 512 municípios, com distribuição de sulfato ferroso e educação alimentar, para 300 mil crianças com idade de seis a 23 meses. Além da distribuição de frascos de sulfato ferroso, são fornecidas orientações sobre alimentação, com o uso de cartilhas e folders explicativos distribuídos pelos Agentes de Saúde.⁽⁶³⁾

O programa nacional Saúde de Ferro, desenvolvido pelo Ministério da Saúde, propõe a suplementação de doses semanais de 25mg de ferro elementar para todas as crianças brasileiras de seis a 18 meses de idade.⁽⁶⁴⁾

Além da suplementação com ferro, outras ações implicam intervenções a médio e longo prazo, desenvolvidas ou incentivadas pelos órgãos de saúde, como a fortificação de alimentos baratos e de fácil aquisição.^(1,65)

O governo federal determinou a fortificação da farinha de trigo e milho com ferro e ácido fólico (nas doses, respectivamente, de 4,2 mg e de 150 µg para cada 100 g de farinha), em 2002.⁽⁶⁶⁾

Outra forma de fortificação foi testada, em 2002, em creches assistenciais nas cidades paulistas de Poá e Mogi das Cruzes envolvendo crianças pré-escolares. A elas foi oferecido arroz fortificado com ferro aminoácido quelato (na proporção de 100 gramas de arroz para 6 miligramas de ferro), em substituição ao arroz tradicional. O tempo de intervenção foi de três meses e a prevalência de anemia passou de 40,6% para 25%.⁽⁶⁷⁾

Na cidade de Barueri-SP, foi utilizada a fortificação de pão francês com ferro aminoácido quelato, na alimentação de crianças pré-escolares. O período de intervenção foi de dois meses e o procedimento teve resultado altamente positivo, ocorrendo uma redução da prevalência de 37% para 13%.⁽⁶⁸⁾ Várias

outras pesquisas confirmaram a eficácia da fortificação de alimentos para a redução da prevalência de anemia ferropriva.^(69,70)

A orientação alimentar é também uma estratégia que costuma ser desenvolvida simultaneamente a qualquer outra, com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade do ferro.^(2,65) Nas crianças menores de 24 meses foi observado que predomina a ingestão de ferro de origem vegetal, o qual possui menor biodisponibilidade.⁽²⁷⁾ Para melhorar sua absorção é recomendada principalmente a ingestão de carnes e vitamina C.⁽¹⁾

Por outro lado, ocorrem casos em que o excesso de ferro no corpo pode resultar em intoxicação férrica sistêmica crônica, com acúmulo do mineral em vários órgãos. Isso não ocorre com facilidade, pois o total de ferro armazenado pode aumentar 20 vezes sua quantidade média normal até que se notem sinais de lesão nos tecidos.⁽⁴⁶⁾ A dose letal de ferro para crianças de dois anos de idade é de três gramas.⁽⁷¹⁾

A sobrecarga crônica de ferro é consequência, sobretudo, de uma desordem hereditária conhecida como hemocromatose, que se caracteriza pelo seu acúmulo nos hepatócitos e em células do coração, pâncreas e juntas.⁽⁷²⁾

Estudos sobre a prevalência de hemocromatose indicam que essa condição homozigótica, cujo gene mutante (*HFE*) foi identificado próximo ao locus para os antígenos leucocitários humano, ocorre em um de cada 125 indivíduos, ou 0,8% da população branca com ascendência européia.^(46,72) Na Suécia, onde a fortificação dos cereais com ferro é cerca de três vezes maior se comparada aos Estados Unidos, as manifestações clínicas dessa doença são constatadas somente em 0,3% da população.⁽⁴⁶⁾

1.5. Justificativa da Presente Pesquisa

As maiores prevalências de anemia ferropriva ocorrem na faixa etária de seis a 24 meses de idade, coincidindo com o rápido crescimento físico, quando as habilidades motoras e cognitivas estão em pleno desenvolvimento,⁽⁵⁵⁾ nas mulheres em idade fértil, principalmente as gestantes, e nas crianças pré-escolares, sendo esses os principais grupos vulneráveis.^(1,2)

Uma das prioridades dos programas de nutrição em saúde pública é o tratamento da deficiência de ferro, devido à alta prevalência da anemia ferropriva e às conseqüências no desenvolvimento psicomotor da população infantil.^(1,2,65,73-75)

O tratamento da carência de ferro em crianças é bastante simples. O sulfato ferroso, que é barato, é utilizado para administração oral, com bom aproveitamento pelo organismo.⁽⁷⁶⁾ No entanto, algumas pesquisas relatam inúmeras dificuldades relacionadas a medidas de intervenção em larga escala, como o tempo de tratamento, a baixa adesão e a ingestão insuficiente do mineral.⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾ Efeitos colaterais como náuseas, cólicas abdominais, obstipação e/ou diarreia, ocorrem em 15 a 20% dos pacientes submetidos ao tratamento diário.⁽⁸⁰⁾ Em conseqüência, observa-se uma baixa adesão dos usuários a programas com suplementação diária de ferro. A distribuição irregular de suplemento mineral também tem dificultado o tratamento da anemia ferropriva por esses programas.⁽⁷⁶⁾

Novas estratégias de suplementação precisam ser investigadas para melhorar a eficácia do tratamento, uma vez que os efeitos colaterais

provocados pela maioria dos sais de ferro levam as mães a interromper a administração do medicamento.⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾ Essa falta de adesão é compreensível quando se considera que tais efeitos colaterais devem ser suportados pela criança diariamente e por um longo período de tempo.⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾ Além disso, a dificuldade no tratamento da deficiência de ferro está no fato de esta carência não apresentar sinais e/ou sintomas específicos, sendo seu diagnóstico realizado somente quando a anemia, reflexo de uma depleção grave, já está presente.⁽⁸¹⁾

Vários estudos têm mostrado resultados satisfatórios na redução da prevalência da anemia ferropriva com doses de sulfato ferroso administradas uma vez por semana, com redução significativa dos efeitos colaterais.^(5,82-84)

Por outro lado, consideramos que seria útil propor outro procedimento para um programa público de intervenção, que permitisse: a) reduzir a prevalência de anemia com a ingestão diária do sulfato ferroso por curtos períodos de tempo, evitando os efeitos colaterais causados pela ingestão do mineral; b) utilizar creches como estratégia para que a intervenção possa atender a um grande número de sujeitos e para facilitar a adesão ao tratamento; c) favorecer a adesão das mães ao tratamento das crianças por meio de explicações sobre a importância da pesquisa e seus benefícios para o desenvolvimento de seus filhos e d) ser de fácil execução e de baixo custo, utilizando os próprios funcionários das creches para administração e controle das doses do suplemento.

Para isso, este estudo propôs a utilização de dois procedimentos para avaliar a redução da prevalência de anemia, aplicando-os a dois grupos

pertencentes a creches do município de Bady Bassitt – SP. Em um grupo foi administrado o sulfato ferroso uma vez por semana, durante dez meses; no outro grupo, o medicamento foi oferecido diariamente por um mês (20 dias úteis) a cada cinco meses, durante também dez meses.

1.6. Objetivos

1.6.1. Objetivo Geral

Avaliar a eficácia de um procedimento de suplementação com ferro baseado na vida média das hemácias, para redução da prevalência de anemia em crianças pré-escolares freqüentadoras de creches públicas.

1.6.2. Objetivos Específicos

- ✓ Comparar a eficácia de um procedimento de suplementação com ferro, baseado na vida média das hemácias, em crianças pré-escolares, em relação ao procedimento de suplementação intermitente, baseado na renovação da mucosa intestinal.
- ✓ Verificar a adesão ao tratamento e a ocorrência de efeitos colaterais nas crianças participantes do estudo, ao final da suplementação com ferro, nos dois procedimentos.
- ✓ Comparar os dois procedimentos em ciclos versus semanal em relação à praticidade na execução deles em creches públicas.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1. Aspectos Éticos da Pesquisa

O desenvolvimento desse estudo seguiu os requisitos éticos e normas que regulamentam pesquisas envolvendo seres humanos – Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, 1996. Constam como Apêndices 1 neste trabalho, respectivamente, o modelo do Termos de Consentimento Livre e Esclarecido que foram assinados pelos pais cujas crianças participaram do estudo e o modelo da entrevista realizada durante a coleta de dados. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, com protocolo nº 0708/2006 no dia 13 de fevereiro de 2006, conforme Anexo 1.

2.2. Delineamento, Local e População do Estudo

O estudo foi comparativo randomizado, com dois grupos de intervenção.

Os sujeitos da pesquisa foram crianças com idade variando de 24 a 59 meses, matriculadas em quatro creches da Prefeitura Municipal de Bady Bassitt – SP. As crianças freqüentavam as creches diariamente, em horário integral (das 7:00 às 17:00 h) e, em todas as creches, recebiam a mesma alimentação, preparada na cozinha central da Prefeitura. O estudo foi desenvolvido no período de março de 2006 a fevereiro de 2007.

O estudo experimental foi realizado em amostra de crianças que, no primeiro exame laboratorial, apresentaram anemia (hemoglobina com valor

inferior a 11 g/dl)⁽²⁾ e também em crianças não anêmicas para prevenir a doença.⁽⁷⁶⁾ Foram estabelecidos alguns critérios de exclusão para as crianças da amostra: seriam excluídas aquelas que apresentassem processo infeccioso ou que o tivessem apresentado até duas semanas antes da intervenção,⁽⁸⁵⁾ aquelas cujo teste do pezinho fosse positivo para hemoglobinopatia,⁽⁸⁶⁾ aquelas que já estivessem tomando algum medicamento contendo ferro e aquelas com valores da concentração de hemoglobina inferiores a 7 g/dl.⁽⁸⁷⁾ Foi determinado que essas últimas seriam encaminhadas para tratamento e acompanhamento clínico pelo médico do centro de saúde.

