

Diagnóstico e tratamento das anemias carenciais na gestação: consensos e controvérsias

Diagnosis and treatment of nutritional anemia in pregnancy: consensus and controversies

Ariani Impieri de Souza ¹
Malaquias Batista Filho ²

¹ Departamento de Pesquisa. Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP). Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-550

² Departamento de Nutrição. Universidade Federal de Pernambuco. Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP). Recife, PE, Brasil.

Abstract

The iron-deficiency anemia represents the nutritional disorder of higher prevalence in the whole world. The woman and child are the groups more vulnerable. Although the treatment of the anemia is one of the oldest therapeutic, this procedure is not entirely established in the routine of the health services. Therefore, the effectiveness of the treatments, the different schemes, the posology recommendations, the adhesion of the patients to the treatment and the follow-up criteria are essential points in the evaluation of proposed interventions.

Key words Anemia, iron deficiency, Pregnancy, Diagnosis

Resumo

A anemia por carência de ferro representa a deficiência nutricional de maior prevalência em todo o mundo. A mulher e a criança são os grupos biológicos mais vulneráveis. Embora seja um dos procedimentos terapêuticos mais antigos da prática médica, o tratamento das anemias carenciais não está devidamente consolidado na rotina dos serviços de saúde. Em consequência, a eficácia do tratamento, os esquemas de tratamento, as recomendações posológicas, a adesão das pacientes e os critérios de acompanhamento são pontos cruciais na avaliação das propostas de intervenção a serem implementadas.

Palavras-chave Anemia ferropriva, Gravidez, Diagnóstico

Introdução

A anemia, principalmente por carência alimentar de ferro biodisponível, representa o problema nutricional hegemônico em nível de saúde coletiva, no mundo atual, estimando-se sua ocorrência em 2.100.000.000 de casos, ou seja, mais de 1/3 de toda a população mundial. Entre os segmentos biológicos mais vulneráveis ao problema acham-se as mulheres no período reprodutivo, particularmente durante a gestação, e as crianças nos primeiros anos de vida.¹⁻⁴

Face à reconhecida importância do problema, chefes de estados ou delegações representativas de 129 países, entre os quais o Brasil, se comprometeram, formalmente, em 1990, na "Reunião de Cúpula de Nova Iorque em Favor da Infância", em reduzir de 1/3 a prevalência de anemia em mulheres na idade reprodutiva no espaço de uma década, a partir daquele ano.⁵

Diante desse posicionamento, duas questões básicas se estabelecem: por um lado, a necessidade de se dispor de um diagnóstico referencial (o chamado *base-line*) correspondente ao ano de 1990, de modo que permitisse avaliar os progressos alcançados desde então, face a proposta programática para reversão do problema; de outra parte, as ações estratégicas, principalmente no setor saúde, que deveriam ser mobilizadas para o alcance das metas estabelecidas.

Não se dispõe ainda, no Brasil, e na maior parte dos países - incluindo-se até nações desenvolvidas - de um quadro consolidado de informações consistentes que permitam definir com a necessária segurança, os níveis de prevalência de anemia em gestantes.⁶ Uma questão correlata é a natureza etiopatogênica do problema, desde que a aceitação de que a maioria dos casos se deve à deficiência de ferro pode ser um aprimorismo que deve ser questionado. É um aspecto crucial para a própria complementação diagnóstica e conseqüente definição das ações mais recomendáveis, incluindo a orientação genérica sobre o uso sistemático de compostos de ferro no ciclo gravídico.^{1,2}

Discute-se, neste artigo, alguns aspectos referentes ao diagnóstico e tratamento das anemias na gravidez como possíveis subsídios para as informações de interesse epidemiológico e clínico, procurando-se oferecer ao mesmo tempo um quadro de referências analíticas sobre as condutas de tratamento, principalmente no que se refere à terapêutica com derivados de ferro.