2.3. Procedimento

O estudo contou com a participação do pesquisador, uma enfermeira, a técnica responsável que realizou os exames laboratoriais e quatro funcionárias das creches (uma de cada creche).

Foi realizada uma reunião com esses participantes, com vista a esclarecer os objetivos do estudo, ressaltando as conseqüências da anemia e do projeto de intervenção no controle dessa deficiência. A técnica do laboratório participante do procedimento recebeu prévia orientação para a coleta de sangue necessário para a realização de exames laboratoriais.

Antes de ser iniciado o procedimento, todas as mães ou responsáveis pelas crianças receberam esclarecimentos a respeito da suplementação que ocorreria nas creches e para todas foi enfatizada a importância da administração do remédio, tanto para tratamento como para prevenção da

anemia. Após esses esclarecimentos, foram incluídas na pesquisa as crianças cujas mães ou responsáveis concordaram em participar do estudo.

Para obtenção de informações a respeito das crianças foi aplicado um questionário preenchido pelas funcionárias das creches, com dados fornecidos pelas mães ou responsáveis, durante a entrevista inicial (Apêndice 2). Os dados coletados com as mães foram: data de nascimento da criança, sexo da criança, tempo de aleitamento materno, peso ao nascer, grau de escolaridade da mãe ou responsável e renda familiar. As próprias creches forneceram informações sobre o tempo de frequência na creche.

Para obtenção de informações a respeito da adesão à intervenção e dos efeitos colaterais produzidos pela suplementação, as funcionárias receberam cadernos para anotações das doses administradas a cada criança e dos efeitos colaterais, caso ocorressem.

Antes de ser iniciada a suplementação, todas as crianças que participaram da pesquisa foram submetidas a avaliação antropométrica, realizada pelas funcionárias das creches. As crianças foram pesadas sem roupa, em balança eletrônica com capacidade máxima de 150 kg e subdivisão de 50 g. A estatura foi mensurada com a utilização de fita métrica com 1,5m, não extensível e subdividida em milímetros, fixada em parede na posição vertical e com esquadro de madeira para leitura dos valores.

Para classificar as crianças de acordo com o estado de anemia, utilizou-se o critério proposto pela OMS,^(1,2) que define anemia quando os valores de hemoglobina são inferiores a 11,0g/dL para crianças menores de 5 anos de idade e vivendo a menos de 1.000 metros de altitude.

Para os exames laboratoriais de dosagem da concentração de hemoglobina antes e após o procedimento, foi utilizado um equipamento Coulter T 890[®] (Coulter Electronics, Inc. Hialeah, Florida U.S.A.), no qual a dosagem de hemoglobina é feita pelo método de cianometahemoglobina.^(2,88)

Para todas as crianças que participaram da pesquisa foram coletados 2mL de sangue venoso para a realização de exame laboratorial (dosagem da concentração de hemoglobina sérica). O sangue foi colhido nas creches, com seringa descartável, pela responsável técnica do laboratório, armazenado em um tubo com EDTA (etileno-diaminotetracetato diácido dissódico), identificado e enviado ao laboratório para análise. Os exames hematológicos foram realizados até um tempo máximo de quatro horas após a colheita.⁽⁸⁸⁾ Após serem obtidos os resultados do primeiro exame de sangue, cada mãe foi informada se a criança estava ou não anêmica.

Para homogeneização dos grupos, as crianças foram dispostas aleatoriamente (por sorteio), em igual número, entre os dois grupos da pesquisa. Para todas as crianças, a suplementação de ferro foi realizada utilizando-se uma solução de sulfato ferroso (Furp[®]). Essa intervenção teve a duração de dez meses. Durante esse período, todas as crianças receberam a suplementação de ferro na própria creche. As doses foram administradas pelas funcionárias, via oral, com uma pipeta plástica descartável, sem necessidade de diluição.

Um grupo recebeu uma dose única de 30 mg de ferro elementar por semana, durante os dez meses do estudo (Grupo 1). O outro grupo recebeu a suplementação em dois ciclos de cinco meses; cada ciclo compreendendo um

mês (20 dias úteis de frequência às creches) de suplementação diária com 30 mg de ferro elementar e quatro meses sem suplementação (Grupo 2). Dessa forma, este grupo foi submetido também a 10 meses de suplementação. Ao final da intervenção, as crianças de ambos os grupos do estudo receberam 40 doses de 30 mg de ferro elementar, num total de 1.200 mg.

Em casos de falta de uma criança no dia determinado para a suplementação, as funcionárias responsáveis pela oferta do medicamento foram orientadas a oferecê-lo no dia seguinte se a criança pertencesse ao grupo suplementado uma vez por semana, e a completar as vinte doses consecutivas se a criança fizesse parte do grupo suplementado a cada cinco meses. Assim ficou assegurado que todas as crianças dos dois grupos recebessem todas as 40 doses programadas.

Ao término do período de dez meses, uma semana após a última suplementação, todas as crianças foram submetidas novamente ao mesmo exame laboratorial realizado no início do procedimento, ou seja, dosagem da concentração de hemoglobina. Assim, a prevalência da anemia foi avaliada no início e no final da suplementação.

Ao término do procedimento, as quatro funcionárias que administraram o medicamento responderam às perguntas: “Na sua opinião, qual dos dois tratamentos foi mais fácil de ser aplicado? Por quê?”

2.4. Análise Estatística

Para comparar médias de três ou mais classes foi utilizada a ANOVA – análise de variância; para comparar médias de dois grupos, foi utilizado o teste t para duas amostras; para a comparação de probabilidades de eventos em dois grupos, foi utilizado o teste por aproximação normal para duas proporções ou o teste exato de Fisher, quando recomendado. As análises estatísticas foram realizadas com o programa Minitab, versão 12.22. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

As mães ou responsáveis de 121 crianças, das 252 crianças na faixa etária de 24 a 59 meses que na época frequentavam as creches no município de Bady Bassit, concordaram em aderir ao estudo. Onze das 121 crianças que aderiram, não foram incluídas na pesquisa devido aos critérios de exclusão: seis apresentaram processo infeccioso no momento da consulta de puericultura ou relataram alguma infecção até duas semanas antes da intervenção; uma teve resultado positivo no teste do pezinho e quatro estavam tomando algum medicamento com sulfato ferroso.

A suplementação com ferro foi iniciada, portanto, para 110 crianças que foram alocados aleatoriamente, por meio de sorteio, em dois grupos de intervenção com 55 sujeitos cada.

Durante a intervenção, outras 11 crianças não deram continuidade ao tratamento: nove por mudança de cidade e duas por necessidade de internação hospitalar. Estas últimas não voltaram à creche após receberem alta. Dessa forma, o número de sujeitos que foi submetido ao procedimento foi de 99 crianças, das quais 51 crianças pertencentes ao Grupo 1 (suplementação semanal) e 48 crianças ao Grupo 2 (suplementação em ciclos).

As características da população do estudo, segundo a média de idade, dados antropométricos (peso e estatura) e proporção em relação ao sexo estão representadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características das 99 crianças dos dois grupos de intervenção, no início do estudo.

Características	Grupo 1 (suplementação semanal - n=51)	Grupo 2 (suplementação a cada cinco meses - n=48)	Valor de P
Média de idade (em meses)	44,44 (dp=9,19)	46,53 (dp=10,32)	0,30
Peso no início do estudo (em Kg)	16,10 (dp=2,57)	16,19 (dp=2,67)	0,87
Peso ao nascer (em Kg)	3,17 (dp=0,62)	3,11 (dp=0,57)	0,66
Estatura (em metros)	1,00 (dp=0,07)	1,01 (dp=0,08)	0,97
Sexo masculino	49,21%	58,33%	0,41

dp = desvio padrão

Os dados da Tabela 1 mostram a homogeneidade entre os dois grupos do presente estudo, antes da suplementação das crianças. A análise estatística entre os grupos de intervenção não mostrou diferenças significantes quanto às variáveis analisadas ($p > 0,05$ em todos os casos).

Com relação ao sexo das crianças, antes do início da intervenção, o exame laboratorial mostrou que, entre as 20 crianças anêmicas, 10 eram meninos e 10 meninas. No que se refere ao grau de escolaridade materna, a média de anos de escolaridade das mães no Grupo 1 foi de 8,20 anos

($dp=2,44$) e no Grupo 2 foi de 8,92 ($dp=2,44$). Não houve, portanto, diferença estatística significativa entre os dois grupos ($p=0,14$).

A renda média familiar foi de 2,49 salários mínimos ($dp=1,06$) no Grupo 1 e de 2,32 salários mínimos ($dp=1,12$) no Grupo 2. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos do estudo ($p=0,45$).

O tempo de amamentação foi de 4,18 meses ($dp=1,86$) no Grupo 1 e de 4,17 meses ($dp=2,20$) no Grupo 2. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,98$).

O tempo de matrícula nas creches antes do início da suplementação de ferro foi de aproximadamente três anos para a maioria das crianças participantes do estudo. No Grupo 1 o tempo médio de frequência foi de 34,94 ($dp=9,26$) e no Grupo 2 foi de 36,10 meses ($dp=10,0$) ($p=0,56$). Portanto não houve diferença significativa entre os grupos também em relação a essa variável.

Com relação ao número de crianças anêmicas em cada grupo, os dados obtidos no primeiro exame laboratorial mostraram que, antes da introdução do procedimento de suplementação, o número de crianças anêmicas foi de 20, correspondendo a 20,20% do total de 99 sujeitos. Destas, nove pertenciam ao Grupo 1 (17,64% das crianças deste grupo) e 11 ao Grupo 2 (20,29% dos sujeitos deste grupo). Portanto, os dois grupos foram equivalentes também com relação ao número de crianças anêmicas presentes na fase inicial do experimento.

Outra análise comparativa feita para avaliar a homogeneidade entre grupos foi a da concentração média inicial da hemoglobina das crianças

anêmicas. Também neste caso não foi encontrada diferença entre os grupos: as nove crianças anêmicas do Grupo 1 apresentaram uma concentração média de hemoglobina de 10,41g/dl ($dp=0,24$) e para as 11 crianças do Grupo 2 a concentração foi de 10,42 g/dl ($dp=0,39$). Não houve diferença estatística significativa entre os valores iniciais de hemoglobina entre os grupos do estudo ($p=0,96$).

Ao término da intervenção, o número total de crianças anêmicas diminuiu para cinco, das quais duas pertencentes ao Grupo 1 e três ao Grupo 2.

A Figura 5 mostra, de forma gráfica, a prevalência de anemia em todas as crianças e em cada grupo separadamente, antes e após o período de suplementação.

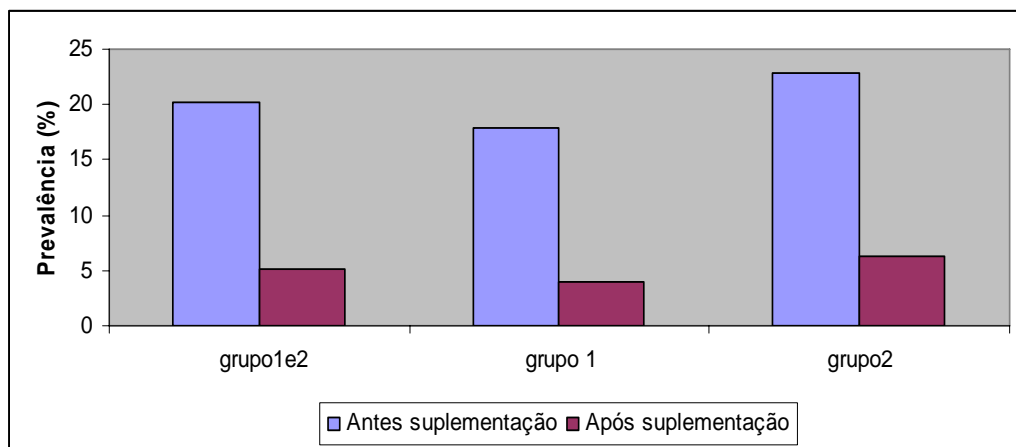


Figura 5. Prevalência da anemia antes e após a suplementação com ferro elementar.

A Tabela 2 detalha os resultados obtidos quanto à prevalência de anemia antes e após a intervenção, em cada um dos grupos do estudo.

Tabela 2. Número de crianças anêmicas e redução da prevalência de anemia, em cada um dos grupos do estudo.

Resultados	Grupos		Total
	Grupo 1	Grupo 2	
Início suplementação	9	11	20 (20,20%)
Crianças que permaneceram anêmicas após suplementação	1	2	3
Crianças não anêmicas que ficaram anêmicas após suplementação	1	1	2
Final da suplementação	2	3	5 (5,05%)

Os resultados obtidos com todas as crianças do estudo, anêmicas e não anêmicas, mostram que, ao término do experimento, o número de crianças anêmicas passou de 20 (20,20%) para cinco (5,05%); esta diferença foi significativa ($p < 0,0005$) e representa uma redução de 75% na prevalência da anemia.

Dentre as 20 crianças inicialmente anêmicas, ao final da intervenção apenas três continuaram anêmicas, ou seja, 17 tornaram-se não-anêmicas; por outro lado, duas crianças não-anêmicas (uma do Grupo 1 e outra do Grupo 2) tornaram-se anêmicas ao longo da intervenção, o que perfaz o total de cinco crianças anêmicas ao término do procedimento.

Considerando-se cada grupo separadamente, e incluindo as duas crianças não-anêmicas que se tornaram anêmicas, entre as crianças do Grupo

1 a prevalência inicial foi de nove e diminuiu para duas, No Grupo 2 a prevalência passou de 11 para três. A redução foi significativa em ambos os grupos ($p < 0,0005$) e não foi significativamente diferente entre os grupos ($p=0,35$).

Em relação ao incremento médio da concentração de hemoglobina em ambos os grupos após suplementação, os resultados são apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Concentração média de hemoglobina inicial e final, e variação após o término da suplementação, nos dois grupos de crianças.

Grupos	Hemoglobina média inicial (Hbi)		Hemoglobina média final (Hbf)		Variação		Valor de P
	g/dL	dp	g/dL	dp	Hbf - Hbi	dp	
Grupo 1	11,75	0,76	12,02	0,72	+0,27	0,77	$P_1=0,016$
Grupo 2	11,66	0,91	12,13	0,89	+0,47	0,72	$P_2<0,0005$
Valor de P	$P_3 = 0,56$		$P_3 = 0,52$		$P_4 = 0,17$		

P_1 = variação da concentração da hemoglobina (final – inicial) para o Grupo 1; P_2 = variação da concentração da hemoglobina (final – inicial) para o Grupo 2; P_3 = comparação da concentração da hemoglobina inicial e final entre os dois grupos; P_4 = comparação do índice de incremento entre os dois grupos.

A concentração média de hemoglobina antes da suplementação, para todas as crianças participantes do estudo, foi de 11,70g/dl; no final, passou para 12,07. O incremento foi, portanto, de 0,37 ($p=0,001$).

A média da hemoglobina inicial no Grupo 1 foi de 11,75 g/dL e no Grupo 2 foi de 11,66 g/dL. A diferença entre grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,56$).

A concentração final média de hemoglobina elevou-se para 12,02 g/dL no Grupo 1 e para 12,14 g/dL no Grupo 2. A análise estatística também não evidenciou diferença significativa entre os dois grupos para os níveis médios finais de hemoglobina ($p=0,75$).

O aumento médio da concentração de hemoglobina foi de 0,27 g/dL e de 0,47 g/dL, para os Grupos 1 e 2 respectivamente. Esse aumento mostrou-se significativo para ambos os grupos ($p < 0,05$ para ambos os grupos), Quanto a este índice, novamente não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,17$).

A evolução nas concentrações de hemoglobina em ambos os grupos, após a suplementação com solução de sulfato ferroso, é apresentada na Tabela 4.

Tabela 4. Evolução na concentração de hemoglobina de crianças anêmicas e não-anêmicas, do grupo suplementado uma vez por semana e daquele suplementado a cada cinco meses.

Evolução da concentração de hemoglobina	Estado Nutricional Inicial de Ferro				Total (n=99)
	Grupo 1		Grupo 2		
	Crianças anêmicas (n=9)	Crianças não-anêmicas (n=42)	Crianças anêmicas (n=11)	Crianças não-anêmicas (n=37)	
Declínio	0	15	0	11	26
Manutenção	0	3	0	2	5
Elevação	9	24	11	24	68

No Grupo 1, entre as crianças anêmicas (n=9), todas apresentaram aumento na concentração de hemoglobina. No Grupo 2, entre as crianças anêmicas (n=11), também todas apresentaram aumento na concentração de hemoglobina. Não há evidência de diferença significativa na evolução da concentração de hemoglobina entre os anêmicos de ambos os grupos ($p=0,52$).

Em relação às crianças não anêmicas do Grupo 1 (n=42), 24 apresentaram aumento na concentração de hemoglobina, em 15 ocorreu diminuição e em três, manutenção. Em relação às crianças não anêmicas do Grupo 2 (n=37), 24 apresentaram aumento na concentração de hemoglobina, para duas a concentração não se modificou e em 11 diminuiu. Assim, de um total de 99 crianças participantes do estudo, 68 apresentaram elevação no nível da concentração de hemoglobina ao final do procedimento (69,69%), cinco apresentaram manutenção do nível (5,05%) e 26 crianças apresentaram declínio (26,86%).

No presente estudo três crianças (3%) apresentaram alguns efeitos colaterais.

A variação na concentração de hemoglobina média final após a suplementação, comparando as crianças anêmicas e não anêmicas em cada grupo, é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5. Variação na concentração de hemoglobina ao final da intervenção, nas crianças anêmicas e não anêmicas.

Estado inicial com relação à anemia	Elevação Hb média final Grupo 1	Elevação Hb média final Grupo 2	Valor de P
Crianças anêmicas	0,78 (dp=0,41)	1,09 (dp=0,42)	P=0,13
Crianças não anêmicas	0,16 (dp=0,79)	0,29 (dp=0,68)	P=0,43
Valor P	P=0,003	P<0,0001	

Os dados mostrados na tabela indicam uma relação inversa entre o incremento na concentração de hemoglobina e o nível inicial de hemoglobina das crianças. Esse aumento foi mais notável nas crianças com menor concentração inicial de hemoglobina, ou seja, nas crianças anêmicas. Considerando o total de crianças, o aumento médio da concentração final de hemoglobina para as anêmicas foi de 0,95g/dl e para as crianças não anêmicas foi de 0,22 g/dl.

Quanto à facilidade de administração e controle das doses sob responsabilidade das quatro funcionárias das creches, todas consideraram que o procedimento utilizado para o grupo com suplementação em ciclos foi de execução mais fácil em comparação ao de suplementação semanal. O motivo alegado por todas foi que no procedimento semanal, as doses das crianças faltosas precisavam ser repostas durante os dez meses de tratamento,

enquanto que no procedimento em ciclo bastava completar as 20 doses preconizadas.