Deficiência de ferro e anemia ferropriva

É difícil estabelecer o diagnóstico de anemia por deficiência de ferro na gravidez, uma vez que a hemoglobina está alterada pela hemodiluição de maneira muito variável. Ademais, nesta condição, as mulheres comumente são assintomáticas ou apresentam sintomas que podem ser atribuídos às alterações fisiológicas que ocorrem na gestação normal.^{1,7} Desse modo, seria ideal conhecer o *status* de ferro da mulher no período pré-concepcional, a fim de verificar se a mesma iniciou ou não a gestação com bons estoques de ferro.¹

Do ponto de vista fisiológico, a anemia pode ser definida como um estado de deficiência de hemoglobina no sangue circulante para o transporte do oxigênio requerido para a atividade normal de um indivíduo, causando uma inadequada oxigenação tecidual resultante de uma deficiência na captação, transporte, distribuição e/ou liberação de oxigênio.⁸

Do ponto de vista etiológico, a anemia poderá ocorrer devido a perda sangüínea, destruição excessiva de eritrócitos ou deficiência de sua produção.⁸ Nessa classificação, a anemia por deficiência de ferro está incluída entre aquelas por deficiência de produção sendo o tipo mais freqüente e preocupante do ponto de vista de saúde coletiva.⁴

A World Health Organization (WHO) estabelece o limite de 11,0 g/dl, abaixo do qual se define a anemia na gestação.^{1,2} Alguns autores baseados no fato de que os efeitos indesejáveis atribuídos à anemia não são evidenciados com esse ponto de corte, adotam a necessidade de se rever os critérios atualmente vigentes na definição de anemia na gestação, propondo limites de concentração de hemoglobina de 10,0 ou 10,5 g/dl.⁹

O Center of Disease Control (CDC),¹⁰ com base em dados obtidos de mulheres norte-européias não suplementadas e gestantes norte-americanas em início de gestação, propõe uma curva normal de hemoglobina com diferentes pontos de corte, de acordo com o período da gestação, admitindo um limite inferior, em torno de 10,3 g/dl entre 20 e 24 semanas de gestação, o que corresponderia a meados do segundo trimestre.

Puolakka *et al.*,¹¹ utilizam pontos de corte da hemoglobina para definir anemia de acordo com o trimestre de gestação, sendo 11,0 g/dl para o primeiro e terceiro trimestre e 10,5 g/dl para o segundo.

Marinho e Chaves,⁷ consideram anemia na gestação quando a concentração de hemoglobina está abaixo de 11,0 g/dl ao término do primeiro trimestre e abaixo de 10,0 g/dl, no segundo e terceiro trimestres.

De acordo com as definições de morbidade materna, considera-se anemia grave quando a ocorrência de níveis de hemoglobina abaixo de 7,0 g/dl e anemia moderada quando os valores estiverem entre 7,0 g/dl e 10,0 g/dl.^{2,10} Por outro lado, a concentração da hemoglobina apresenta variações individuais e depende de circunstâncias que nem sempre estão relacionadas com deficiências nutricionais. Tradicionalmente, entretanto, tem sido usada para avaliar a anemia, por causa da necessidade de se estabelecer uma definição aplicável à população com um teste sangüíneo simples.¹²

Para decisões clínicas individuais ou em regiões onde haja recursos adequados de diagnóstico, a hemoglobina deveria, sempre que possível, ser interpretada em conjunto com outros critérios para o esclarecimento diagnóstico, uma vez que a utilização de mais de um indicador aumenta consideravelmente a especificidade do diagnóstico.^{2,3,8} Rezende¹³ lembra ainda que as modificações fisiológicas da composição sangüínea tornam difícil o reconhecimento da condição patológica e que o adequado diagnóstico de anemia na gestação, exige, por vezes, extensa investigação laboratorial. Na avaliação das alterações hematimétricas que ocorrem na gestação, têm sido utilizados com freqüência, valores de hematócrito, hemoglobina, volume corpuscular médio (VCM) e ferritina sérica.¹⁰ Entretanto, em regiões de recursos de saúde pobres ou intermediários, com prevalência elevada de anemia, a hemoglobina e o hematócrito poderiam ser utilizados como testes de triagem ou até mesmo para confirmação diagnóstica. Mais amplamente, dentre os testes para avaliar o *status* do ferro no organismo, pode-se utilizar a dosagem do ferro sérico, a capacidade total de fixação de ferro, a saturação da transferrina, a protoporfirina eritrocitária e mais recentemente, o receptor de transferrina.²