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

A presente pesquisa foi um estudo comparativo randomizado, com dois grupos de intervenção. Em estudos de intervenção, o procedimento randomizado é o melhor método de investigação para esclarecer uma relação causa-efeito entre dois eventos.⁽⁸⁹⁾

O objetivo da pesquisa foi avaliar a eficácia de um procedimento em ciclos de suplementação com ferro, na redução de prevalência da anemia em crianças de 24 a 59 meses de idade, freqüentadoras das quatro creches do município de Bady Bassitt – SP, diante das elevadas prevalências de anemia em crianças menores de cinco anos de idade em todo o Brasil e nos países em desenvolvimento. A cidade foi qualificada por proporcionar uma amostragem de todas as crianças freqüentadoras das creches municipais na faixa etária prevista pela pesquisa.

As crianças autorizadas pelas mães ou responsáveis para participação no estudo foram divididas aleatoriamente em dois grupos cujas características apresentaram homogeneidade em todas as variáveis comparadas: média de idade, peso ao nascer, dados antropométricos (peso e estatura), proporção em relação ao sexo (Tabela 1), tempo de aleitamento exclusivo, escolaridade das mães e renda familiar.

A variável do tempo de frequência na creche foi considerada importante porque as crianças recebem na própria creche uma refeição, cujo conteúdo é selecionado por nutricionista. Já foi comprovado que a qualidade da alimentação é uma variável importante na ocorrência da anemia⁽⁴⁾. Portanto,

um tempo de frequência diferente entre grupos e/ou entre crianças anêmicas e não anêmicas, seria uma variável capaz de modificar os resultados. A análise estatística considerando o tempo de creche *versus* grupoxestado mostrou que não houve diferenças significativas ($p=0,26$).

Para classificar os sujeitos do presente estudo de acordo com o estado de anemia, foi utilizado o critério proposto pela OMS,^(1,2) que define anemia quando os valores de hemoglobina são inferiores a 11,0g/dL, para crianças menores de 5 anos de idade e vivendo a menos de 1.000 metros de altitude.

Pesquisas anteriores mostraram, em crianças pré-escolares, que a principal causa da anemia é a deficiência de ferro.^(5,82-84,89) Como o objetivo era avaliar a redução na prevalência de anemia, optou-se por utilizar a concentração de hemoglobina como exame laboratorial e não a dosagem de ferritina sérica, que avalia as reservas de ferro no organismo.⁽²⁾

Estudos mostraram que, no caso de crianças em idade pré-escolar, a principal causa da anemia é a deficiência de ferro.^(5,82-84) Por esse motivo, a suplementação medicamentosa com ferro é uma estratégia inicial importante na primeira infância para obtenção rápida de resultados, principalmente no caso de elevadas prevalências de anemia.^(1,2)

A intervenção realizada no presente estudo envolveu a suplementação com uma solução de sulfato ferroso, um produto de baixo custo, disponível na própria prefeitura da cidade (Furp[®]). Para um grupo de crianças o suplemento de ferro foi administrado de forma intermitente, uma vez por semana. Para o outro foi utilizado um procedimento em ciclos, com administração diária por 20

dias consecutivos a cada cinco meses. A intervenção teve a mesma duração (10 meses) para ambos os grupos.

A suplementação com ferro é o procedimento de escolha em populações nas quais as prevalências de anemia são elevadas.⁽¹⁾ No entanto, o procedimento para suplementação e a dosagem utilizada podem causar problemas que reduzem a adesão à intervenção. No caso de suplementação diária por longo período de tempo e/ou de doses elevadas do mineral, é comum ocorrerem efeitos colaterais como diarreia, vômito, ânsia, dor abdominal, escurecimento dos dentes e das fezes. Esses eventos fazem com que os alvos da intervenção, principalmente crianças e suas mães, se recusem a levar o tratamento até o final. Szarfac *et al.*,⁽⁷⁹⁾ em um estudo envolvendo a suplementação diária por um período de sete meses, verificou que aproximadamente 45% das crianças que participaram de sua pesquisa não voltaram para a reavaliação e, entre as que voltaram, apenas 31%, aproximadamente, haviam tomado a suplementação com certa regularidade. Torres *et al.*,⁽⁷⁸⁾ utilizando suplementação diária por 30 dias e oferecendo uma suplementação com alta dosagem de ferro (12 mg/kg/dia), relataram uma perda de 50% dos sujeitos no momento do retorno para reavaliação. Dentre as crianças reavaliadas naquele estudo, apenas a metade havia tomado a suplementação corretamente.

Brunken⁽⁵⁾ aponta que a suplementação com doses de ferro relativamente altas, administradas diariamente, tem a desvantagem de produzir um declínio rápido na absorção deste mineral. Outra desvantagem, também citada pela autora, é que com esse procedimento o epitélio gastrointestinal fica

permanentemente sobrecarregado com ferro, o que pode ser a causa dos desconfortos gastrointestinais e, conseqüentemente, da baixa adesão ao tratamento.

Para resolver o problema do declínio na absorção de ferro, Viteri *et al.*,⁽⁹¹⁾ realizaram experimentos com ratos e verificaram que era possível fornecer uma forma alternativa de suplementação, oferecendo as doses de ferro em intervalos correspondentes à renovação celular da mucosa gastrointestinal dos animais (três dias). Os resultados obtidos por eles mostraram que a absorção do ferro era de 2,5 vezes maior do que aquela obtida com doses similares administradas diariamente. Partindo desse resultado, os autores realizaram novo experimento, em crianças pré-escolares, comparando a suplementação diária com aquela oferecida em intervalos semanais, neste último caso fundamentando-se no tempo de renovação da mucosa intestinal do ser humano (aproximadamente sete dias).⁽⁸²⁾ Este procedimento foi tão eficaz quanto à suplementação diária e teve efeitos colaterais mínimos (4%) comparativamente ao procedimento diário (37%). Posteriormente outros pesquisadores confirmaram a eficácia da intervenção intermitente.^(5,83,84,89)

No caso de crianças, a importância do tratamento da anemia e de sua prevenção se deve ao comprometimento do desenvolvimento físico, mental, das funções cognitivas, alteração da termorregulação e da imunidade da criança, e pior desempenho em testes psicomotores.^(1,55) Nesse sentido, é importante a busca de novas estratégias de intervenção, tão eficazes quanto a suplementação semanal e também de fácil aplicação em populações numerosas. Esse foi o objetivo do presente trabalho.

O procedimento em teste neste estudo envolveu suplementação diária de curto prazo em ciclos. As recomendações para suplementação de crianças pré-escolares apresentadas por ACC/SCN⁽⁷⁶⁾ indicam uma suplementação de duas a três semanas de doses diárias de ferro elementar, repetida várias vezes ao ano. Essa sugestão parece vantajosa por preconizar intervenções que, mesmo sendo diárias, são de curto prazo, o que poderia evitar os efeitos colaterais e as desistências que ocorrem quando o tratamento é prolongado.

Com relação ao intervalo entre uma intervenção e a subsequente, o presente estudo tomou como parâmetro a vida média das hemácias, que é de aproximadamente 120 dias (cerca de quatro meses).⁽⁴⁴⁾ As hemácias são células que contêm a hemoglobina, da qual o ferro é um elemento. A hemoglobina, por sua vez, tem a função de transportar oxigênio pela corrente sanguínea desde os pulmões até os tecidos do organismo. A suplementação com ferro aumenta tanto a concentração de hemoglobina quanto o número de hemácias que a transportam. Num organismo em estado normal de saúde, esse aumento se mantém por quatro meses, de acordo com o tempo médio de vida das hemácias, o que determinou, no estudo, o intervalo entre as duas suplementações.

O resultado obtido com todas as crianças do estudo foi uma redução significativa da prevalência de anemia (75%) com um índice mínimo de efeitos colaterais (3%), sem ocorrer desistência devida a esses efeitos. A perda de sujeitos ao longo da pesquisa foi de apenas de 10% do total de crianças dos dois grupos (11 de 110) devido a fatores não relacionados ao procedimento.

Todas as crianças de ambos os grupos que participaram da suplementação até o final da intervenção, tomaram as doses previstas na suplementação.

Além dos dois procedimentos empregados, que podem ter facilitado na adesão à intervenção, no presente estudo a administração do sulfato ferroso foi feita pelas funcionárias das creches e isso também pode ter facilitado a adesão ao tratamento para ambos os grupos. Beaton e McCabe⁽⁹²⁾ fazendo uma revisão de pesquisas com suplementação intermitente, comentam que essa forma de intervenção deve ser controlada cuidadosamente para garantir a adesão e, conseqüentemente, a eficácia do procedimento. Os autores ressaltam, também, que estudos em creches favorecem esse controle uma vez que essas instituições contam com profissionais treinados quanto a rotinas de cuidados com a saúde das crianças e que, dessa forma, podem garantir a dose e a freqüência da administração determinada.

Por outro lado, Coutinho⁽⁸⁴⁾ estudou a suplementação intermitente administrada tanto em unidade básica de saúde (UBS) como em domicílio. No primeiro, caso as mães deviam dirigir-se semanalmente à UBS para que as crianças recebessem a dose do suplemento de ferro. No segundo caso, a administração era feita sob a supervisão exclusiva das próprias mães nas suas casas. Em ambos os casos, como forma de controle, utilizaram carteirinhas onde as funcionárias da UBS ou as mães deviam registrar a administração do medicamento. Com esse procedimento Coutinho⁽⁸⁴⁾ também obteve alta adesão ao tratamento, poucas crianças (4%) apresentaram efeitos colaterais causados pela suplementação, e não ocorreu nenhuma perda de sujeitos devidos a esses efeitos.

No presente estudo, somente três crianças (3% do total), uma do Grupo 1 e duas do Grupo 2, apresentaram alguns efeitos colaterais causados pelo medicamento, mas nenhuma perda foi devida a esses efeitos.

A prevalência inicial de anemia encontrada para o total das crianças do presente estudo foi de 20,20%. A análise estatística comparando os dois grupos mostrou que a prevalência inicial não foi significativamente diferente entre eles.

A classificação da anemia pela Organização Mundial de Saúde, como problema de saúde pública, leva em consideração a percentagem de crianças anêmicas. Se a percentagem de anêmicos é 4,9% ou inferior, considera-se que esse índice não indica um problema de saúde pública; índices entre 5,0 a 19,9% de anêmicos indicam um problema leve; de 20,0 a 39,9% de anêmicos, o problema é considerado moderado e acima de 40,0 é grave.⁽²⁾ No presente estudo, a prevalência total de 20,20% implica um problema moderado de saúde pública e já indica a necessidade de intervenção, tanto para reduzir a prevalência da doença como para prevenir seu aumento.

A redução da ocorrência da anemia ferropriva é uma prioridade em todo o mundo, principalmente em crianças pré-escolares, pois essa doença acarreta atraso no crescimento e retardo no desenvolvimento motor.^(1,2) Em geral os dados de estudos comparativos^(6,9,10,12) mostram que crianças na faixa etária de 6 a 24 meses de idade são aquelas que apresentam maiores índices de prevalência de anemia em comparação com crianças mais velhas; no entanto, a ocorrência de anemia na faixa etária 24 a 59 meses é igualmente preocupante, pois leva ao aumento dos riscos de morbidade, mortalidade e

alterações no desenvolvimento psicomotor e na função cognitiva e, conseqüentemente, no rendimento escolar.^(1,2)

Um índice moderado de anemia para crianças da mesma faixa etária daquelas da presente pesquisa, foi encontrado também em outros estudos no Brasil. Em Ribeirão Preto/SP,⁽⁷⁾ pesquisa realizada com crianças atendidas em unidades básicas de saúde, a prevalência foi de 35,8%; em Pelotas,⁽¹³⁾ com crianças também atendidas em centros de saúde, o índice foi de 30,2%. Em Assis Brasil/AC e Acrilândia/AC,⁽⁹⁾ com crianças de 6 a 60 meses de idade, residentes na área urbana das duas cidades, a prevalência de anemia entre as crianças com mais de 24 meses foi de 13,6%, o que representa um índice baixo de ocorrências.

Outros estudos, por outro lado, encontram índices de anemia indicativos de grave problema de saúde pública^(6,10-12). Na cidade de São Paulo/SP,⁽⁶⁾ em uma pesquisa com crianças que frequentavam creches públicas, o índice de anemia daquelas com idade de 24 a 83 meses foi de 64%.

Pode-se dizer que, no presente trabalho, o índice de prevalência de anemia encontrado, embora moderado, está próximo ao limite superior indicador de problema leve de saúde pública (19,9%). Isso pode ser atribuído não somente à idade das crianças, mas também às boas condições de atendimento que elas encontraram nas creches municipais e no centro de saúde da cidade. No grupo das crianças anêmicas que participaram do estudo, o índice mínimo encontrado foi de 9,80 g/dl.

Ao término do procedimento de suplementação de ferro do presente estudo, o índice inicial, que era de 20,20% foi reduzido para 5,05%

Considerando apenas as 20 crianças inicialmente anêmicas, no final do tratamento a redução foi de 75%. Comparando os dois grupos, a redução foi igualmente significativa nos dois procedimentos.

Outros estudos, com crianças da mesma faixa etária, também obtiveram reduções importantes na prevalência de anemia, embora os índices de redução obtidos tenham apresentado grande variação uma vez que dependem da dosagem de ferro utilizada na suplementação e do tempo de duração.^(5,82,83,89,93)

Em geral, quando é utilizada uma suplementação com dosagem proporcionalmente alta de ferro elementar, há o risco de baixa aderência ao procedimento devido aos efeitos colaterais (vômito, diarreia, dor abdominal, etc.) decorrentes da administração do mineral. Liu *et al.*,⁽⁸²⁾ em estudo com crianças chinesas de três e seis anos de idade, utilizaram doses de 6 mg/kg de ferro elementar pelo período de três meses, equivalendo a 108 mg/dose de ferro elementar para uma criança de aproximadamente cinco anos. Como no presente caso, a suplementação ocorreu na creche que as crianças freqüentavam e foi administrada pelas próprias funcionárias. Liu *et al.*⁽⁸²⁾ relataram efeitos colaterais em apenas 4% das crianças que receberam suplementação semanal. Por outro lado, com relação à suplementação diária, os autores registraram um alto índice de efeitos colaterais (37% das crianças).

Brunken,⁽⁵⁾ em um estudo com suplementação intermitente, envolvendo crianças de 4 a 59 meses, utilizou doses altas de ferro elementar, calculadas conforme o peso das crianças (4mg/kg). Nas faixas etárias equivalentes às do presente estudo, as doses de ferro elementar administradas pela autora

variaram de 50 a 80 mg/dose por semana. Trinta e oito por cento das crianças participantes do estudo apresentaram adesão muito baixa (apenas uma ou duas semanas de tratamento) ou nula; destes, 40,4% haviam comunicado a ocorrência de efeitos colaterais.

Faqih,⁽⁸⁹⁾ com doses de 5 mg/kg peso, equivalendo a 90 mg/dose para uma criança de aproximadamente cinco anos, teve uma perda de sujeitos de 53% tanto com suplementação diária, como com intermitente. Embora não tenha feito uma análise dos efeitos colaterais causados pela intervenção, o autor cita, como um dos motivos do abandono do estudo, a recusa das crianças em tomarem o medicamento.

Por outro lado, Palupi *et al.*,⁽⁸³⁾ utilizando suplementação semanal de 30mg/dose de ferro elementar em crianças de 24 a 60 meses, por período curto de intervenção (nove semanas), comentam que não ocorreu nenhum caso de efeitos colaterais devidos à suplementação.

No presente trabalho, a dose foi igual à do estudo de Palupi *et al.*,⁽⁸³⁾ isto é, 30 mg/dose para todas as crianças, equivalendo aproximadamente a 2mg/kg peso para uma criança de 24 meses e a 1,5 mg/kg peso para uma criança de 59 meses. Esta dosagem foi bastante inferior às doses utilizadas por Liu *et al.*⁽⁸¹⁾ Brunken,⁽⁵⁾ e por Faqih.⁽⁸⁹⁾ O resultado obtido foi uma alta redução da prevalência de anemia (75%) com um índice mínimo de efeitos colaterais (3% do total de sujeitos), sem ocorrer nenhuma desistência devida a estes efeitos.

Com relação à concentração da hemoglobina, antes de ser iniciada a suplementação, a concentração média no Grupo 1 foi de 11,76 g/dL e no Grupo 2 foi de 11,66 g/dL. A diferença não foi estatisticamente significativa

entre os grupos. Ao término do procedimento, o aumento médio da concentração de hemoglobina para todos os participantes do estudo foi de 0,37g/dl.

Considerando-se cada grupo separadamente, o aumento médio da concentração de hemoglobina foi de 0,27 g/dL para o Grupo 1 e de 0,48 g/dL para o Grupo 2. Em ambos os casos, esses aumentos foram estatisticamente significativos.

Do total de 99 crianças participantes do estudo, 68 apresentaram elevação no nível da concentração de hemoglobina ao final do procedimento (69,69%). Comparando-se as crianças inicialmente anêmicas com as não anêmicas, o percentual de crianças que apresentou elevação de concentração da hemoglobina no final do procedimento foi de 100% para as crianças anêmicas e 60,75% para as não anêmicas. Este resultado mostra que a suplementação com ferro beneficiou a maioria das crianças ao final do estudo, mas principalmente as anêmicas.

Mesmo as três crianças inicialmente anêmicas que continuaram anêmicas ao final do procedimento, apresentaram um aumento na concentração de hemoglobina que chegou próximo ao critério de não anêmicas. Os resultados passaram, para cada uma, de 10,50 para 10,70 g/dl, 9,90 para 10,90 g/dl e 9,80 para 10,80 g/dl.

Quanto às duas crianças que eram inicialmente não-anêmicas e se tornaram anêmicas, a redução foi de 11,90 para 10,70 g/dl e 11,60 para 10,30g/dl. A análise do prontuário dessas duas crianças mostrou que, em momento próximo ao término do procedimento, uma havia contraído infecção

urinária e a outra havia apresentado um caso prolongado de gastroenterite aguda.

O aumento positivo na concentração média de hemoglobina encontrado no presente estudo (0,37 g/dl) foi inferior àquele encontrado em outros estudos com crianças da mesma faixa etária. Palupi *et al.*⁽⁸³⁾ obtiveram um aumento médio de 0,69 g/dl; Liu *et al.*⁽⁸²⁾ encontraram um aumento médio superior a 1g/dl; Faqih⁽⁸⁹⁾ obteve um aumento médio superior a 2 g/dl nos três procedimentos utilizados por ele.

No entanto, a prevalência inicial de crianças anêmicas do presente estudo (20,2%) foi menor do que a encontrada nas pesquisas dos autores citados (36,7% no estudo de Palupi *et al.*,⁽⁸³⁾ 36% no de Liu *et al.*⁽⁸²⁾ e 100% no de Faqih.⁽⁸⁹⁾ Quanto maior a proporção de crianças anêmicas no grupo de sujeitos, maior o incremento médio final na concentração de hemoglobina. Além disso, como anteriormente discutido na análise da redução da prevalência, também no caso da concentração de hemoglobina os resultados dependem da dosagem de ferro utilizada e do tempo de duração da suplementação.