Do ponto de vista da morfologia dos eritrócitos, a anemia poderia ainda ser classificada em normocítica, microcítica ou macrocítica. Com o advento dos contadores eletrônicos de células, critérios mais apropriados foram acrescentados na avaliação morfológica dos eritrócitos sendo que o VCM, por não estar tão intimamente relacionado com deficiências agudas de ferro, torna-se o índice de excelência para definição morfológica. Uma vez que a anemia por deficiência de ferro é em geral do tipo microcítica ou seja, um VCM abaixo de 80 fentolitros (fl), seria conveniente associá-lo à hemoglobina para firmar o diagnóstico, particularmente na gestação, devido à já referida hemodiluição fisiológica que por si só alteraria os valores da hemoglobina.^{13,14}

A ferritina sérica tem sido referida como a medi-

da mais sensível para detectar a depleção do ferro estocado, na ausência de infecção ou inflamação, e tem sido também um critério útil para o diagnóstico da anemia por deficiência de ferro.¹¹ Utilizada juntamente com a dosagem de hemoglobina, a ferritina sérica aumenta a especificidade diagnóstica.^{3,11} Contudo, durante a gravidez, sua utilização e interpretação fica prejudicada, pela ocorrência de um consumo significativo desses estoques, levando a valores de ferritina diminuídos no final da gestação, mesmo considerando a suplementação de ferro adequada nesse período e havendo produção adequada de eritrócitos pela medula óssea.^{9,15,16}

Ademais, os níveis de ferritina são geralmente baixos na mulher durante toda vida reprodutiva e assim muitas mulheres já iniciam a gestação com baixas reservas de ferro.¹¹ Apesar de variações populacionais, estudos em indivíduos adultos saudáveis propõem como valores normais aqueles abaixo de 12 ng/ml. Esse limite tem sido utilizado pela maioria dos autores.^{3,9,11}

Suplementação de ferro na gestação

A estratégia de combate à deficiência de ferro e à anemia ferropriva já está bem estabelecida, consistindo resumidamente nos seguintes pontos: modificação dos hábitos alimentares, diagnóstico e tratamento das causas da perda de sangue, controle de infecções que contribuem com a anemia, fortificação de alimentos e suplementação medicamentosa com sais de ferro.^{1,2} O que se discute ainda é de que forma essa suplementação seria mais eficiente.^{17,18} Particularmente na gestação, se questiona até que ponto a suplementação profilática de ferro seria necessária, qual o momento e o esquema posológico adequado para suprir as necessidades desse período. E, uma vez diagnosticada a anemia, quais os esquemas mais eficientes, visto que os diferentes grupos biológicos podem responder de maneira diversa.^{19,20}

Apesar das evidências de que grande proporção de mulheres na idade reprodutiva carece de reservas de ferro²¹ e, portanto, já iniciam suas gestações com estoques baixos, a necessidade de suplementação de ferro de rotina nesse período ainda é controversa.¹⁹ Em uma revisão sistemática sobre suplementação de ferro na gestação, Mahomed¹⁷ não encontrou evidências de que essa medida possa alterar os resultados materno-fetais, embora tenham sido elevados os níveis de hemoglobina.