Para as crianças anêmicas o incremento final na concentração de hemoglobina foi positivo de 0,78 g/dl no Grupo 1 e de 1,09 g/dl no Grupo 2. O incremento médio obtido com todas as crianças anêmicas foi de 0,95 g/dl.

Nas crianças não anêmicas o incremento na concentração final de hemoglobina também foi positivo de 0,16 g/dl no Grupo 1 e de 0,29 g/dl no Grupo 2. O incremento médio das crianças não anêmicas, como um todo, foi de 0,22.

O aumento na concentração de hemoglobina final do grupo não anêmico,

significativamente inferior ao do grupo anêmico, confirma que o organismo aproveita mais eficientemente o ferro quanto maior a necessidade do mesmo. Pineda.⁽⁹⁴⁾ comenta que pode haver uma absorção de ferro em crianças gravemente anêmicas de até 90% a mais do que a concentração inicial.

Embora o aumento na concentração de hemoglobina final obtido pelas crianças não anêmicas tenha sido inferior ao das crianças anêmicas, é possível que tenha possibilitado que algumas delas não se tornassem anêmicas durante o período relativamente longo de dez meses da suplementação oral com ferro.

Pode-se dizer, portanto, que os dois procedimentos utilizados no presente estudo mostraram-se eficazes na redução da prevalência de anemia em crianças pré-escolares frequentadoras de creches do município de Bady Bassit/SP, como estratégia para redução da doença.

Um dado interessante que chama a atenção é que o Grupo 2, suplementado durante 20 dias em ciclos de cinco meses, apresentou um incremento maior do que o Grupo 1, suplementado semanalmente durante os dez meses do procedimento. Essa diferença foi verificada comparando-se os incrementos na concentração de hemoglobina tanto para as crianças anêmicas como para as não anêmicas. Os índices não atingiram diferença estatisticamente significativa, mas sugerem que o procedimento utilizado com o Grupo 2 talvez seja mais eficaz do que aquele utilizado com o Grupo 1, principalmente considerando que o Grupo 2, no momento da avaliação final da concentração de hemoglobina, estava há quatro meses sem nenhuma suplementação.

O grupo suplementado em ciclos foi considerado de execução mais fácil e

com menor ocupação das funcionárias. No caso da falta à creche, ao voltar, a criança continuava recebendo normalmente o suplemento, juntamente com o grupo, e continuava a ser medicada até completar as 20 doses. Esse procedimento, envolvendo dois ciclos, só precisou ser realizado duas vezes nos dez meses de intervenção. O procedimento semanal foi mais difícil na sua execução, pois precisava repor as doses das crianças faltosas quatro vezes ao mês, durante dez meses de intervenção.

A suplementação com ferro é considerada a intervenção mais eficaz para um ataque inicial onde ocorrem altas prevalências de anemia, principalmente para crianças pré-escolares.⁽⁵⁹⁾ A grande maioria dos estudos que analisaram intervenções com suplementação com ferro elementar, independentemente do procedimento utilizado, relata resultados positivos na redução da prevalência da anemia. No entanto, é preciso considerar que as estratégias para a erradicação dessa doença, tão disseminada e tão prejudicial ao desenvolvimento das crianças, não se encerram com intervenções para a redução de sua prevalência.

Outras estratégias podem e devem ser desenvolvidas simultaneamente ou posteriormente à suplementação com ferro para que os bons resultados obtidos se mantenham, ou até melhorem. Entre elas pode-se citar a fortificação de alimentos com ferro e ácido fólico, proposta pelo governo brasileiro em 2002 e iniciada em 2004. As doses indicadas foram, respectivamente, de 4,2 mg e de 150 µg para cada 100g de farinha.⁽⁶⁴⁾ Esse procedimento também foi proposto pela Organização Mundial de Saúde com resultados previstos para médio e longo prazo.^(1,2) Alguns estudos realizados no Brasil indicam que o

procedimento é eficaz na redução da prevalência de anemia ou como prevenção para a doença.⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾

Outra estratégia sugerida é a orientação alimentar que, no entanto, isoladamente não se mostrou eficaz para redução da prevalência de anemia.⁽⁹⁸⁾ Em função da maior necessidade fisiológica de ferro nos primeiros anos de vida, ainda que a alimentação ofereça fontes adequadas de ferro biodisponível, a criança dificilmente conseguiria ingerir, pela alimentação, a quantidade mínima necessária de ferro^(23,24) e o aproveitamento de ferro oferecido pela alimentação sofre a interferência de vários fatores, como as reservas de ferro no organismo, a quantidade ingerida, a biodisponibilidade do mineral e a combinação de alimentos nas refeições. Além disso, a orientação alimentar é um procedimento demorado porque implica reeducação alimentar⁽²⁾ com a introdução de alimentos ricos em ferro, como carnes e feijões, e de estimuladores da absorção de ferro, como sucos de frutas cítricas durante as refeições. Em um estudo realizado no Quênia, verificou-se que a alimentação enriquecida com carne e vitamina C melhorava a absorção de ferro em crianças de seis e nove anos de idade.⁽⁹⁹⁾ Nesse sentido, esta estratégia pode ser um procedimento importante se aplicado conjuntamente a outras.

Estudos com procedimentos eficazes alternativos para redução da prevalência da anemia são importantes na medida em que permitem oferecer estratégias diferentes de intervenção para evitar atraso no crescimento e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças, causados pela anemia.

No presente estudo, os resultados relatados mostram que, com a

suplementação em ciclos, a maioria das crianças submetidas a este procedimento teve uma resposta positiva em relação à concentração de hemoglobina. Pode-se pressupor que esse aumento tenha possibilitado, a estas crianças, um melhor transporte de oxigênio para os tecidos, ocasionando uma melhora no metabolismo energético, na síntese de proteínas, de ácidos nucléicos e das mitoses celulares.⁽¹⁰⁰⁾ Nas crianças em que não se verificou a superação da anemia, o aumento na concentração de hemoglobina pode ter oferecido a possibilidade de superação futura da carência e, portanto, de um melhor desenvolvimento.

As crianças precisam de ações concretas para a proteção da saúde e seu desenvolvimento saudável. É evidente, no entanto, que uma política de erradicação da anemia exige esforços superiores àqueles de um único ou de alguns poucos pesquisadores. É necessário contar com a colaboração de todos os setores da sociedade. Tanto órgãos públicos, como privados, entidades representativas, igrejas, organizações não governamentais, população, profissionais ligados à saúde, mídia, indústrias, instituições acadêmicas e de pesquisa são importantes para o sucesso do controle da carência de ferro.⁽¹⁰¹⁾

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente trabalho permitiram chegar às seguintes conclusões:

- ✓ A intervenção em ciclos, baseada na vida média das hemácias, é tão eficaz quanto a suplementação intermitente em intervalos semanais, baseada na renovação da mucosa intestinal.
- ✓ Os dois procedimentos foram eficazes não só para a redução da prevalência da anemia como também na redução dos efeitos colaterais. A adesão das mães à intervenção foi alta com os dois procedimentos.
- ✓ Os dois procedimentos foram eficazes mesmo tendo sido utilizadas, em ambos, doses de ferro elementar, relativamente menores, comparativamente a vários outros estudos.
- ✓ O procedimento com suplementação de ferro em ciclos foi mais fácil na sua execução em relação ao procedimento de suplementação de ferro semanal e não interferiu na rotina de funcionamento das creches públicas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001.
2. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell, WHO; 2008.
3. Bloem MW, Wedel M, Egger RJ, Speek AJ, Schrijver J, Saowkontha S, *et al.* Iron metabolism and vitamin A deficiency in children in northeast Thailand. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:332-8.
4. Monteiro CA, Szarfarc SC, Mondini I. Tendência secular da anemia na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). [Secular trends in childhood in the city of São Paulo, Brazil (1984-1996)]. *Rev Saude Publica.* 2000; 34(6 Suppl):62-72.
5. Brunken GS. Avaliação da eficácia de suplementação semanal no controle da anemia em pré-escolares. [Tese] São Paulo: Universidade de São Paulo/ FCF/FEA/FSP; 1999.

6. Bueno MB, Selem SSSC, Áreas JAG, Fisberg RM. Prevalência e fatores associados à anemia entre crianças atendidas em creches públicas de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2006; 9(4):462-470.
7. Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H, Jordão Jr AA, Ricco RG, Del Ciampo LA, *et al.* Prevalência da carência de ferro e sua associação com a deficiência de vitamina A em pré-escolares. *J Pediatr* 2005; 81(2):169-174.
8. Nogueira-de-Almeida CA, Ricco RG, Del Ciampo LA, De Souza AM, Dutra-de-Oliveira JE. Growth and hematological studies on Brazilian children of low socioeconomic level. *Arch Latinoam Nutr* 2001; 51(3):230-5.
9. Muniz PT, Castro TG, Araújo TS, Nunes NB, da Silva-Nunes M, Hoffmann EH, *et al.* Child health and nutrition in the Western Brazilian Amazon: population-based surveys in two counties in Acre State. *Cad Saude Publica* 2007; 23:1283-93.
10. Vieira ACF, Diniz AS, Cabral PC, Oliveira RS, Lola MMF, Silva SMM, *et al.* Nutritional assessment of iron status and anemia in children under 5 years old at public day care centers. *J Pediatr* 2007; 83(4):370-6.