Não há dúvidas de que há uma redução nos níveis de hemoglobina durante a gestação e um aumento das necessidades de ferro nesse período.^{9,11,13}

Há, todavia, um aumento correlato da absorção do ferro e o ponto de equilíbrio está em saber até onde a queda de hemoglobina, que poderia ser fisiológica e recuperada no pós-parto, deve preocupar os profissionais de saúde.^{15,17}

Rezende¹³ defende a necessidade de se modificar a política de suplementação indiscriminada a todas as gestantes, sob o argumento de não se justificar intervir em adaptações fisiológicas que coordenam os processos de absorção, utilização e armazenamento de ferro. A hipoferremia e hemodiluição constituem uma compensação para os riscos de hipercoagulação. Ademais, a verificação dos teores de eritropoetina não aumentados, comprova a inexistência de hipóxia, não havendo pois a necessidade de tratamento ou prevenção.

Alguns autores consideram que apesar da redução da hemoglobina ser fisiológica, ocorre diminuição nos estoques de ferro, refletida pelos valores da ferritina. Esses autores defendem a utilização de ferro suplementar como rotina, a partir do terceiro trimestre de gestação.^{15,16}

Cunningham *et al.*,¹⁴ e Hallberg¹⁸ afirmam ainda que apesar da absorção do ferro estar elevada durante a gestação, a quantidade de ferro absorvido pela dieta, junto com a mobilização do ferro estocado, seria insuficiente em geral para suprir a demanda imposta pelo processo gravídico.

Programas de prevenção de anemia por deficiência de ferro e particularmente suplementação de ferro para gestantes têm sido realizados em diversos países. A grande maioria deles porém possui falhas na implementação, monitoramento ou avaliação.²²

A associação de outros micronutrientes, tais como ácido fólico, vitamina C ou vitamina A tem sido recomendada, em regiões onde se supõe que estas deficiências contribuam com a ocorrência de anemia.² É importante, portanto, conhecer as necessidades nutricionais da população na qual se pretende intervir e averiguar o potencial de múltipla etiologia no tratamento da anemia.¹⁹ Assim, ao adicionar outros micronutrientes ao ferro ou, até mesmo, ao utilizar apenas o micronutriente deficiente, obtem-se melhores resultados. Excelentes resultados na elevação da concentração da hemoglobina com emprego de vitamina A associado ao ferro e, até mesmo, com a suplementação da vitamina A isolada foram obtidos por Suharno *et al.*²³ na Indonésia. No entanto, segundo o Banco Mundial, o custo-efetividade da suplementação de vitamina A é 10 vezes maior do que da suplementação de ferro, não se justificando portanto a sua utilização em locais onde não haja altas prevalências de sua deficiência.¹ Além disso, existe a possibilidade de que tanto a deficiên-

cia quanto o excesso de vitamina A, durante gestação, possam provocar malformações fetais.²²

O ácido fólico tem sido frequentemente recomendado na gestação com o intuito de prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural.² Ainda que se saiba que a suplementação para esse fim só teria valor se feita no período periconcepcional - uma vez que o fechamento do tubo neural ocorre até o 28º dia pós-concepção - essa suplementação continua sendo recomendada, inclusive na segunda metade da gestação por *experts* da WHO.² Não há relatos de que o ácido fólico poderia melhorar a resposta dos tratamentos para anemia ferropriva.¹² No Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP), Marques *et al.*²⁴ não encontraram diferenças na resposta ao tratamento de gestantes anêmicas ao comparar três esquemas de suplementação diária com ferro, utilizando ferro isolado, em duas dosagens diferentes e ferro associado ao ácido fólico e a vitamina B12. No mesmo contexto populacional, Arruda²⁵ encontrou uma deficiência de folatos maternos de apenas 1,0% entre 309 parturientes. Deste modo, reitera-se a necessidade de se avaliar as reais características e necessidades da população a que se pretende atender.

Na discussão da condição de deficiência ou não deficiência de ferro na gestação, outro ponto-chave é saber se apenas a dieta é suficiente para complementar o suprimento dessa necessidade.⁹ Diante, porém, da decisão da suplementação, o sulfato ferroso (FeSO₄ 7H₂O) contendo 20,0% de ferro elementar, ainda é o medicamento de escolha em tratamentos populacionais, por ser de baixo custo e boa absorção. Isso apesar do surgimento mais recente do ferro quelato, de liberação entérica, que apresenta melhor tolerância, com as desvantagens de menor absorção e preço bem mais elevado.^{26,27}

Dentre os efeitos colaterais com o uso dos sais de ferro, os mais relatados têm sido os sintomas gástricos: diarreia, constipação, desconforto gástrico, pirose e náusea. Esses têm sido os motivos mais freqüentes para o abandono do tratamento, principalmente nos esquemas com doses acima de 60 mg/dia de ferro.^{1,2} Por sua vez, os distúrbios da motilidade gastrointestinal, comuns na gestação, também podem resultar em pirose, náuseas, vômitos e constipação, levando assim a superposição de sintomas e dificultando a identificação dos efeitos reais do ferro durante a gravidez.¹³ Particularmente na gestação, o temor das mulheres de gerarem fetos grandes e dificuldades no parto também tem sido relatados como causas de baixa adesão aos tratamentos.¹

Não obstante, os comitês técnicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da

Saúde do Brasil, continuam recomendando esquemas de tratamento com sulfato ferroso em comprimidos de 40 a 60 mg de ferro elementar, três vezes ao dia, totalizando 120 a 180 mg/dia de Fe principalmente na segunda metade da gestação. Apesar disso, a OMS admite evidências de que com 30 mg/dia de ferro, podem-se alcançar resultados similares.²⁸ Nos Estados Unidos, o Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)²⁹ tem enfatizado a importância de utilizar baixas doses de ferro na suplementação de gestantes, como forma de diminuir a ocorrência de efeitos colaterais.

O questionamento sobre a utilização dos esquemas habitualmente recomendados ocorre em virtude da baixa resolubilidade do medicamento no combate da anemia, a qual tem sido atribuída, em grande parte, ao abandono dos tratamentos devido à ocorrência de efeitos colaterais.^{4,26} Outra possibilidade seria a baixa absorção com os esquemas diários e com as altas doses habitualmente prescritos. Hahn *et al.*,³⁰ em 1951, já questionavam se a absorção do ferro em altas doses seria superior as das doses menores, principalmente no início da gestação. A adequada supervisão das tomadas da medicação bem como o tempo de administração tem sido sugeridos como essencial para melhorar a resposta ao tratamento.^{2,21} Baixas doses de ferro, bem como tomada única diária, têm se mostrado igualmente alternativas para melhorar a aderência e, conseqüentemente, as respostas ao tratamento.^{20,31,32}

O uso do ferro injetável só tem sido recomendado em casos de mulheres que não conseguem seguir adequadamente a prescrição por condições ou efeitos colaterais insuportáveis (vômitos severos), recomendando-se injeções diárias de 100-250 mg de ferro (2-5 ml de ferro dextran) intramuscular. Salienta-se, entretanto, que tais injeções são dolorosas e podem provocar manchas na pele.^{1,5}

A partir da referência de que o epitélio da mucosa intestinal, em ratos, se renovaria a cada 80 horas, ou seja, a cada três a quatro dias,³¹ têm-se proposto novos esquemas de tratamento para a anemia por deficiência de ferro de maneira intermitente, em intervalos de três ou sete dias, com o objetivo de evitar o efeito de bloqueio da absorção do ferro pelas células da mucosa intestinal, as quais ficariam satu-

radas.^{31,33} Recentemente, porém, tem-se questionado se esse argumento de "bloqueio de mucosa" se aplicaria à espécie humana, uma vez que há uma resposta fisiológica de diminuição de absorção de ferro, diretamente relacionada à elevação da hemoglobina e diminuição da contagem de reticulócitos, regulada pela eritropoiese após doses terapêuticas de ferro, particularmente nas gestantes.^{18,19}