11. Osorio MM, Lira PI, Batista-Filho M, Ashworth A. Prevalence of anemia in children 6-59 months old in the state of Pernambuco, Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2001; 10(2):101-7.
12. Oliveira MAA, Osório MM, Raposo MCF. Fatores sócioeconômicos e dietéticos de risco para a anemia em crianças de 6 a 59 meses de idade. *J Pediatr* 2007; 83(1):39-46.
13. Assunção MC, Santos IS, Barros AJ, Gigante DP, Vitoria CG. Effect of iron fortification of flour on anemia in preschool children in Pelotas, Brazil. *Rev Saude Publica* 2007; 41:539-48.
14. Stekel A. Prevention of iron deficiency. In: Stekel A, ed. *Iron nutrition in infancy and childhood*. Nestlé Nutrition Workshop Series. 4 ed. New York: Vervy/Raven Press; 1984. p.179-194.
15. Schmitz BAS, Picanço MR, Aquino KKNC, Bastos J, Giorgini E, Cardoso R, et al. Prevalência de desnutrição e anemia em pré-escolares de Brasília, Brasil. *Pediatria Moderna* 1998; 34(4):155-64.
16. Vannucchi H, Freitas ML, Szarfarc SC. Prevalência de anemias nutricionais no Brasil. *Cad Nutr* 1992; 4:7-26.

17. Sigulem DM, Tudisco ES, Paiva ER, Guerra CCC. Anemia nutricional e parasitose intestinal em menores de cinco anos. *Rev Paul Méd* 1985;103(6):308-12.
18. De Moraes MB, Suzuki HU, Corral JN, Machado NL, Neto UF. Asymptomatic giardiasis does not affect iron absorption in children with iron deficiency anemia. *J Am Coll Nutr* 1996; 15(5):434-38.
19. Brandalise SR, Matsuda E. Anemias carenciais. In: Nóbrega F, ed. *Desnutrição intra uterina e pós-natal*. São Paulo: Panamed Editorial; 1981.
20. Sigulem DM. Epidemiologia da anemia ferropriva na infância. *Boletim* 1988; 149(10):103-107.
21. FAO/WHO – Food and Agriculture Organization / World Health Organization. Requirement of vitamin A, iron, folate and vitamin B₁₂ . Roma: FAO, Food and Nutrition Series; 1988.
22. Tudisco ES. O papel da dieta na profilaxia da anemia ferropriva. *Boletim* 1988; 149(10):129-133.
23. Nestel P, Alnwick D. Iron/multi-micronutrient supplements for young children: summary and conclusions of a consultation held at UNICEF, Copenhagen, 19-20 August 1996. *Opportunities for Micronutrients*

- Interventions and United States Agency for International Development, Whashington, DC, USA; 1997.
24. Lerner BR. A alimentação e a anemia carencial em adolescentes. [Tese] São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1994.
 25. De Domenico I, McVey Word D, Kaplan J. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron – linked disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9(1):72-81.
 26. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy nd childhood. *Am J Clinical Nutrition* 1980; 33:86-118.
 27. Layrisse M, Martinez-Torres C. Absorption of iron from foods. In: Organização Mundial de Saúde. Anemias nutricionais. Genebra, OMS (Série de Informes Técnicos, 503); 1972.
 28. Dallman PR, Yip R. Hierro. In: Ziegler EE, Filer LJ, ed. Conocimientos actuales sobre nutrición. OPAS/OMS, Whashington: ILST; 1997. p. 294-311.
 29. Bothwell TH, Baynes RD, Macfarlane BJ, Macphail AP. Nutritional iron requeriments and food iron absorption. *J Internal Med* 1989; 226:357-365.

30. Cook JD, Reddy MB, Burri J, Juillerat MA, Hurrel RF. The influence of different cereal grains on iron absorption from infant cereal foods. *Am J Clinical Nutrition* 1997; 65:964-969.
31. Guthrie HA, Picciano MF. Micronutrient minerals. In: Guthrie HA, Picciano MF. *Human nutrition*. St. Louis: Mosby;1995. p. 333-351.
32. Hurrell RF. Bioavailability of iron. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51:S4-S8.
33. Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg AS, Rossander-Hultén L. Calcium: Effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. *Am J Clinical Nutrition* 1991; 53:112-119.
34. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de minerais. *Rev Nutr PUCCAMP* 1997; 10:87-98.
35. Rouault TA. The intestinal heme transporter revealed. *Cell* 2005; 122:649-51.
36. Wood RJ, Han O. Recently identified molecular aspects of intestinal iron absorption. *J Nutr* 1998; 128:1841-1844.
37. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005; 122:789-801.

38. Bezwoda WR, Bothwell TH, Charlton RW, Torrance JD, Macphail AP, Derman DP, *et al.* The relative dietary importance of haem and non-haem iron. *S Afr Med J* 1983; 64:552-556.
39. Andrews NC. A genetic view of iron homeostasis. *Semin Hematol* 2002; 39(4):227-34.
40. Mckie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, *et al.* A novel duodenal iron-regulated transporter, IRGI, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000; 5:299-309.
41. Chung J, Wessling-Resnick M. Molecular mechanisms and regulation of iron transport. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40(2):151-82.
42. Ponka P. Iron metabolism: physiology and pathophysiology. *Trace Elem Res Hum* 1999; 5:55-57.
43. Kawabata H, Yang R, Hiramata T, Vuong PT, Kawano S, Gombart AF, *et al.* Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem* 1999; 274:20826-20832.
44. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:394-400.

45. Brody T. Inorganic nutrients. In: Brody T, ed. Nutritional biochemistry. San Diego: Academic Press; 1994. p. 527-545.
46. Dallman PR. Developmental changes in red blood cell production and function. In: Rudolph AM, ed. Pediatrics. Norwalk: Appleton and Lange; 1991. p. 1091-5.
47. Knutson M, Wessling-Resnick M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2003; 38(1):61-88.
48. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause: alimentos, nutrição & dietoterapia. 9 ed. São Paulo: Roca; 1998.
49. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, *et al.* IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113(9):1271-6.
50. Salter-Cid L, Brunmark A, Peterson PA, Yang Y. The major histocompatibility complex-encoded class I-like HFE abrogates endocytosis of transferrin receptor by inducing receptor phosphorylation. *Genes Immunity* 2000; 1:409-417.
51. Fairbanks VF. Iron in medicine and nutrition. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, ed. Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. p. 185-213.

52. Demaeyer EM, Dallman P, Gurney JM, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. Geneva: World Health Organization; 1989.
53. Dallman PR, Reeves JD. 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.
54. Gross R, Gliwitzki M, Gross P, Frank K. Anaemia and haemoglobin status: a new concept and a new method of assessment. Food Nutr Bull 1996; 17:27-33.
55. Walter T. Infancy: mental and motor development. Am J Clin Nutr 1989; 50:655-66.
56. Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of development delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. Lancet 1993; 341:1-4.
57. Rivera FA, Walter TK. Efecto de la anemia ferropriva en el lactente sobre el desarrollo psicológico del escolar. J Pediatr 1997; 73:49-54.
58. Kruger M, Badenhorst CJ, Mansvelt EPG, Laubscher JA, Spinnler Bendade AJ. Effects of iron fortification in a school feeding scheme and anthelmintic therapy on the iron status and growth of six to eight year schoolchildren. Food Nutrition Bulletin 1996; 17(1):11-21.

59. Lawless JW, Latham MC, Stephenson LS. Iron supplementation improves appetite and growth in anaemic Kenyan primary school children. *J Nutrition* 1994; 124:645-654.
60. WHO/UNICEF/UNU - World Health Organization, United Nations Children's Fund, United Nations University. Indicators for assessing iron deficiency and strategies for its prevention (draft based on a WHO/UNICEF/UNU Consultation, 6-10 December 1993). WHO, Geneva, Switzerland; 1996.
61. Gillespie S, Kevany J, Mason J. Controlling iron deficiency. Geneva: United Nation/Administrative Committee on Coordinations/Subcommittee on Nutrition; 1991.
62. Oski F. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1993; 15:190-193.
63. Ferreira MLM, Ferreira LOC, Silva AA, Batista Filho M. Efetividade da aplicação do sulfato ferroso em doses semanais no Programa Saúde da Família em Caruaru, Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Públ* 2003; 19(2):375-381.
64. Ministério da Saúde – Brasil. Programa nacional de suplementação de ferro (versão final). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de

- Atenção Básica. Coordenação Geral de Política de Alimentação e Nutrição. Brasília; 2004.
65. Freire WB. Strategies of the Pan American Health Organization / World Health Organization for the control of iron deficiency in Latin America. *Nutr Rev* 1997; 55:183-188.
66. Brasil. Diretoria Colegiada da Agência Nacional da Vigilância Sanitária. Resolução RDC número 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico para a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. *Diário Oficial da União*; Dec 18, 2002.
67. Marchi RP. Consumo de arroz fortificado com ferro no controle da anemia. [Dissertação] São Paulo (SP): Universidade de São Paulo FCF/FEA/FSP; 2003.
68. Fisberg M, Braga JAP, Taddei JAC, Ferreira AMA, Kliamca PE, Schmidt BJ. Utilização de suplemento alimentar enriquecido com ferro, na prevenção de anemia em pré-escolares. *Pediatrics Moderna* 1996; 32: 753-758.
69. Torres MAA, Lobo NF, Sato K, Queiroz SS. Fortificação do leite fluido na prevenção e tratamento da anemia carencial ferropriva em crianças menores de 4 anos. *Rev Saúde Pública* 1996; 30:350-357.