Não obstante, além de esquemas alternativos utilizando doses menores, esquemas intermitentes, isto é, com doses menos freqüentes que diárias, têm sido propostos para tratamento da anemia. Alguns destes estudos têm obtido resultados bastante promissores: os primeiros ensaios clínicos para testar formas intermitentes de administração de ferro começaram a ser publicados em 1994, em mulheres em idade fértil.³² Na Indonésia foram realizados ensaios com doses intermitentes de ferro, semanalmente, em crianças pré-escolares,²⁰ gestantes,³³ e adolescentes³⁴ e encontrando-se respostas semelhantes na elevação da hemoglobina tanto com o esquema semanal quanto com o diário. Na mesma linha, outros estudos em crianças e mulheres também encontraram respostas idênticas na elevação da hemoglobina com esquemas intermitentes quando comparados com esquemas diários.^{35,36} Em Recife, Lopes *et al.*,²¹ com mulheres menstruantes, também obtiveram elevações semelhantes da hemoglobina, comparando a utilização do sulfato ferroso em esquemas semanal e diário.

Segundo o "Canadian Task Force on Preventive Health Care", as evidências das pesquisas publicadas até o momento não são suficientes para recomendar, nem para contra-indicar a suplementação de ferro de rotina durante a gestação. Aliás questiona-se se uma suplementação sistemática de ferro não traria até mesmo prejuízos. Isso não significa que não se deva continuar recomendando uma dieta balanceada e rica em ferro para as gestantes, e investigar e tratar adequadamente as anêmicas.³⁷ Ademais, nos casos em que o ferro seja necessário à suplementação, os esquemas alternativos intermitentes ainda necessitam de comprovação com estudos bem controlados, para possam ser recomendados às gestantes, em escala de saúde pública.^{2,18}