70. Brasil, Resolução da Secretaria de Agricultura e Abastecimento – SAA – 24, de 01/08/2000. Projeto Estadual do Leite Vivaleite. Dec. Nº 45.014/2000.
71. Herbert V. Recommended dietary intakes (RDI) of iron in humans. *Am J Clinical Nutrition*.1987; 45:679.
72. Bacon BR, Olynyc JK, Brunt EM, Britton RS, Wolff RK. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999; 130:953-962.
73. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-age children and adolescents in the United State. *Pediatrics* 2001; 107(6):1381-6.
74. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term development outcome of infants with iron deficiency. *New England J Medicine* 1991; 325:687-694.
75. Logan S, Martins S, Gilbert R. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2):CD001444.
76. ACC/SCN (United Nations Administrative Committee on Coordination/Sub-Committee on Nutrition). Statement on iron deficiency control: June 1990,

- Dublin. In: Gillespie SR, Mason JB, Kevany J, ed. Controlling iron deficiency. ACC/SCN, World Health Organization, Geneva, Switzerland. State-of-the-Art-Series, Nutrition Policy Discussion, Paper 9; 1991.
77. Romani SAM, Lira PIC, Batista-Filho M, Sequeira LAS, Freitas CLC. Anemias em pré-escolares: diagnóstico, tratamento e avaliação. Recife-PE, Brasil. Arch Latinoamr. Nutr 1991;159-67.
78. Torres MAA, Sato K, Juliano Y, Queiroz SS. 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 1994; 28:410-415.
79. Szarfarc SC, Berg G, Santos ALS, Souza SB, Monteiro CA. Prevenção de anemia no primeiro ano de vida em centros de saúde do município de Santo André, São Paulo. J Pediatr 1996; 72:329-34.
80. Cardoso MA, Penedo MVC. Intervenções nutricionais na anemia. Cad Saúde Pública 1994; 10:231-240.
81. Sdepanian VL, Silvestrini WS, Morais MB. Limitação diagnóstica do exame físico na identificação de crianças com anemia. Rev Ass Med Brasil 1996; 42(3):169-174.

82. Liu X, Kang J, Zhao L, Viteri FE. Intermittent iron supplementation is efficient and safe in controlling iron deficiency and anaemia in preschool children. *Food and Nutrition Bulletin* 1995; 16:139-145.
83. Palupi L, Schultink W, Achadi E, Gross R. Effective community intervention to improve hemoglobin status in preschoolers receiving once-weekly iron supplementation. *Am J Clinical Nutrition* 1997; 65:1057-1061.
84. Coutinho GGPL, Goloni-Bertollo EM, Bertelli ECP. Effectiveness of two programs of intermittent ferrous supplementation for treating iron-deficiency anemia in infants: randomized clinical trial. *São Paulo Med J*. 2008; 126(6):314-8.
85. Dallman PR. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro no lactente e na criança pequena. *Anais Nestlé* 1996; 52:18-24.
86. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal para detecção dos casos suspeitos das doenças fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme, hemoglobinopatias e fibrose cística. Portaria nº 822, 06/06/2001; *Diário Oficial*, nº 111 – seção 1, 07/06/2001.
87. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Org. *Nelson textbook of pediatrics*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p. 1593-94.

88. International Nutritional Consultative Group (INACG). Measurements of iron status. Washington, INACG; 1985.
89. Faqih AM, Kakish SB, Izzat M. Effectiveness of intermittent iron treatment of two-to six-year-old Jordanian children with iron-deficiency anemia. *Food and Nutrition Bulletin* 2006; 27(3).
90. Pereira MG. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
91. Viteri FE, 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* 1995; 125:82-91.
92. Beaton GH, McCabe GP. Efficacy of intermittent iron supplement in the control of iron deficiency anaemia in developing countries: an analysis of experience. GHB Consulting, The Micronutrient Initiative: Ottawa-Canada; 1999.
93. Schultink WJ, Gross T, Gliwitzki M, Karyadi D, Matulessi P. Effect of daily vs. twice weekly iron supplementation in Indonesian preschool children with low iron status. *Am J Clinical Nutrition* 1995; 61:111-115.

94. Pineda O, Ashmead HD. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. *Nutrition* 2001; 17:381-84.
95. Torres MAA, Lobo NF, Sato K, Queiroz SS. Fortificação do leite fluido na prevenção e tratamento da anemia carencial ferropriva em crianças menores de 4 anos. *Rev Saúde Pública* 1996; 30:350-357.
96. Da Silva AP. Avaliação da intervenção na deficiência de ferro com fortificação de ferro aminoquelato, estudo em crianças de creches. [Tese] Botucatu (SP): Universidade Estadual de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2006.
97. Varma JL, Das S, Sankar R, Mannar MG, Levinson FJ, Hamer DH. Community-level micronutrient fortification of a food supplement in India: a controlled trial in preschool children aged 36-66 mo. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1127-33.
98. Vitolo MR, Bortolini GA. Iron bioavailability as a protective factor against anemia among children aged 12 to 16 months. *J Pediatr* 2007; 83:33-8.
99. Grillenberger M, Murphy SP, Neumann CG, Bwibo NO, Vehoef H, Hautvast JG. The potential of increased meat intake to improve iron nutrition in rural Kenyan schoolchildren. *Int J Vitam Nutr Res* 2007; 77(3):193-8.

100. Taboada H. Rol de hierro en la nutrición infantil – primeira parte. Rev Chil Ped 1983; 54:47-57.

101. Coutinho GGPL, Goloni-Bertollo EM, Bertelli ECP. Iron deficiency anemia in children: a challenge for public health and for society. Sao Paulo Med J. 2005;123(2):88-92.

7. APÊNDICES

7. APÊNDICES

Apêndice 1. Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido utilizado.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Conselho Nacional de Saúde, resolução 196/96)

Título da Pesquisa: Suplementação de ferro para o controle da anemia ferropriva em crianças de dois anos a 72 meses.

Este termo de consentimento, que foi aprovado por um Comitê de Ética, tem a finalidade de proteger e informar o participante do estudo ou seu responsável legal, que ficará com uma cópia.

Eu,.....RG.....
nascido(a) em/...../..... e domiciliado(a) à
....., município de, responsável
legal (grau de parentesco:) pelo (a)
....., fui satisfatoriamente esclarecido que:

- A)** a maior ocorrência da anemia é observada em crianças entre seis a 24 meses de idade e
- B)** em pré-escolares sua presença pode afetar o desenvolvimento físico, mental e de defesa do organismo. Desse modo, a criança poderá apresentar uma maior dificuldade na escola, como dificuldades em prestar atenção na aula; uma menor resistência contra infecções, ficando doente com maior freqüência e um atraso no desenvolvimento físico, como atraso para andar;
- C)** algumas dificuldades relacionadas ao tratamento da anemia, como a presença de efeitos indesejáveis (vômitos, ânsia e diarreia) levam as mães a parar com o tratamento. Por isso, este estudo pretende utilizar o medicamento (sulfato ferroso) uma vez por semana para diminuir o número de crianças com anemia;
- D)** o estudo será feito utilizando-se sangue, que será colhido com seringa descartável por enfermeira e o risco da colheita pode incluir inchaço e vermelhidão no local, sem qualquer outro risco para a saúde;
- E)** o material (sangue) será utilizado única e exclusivamente para o diagnóstico da anemia;
- F)** todas as informações por mim fornecidas e os resultados serão mantidos em sigilo e que, estes últimos só serão utilizados para divulgação em reuniões e revistas científicas;
- G)** estou livre para, a qualquer momento, retirar meu consentimento e que não preciso apresentar justificativas para isso;
- H)** caso a anemia não seja corrigida, após o término deste estudo, a criança continuará a receber o tratamento na creche.

Declaro que, após o esclarecimento do pesquisador, consinto na participação da criança neste estudo por livre vontade sem ter sido submetido a qualquer tipo de pressão.

Data:...../...../...../ Assinatura:.....
Representante legal

Declaração de responsabilidade: Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios deste estudo. Coloquei-me à disposição para perguntas e respondi a todas. Obtive o consentimento de maneira livre e me coloquei à disposição para esclarecimento de qualquer dúvida sobre o estudo no endereço abaixo indicado.

Data:...../...../...../
Assinatura:.....
Geraldo Gaspar Paes Leme Coutinho
Pesquisador responsável (CRM 35.950)

Dr. Geraldo Gaspar Paes Leme Coutinho
Endereço: CS III Bady Bassitt-SP; fone: 17-3258 1616.

Apêndice 2. Modelo do esquema da entrevista utilizado.

Nome da criança:_____.

Data da entrevista: ____/____/____.

Endereço completo: Rua ou Avenida:_____.

Número:_____. Bairro:_____. CEP:_____. Telefone:_____.

Data de nascimento da criança: ____/____/____.

Sexo: M () F ().

Escolaridade da mãe: nº de anos na escola _____. Não sabe _____.

Renda familiar (em salário mínimo):_____.

A criança mamou no peito? () sim () não

Por quanto tempo a criança recebeu só leite de peito, sem água ou chá?

Tempo:_____ dias.

O resultado do teste do pezinho foi normal? () sim () não () não fez.

A criança está tomando algum medicamento para anemia? () sim () não

Se sim, há quanto tempo:_____.

A criança ficou doente nas últimas duas semanas? () sim () não

Se sim, qual doença e durante quanto tempo: _____.

Hemoglobina no início do tratamento:_____ Data:

Hemoglobina no término do tratamento:_____ Data:

Peso no início do tratamento:_____ Data:

Estatura no início do tratamento:_____ Data:

8. ANEXO

Anexo 1. Aprovação do Comitê de ética em Pesquisa.



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia Estadual - Lei nº 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal nº 74.179 de 14/06/74)

Parecer n.º 009/2006

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Protocolo n.º **0708/2006** sob a responsabilidade de Geraldo Gaspar Paes Leme Coutinho, com o título "Eficácia da suplementação de ferro no controle da anemia ferropriva em crianças de 24 a 72 meses, está de acordo com a Resolução CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 13 de fevereiro de 2006.

Prof. Dr. Antonio Carlos Pires
Coordenador do CEP/FAMERP