Referências

1. UNICEF (Fundo das Nações Unidas para a Infância). Preventing iron deficiency in women and children: technical consensus on key issues. New York: O Fundo; 1998.
2. WHO (World Health Organization). Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Geneva: The Organization; 2001.
3. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Screening strategies for nutritional iron deficiency. In: Fomon SJ, Zlotkin S, editors. Nutritional anemias. New York: Raven; 1992. p. 159-68. (Nestlé Nutrition Workshop Series, 30).
4. Batista Filho M, Ferreira LOC. Prevenção e tratamento da anemia nutricional ferropriva: novos enfoques e perspectivas. *Cad Saúde Pública* 1996; 12: 411-5.
5. UNICEF (Fundo das Nações Unidas para a Infância). Estratégia para melhorar a nutrição de crianças e mulheres nos países em desenvolvimento. New York: O Fundo; 1990.
6. Santos LMP, organizador. Bibliografia sobre deficiência de micronutrientes no Brasil: 1990-2000. Brasília (DF): OPAS; 2002. v. 2
7. Marinho HM, Chaves CD. Hematopatias. In: Rezende J. Obstetrícia. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002. p. 436-46.
8. Wintrobe MM, Lukens JN, Lee GR. The approach to the patient with anemia. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Wintrobe's Clinical hematology. 9. ed. London: Lea & Febiger; 1993. p. 715-44.
9. Bligh G, Sadler S, Helman T. Ironpanel: iron status and pregnancy. Disponível em: <http://www.ironpanel.org.au/>. [1999 jul 17].
10. CDC (Centers for Diseases Control and Prevention). Current trends CDC criteria for anemia in children and childbearing-age women. *Mor Mortal Wkly Rep* 1989; 38: 400-4.
11. Puolakka J, Janne O, Pakarinen A, Jarvinen A, Vihko R. Serum ferritin as a measure of iron stores during and after normal pregnancy with and without iron supplements. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 95 Suppl: 43S-51S.
12. Mahomed K, Hytten F. Iron and folate supplementation in pregnancy. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press; 1993. v. 2.
13. Rezende J. Modificações sistêmicas. In: Rezende J. Obstetrícia. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002. p. 138-56.
14. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV, Clark, SL. Williams Obstetrícia. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000.
15. Andrade GN, Araújo DAC, Andrade ATL. Alterações dos estoques de ferro durante a gestação na mulher brasileira pela medida da ferritina sérica. *J Bras Ginecol* 1996; 106: 345-9.
16. Taylor DJ, Mallen C, McDougall N, Lind T. Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1982; 89: 1011-7.
17. Mahomed K. Iron supplementation in pregnancy: Cochrane review. Oxford: Update Software, 2002. (Cochrane Library, 2).
18. Hallberg L. Iron balance in pregnancy and lactation. In: Fomon SJ, Zlotkin S, editors. Nutritional anemias. New York: Raven; 1992. (Nestlé Nutrition Workshop Series, 30).
19. Beard JL. Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 Suppl: 1288S-94S.
20. Schultink W, Gross R, Gliwitski M, Karyadi D, Matulesi P. Effect of daily vs weekly iron supplementation in Indonesian preschool children with low iron status. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 111-5.
21. Lopes MCS, Ferreira LOC, Batista Filho M. Uso diário e semanal de sulfato ferroso no tratamento de anemia em mulheres no período reprodutivo. *Cad Saúde Pública* 1999; 15: 799-808.
22. Schultink W, Gross R. Use of daily compared with weekly iron supplementation: apples and pears. [letter]. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 739-42.
23. Suharno D, West CE, Muhilal, Karyadi D, Hautvast JGAJ. Supplementation with vitamina A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonésia. *Lancet* 1993; 342: 1325-8.
24. Marques APO, Nunes R, Nacul LC, Batista Filho M. Eficácia de três esquemas de tratamento de gestantes anêmicas. *Rev IMIP* 1993; 7: 16-21.
25. Arruda IKG. Deficiência de ferro, de folato e anemia em gestantes atendidas no Instituto Materno Infantil de Pernambuco: magnitude, fatores de risco e algumas implicações nos seus conceitos [tese doutorado]. Recife: Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco.
26. Ekström E-CM, Kavishe FP, Habicht J-P, Frongillo EA Jr, Rasmussen KM, Hemed L. Adherence to iron supplementation during pregnancy in Tanzania: determinants and hematologic consequences. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 368-74.
27. Simmons WK, Cook JD, Bingham KC, Thomas M, Jackson J, Jackson M, Ahluwalia N, Kahn SG, Patterson AW. Evaluation of a gastric delivery system for iron supplementation in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 622-6. s
28. Ministério da Saúde. Assistência pré-natal: manual técnico. Brasília (DF): O Ministério; 2000.
29. CDC (Centers for Diseases Control and Prevention). Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *Mor Mortal Wkly Rep* 1998; 47: (RR-3): 1-36.
30. Hahn PF, Carothers EI, Darby WJ, Martin M, Sheppard CW, Cannon RO, Beam AS, Densen PM, Peterson JC, McClellan GS. Iron metabolism in human pregnancy as studied with the radioactive isotope, Fe⁵⁹. *Am J Obstet Gynecol* 1951; 61: 477-86.
31. 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.
32. Gross R, Schultink W, Juliawati. Treatment of anaemia with weekly iron supplementation. *Lancet* 1994; 344: 821.
33. Ridwan E, Schultink W, Dillon D, Gross R. Effects of weekly iron supplementation on pregnant Indonesian women are similar to those of daily supplementation.

- Am J Clin Nutr 1996; 63: 884-90.
34. Angeles-Agdeppa I, Schultink W, Sastroamidjojo S, Gross R, Karyadi D. Weekly micronutrient supplementation to build iron stores in female Indonesian adolescents. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 177-83.
 35. Liu X-N, Kang J, Zhao L, Viteri F. Intermittent iron supplementation in Chinese preschool children is efficient and safe. *Food Nutr Bull* 1995; 16: 139-46.
 36. Cook JD, Reddy MB. Efficacy of weekly compared with daily iron supplementation. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 117-20.
 37. Feightner JW. Routine iron supplementation during pregnancy. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Health Canada; 1994. p. 64-72. Available from: www.ctfphc.org/. [1999 Sep 12].

Recebido em 29 de setembro de 2003

Versão final reapresentada em 29 de outubro de 2003

Aprovado em 10 de novembro de 2003