

KATIA MARIA DE MELO MACHADO

ADESÃO E EFEITOS COLATERAIS AO USO DO SULFATO
FERROSO EM DIFERENTES POSOLOGIAS,
EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA:
UM ENSAIO POPULACIONAL

RECIFE

2008

Katia Maria de Melo Machado

ADESÃO E EFEITOS COLATERAIS AO USO DO SULFATO
FERROSO EM DIFERENTES POSOLOGIAS,
EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA:
UM ENSAIO POPULACIONAL

Recife

2008

KATIA MARIA DE MELO MACHADO

ADESÃO E EFEITOS COLATERAIS AO USO DO SULFATO
FERROSO EM DIFERENTES POSOLOGIAS,
EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA:
UM ENSAIO POPULACIONAL

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Nutrição do
Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal
de Pernambuco, para obtenção do título de Doutor em Nutrição

Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz
Doutor em Nutrição - Universidade Federal de Pernambuco
Professor Associado I - Departamento de Nutrição do Centro de Ciências
da Saúde - Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Luiz Oscar Cardoso Ferreira
Doutor em Medicina - Universidade Federal de Pernambuco
Professor Adjunto - Departamento de Medicina Social - Faculdade de
Ciências Médicas - Universidade de Pernambuco

RECIFE
2008

Machado, Katia Maria de Melo

Adesão e efeitos colaterais ao uso do sulfato ferroso em diferentes posologias, em mulheres em idade reprodutiva: um ensaio populacional / Katia Maria de Melo Machado. – Recife : O Autor, 2009.

198 folhas ; il., quadros., fig., tab.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Nutrição, 2009.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Sulfato ferroso. 2. Anemia ferropriva . 3. Saúde da mulher

. I. Título.

616.155.12
616.152 7

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

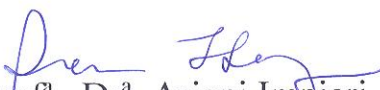
UFPE
BC2009-022

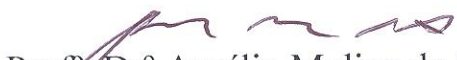
Katia Maria de Melo Machado

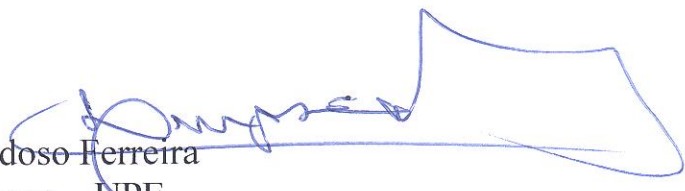
*Adesão e efeitos colaterais ao uso do sulfato ferroso em diferentes posologias,
em mulheres em idade reprodutiva: um ensaio populacional*

Tese aprovada em : 19/09/2008

Membros da Banca Examinadora


Prof^ª. Dr^a. Ariani Impieri de Souza
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira-IMIP


Prof^º. Dr^º Aurélio Molina da Costa
Universidade de Pernambuco – UPE


Prof^º. Dr^º Luiz Oscar Cardoso Ferreira
Universidade de Pernambuco – UPE


Prof^º. Dr^º Malaquias Batista Filho
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira-IMIP


Prof^ª. Dr^a Rute Cândida Pereira
Universidade de Pernambuco – UPE

Recife
2008

Dedico esta pesquisa...

Aos meus queridos filhos ...

Ana Carolina,

Bruna Maria e

José Olindo...

...Tomara Deus que essas tão amadas e jovens vidas,
um dia possam compreender melhor minha ausência,
em momentos tão belos de suas infâncias,
que não voltam jamais, nesta longa, fascinante e
difícil jornada que é a elaboração
de uma tese de doutorado.

A meus pais,

Zeneudo e Luzia...

... Fortes vidas que em todos os momentos da
minha existência estiveram marcadamente
presentes, sempre apoiando, vibrando,
amando, incentivando...
Exemplos de vida a ser seguido.

Agradecimentos

A **Deus**, presença de luz constante em todos os momentos da minha vida.

A **Ana Carolina**, minha bela, adorável e estudiosa adolescente, **Bruna**, espírito de luz e de muita sabedoria e, **José Olindo**, meu inocente e alegre menino... filhos amados, muito obrigada pelo apoio e por me fazerem acreditar que seria possível... amo muito vocês.

Aos **meus pais, Zeneudo e Luzia**, pela simples razão de existirem... presenças essenciais em toda a minha vida, desde o nascimento até a eternidade. Sou uma filha de sorte!

À minha querida tia e segunda mãe, **Prof^aDr^a Zélia Maria de Melo**, pesquisadora por natureza que sempre me estimulou desde criança aos estudos e ao saber...

Ao meu amado **Rodrigo**, companheiro de todas as horas, aquele que sempre esteve marcadamente presente em todas as etapas desta difícil jornada... serei sempre grata por este importante apoio.

Ao **Prof. Dr. Luiz Oscar Cardoso Ferreira**, torna-se difícil traduzir em palavras meus sentimentos por este pesquisador cujo brilhantismo, ética, amizade, inteligência, rigor, disciplina, dedicação, carinho, honestidade e, sobretudo, humildade se destacaram nessa jornada num complexo e difícil processo em busca do saber e da ciência.
Meus respeitos e forte admiração.

Ao **Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz**, agradeço a valiosa oportunidade de ter sido aluna da renomada Pós-graduação em Nutrição, do Departamento de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Ao **Prof. Dr. Rivaldo Mendes de Albuquerque**, pelo inesquecível incentivo em ingressar no doutorado e pela amizade e confiança depositada em mim desde o início de tudo.

Ao **Prof. Dr. José Natal Figueiroa**, pelo apoio e indiscutível competência nas questões estatísticas, indispensáveis para nossa pesquisa.

Ao **Prof. Dr. Malaquias Batista Filho**, pela sabedoria, conhecimento e experiência... servindo de estímulo aos estudos.

À atual e antiga diretoria do CISAM, **Prof^a Fátima Maria Campos Maia e Prof^a Veranice Alves Pereira**, por não terem poupado esforços e compreensão, proporcionando a mim longos períodos de afastamento do quadro médico, permitindo assim o término da tese, sem o qual nosso trabalho teria sido mais difícil de concluir.

Aos que fazem o **CISAM** que de forma direta ou indireta foram indispensáveis para a conclusão das várias etapas deste estudo. Agradecimento especial ao gerente do Laboratório de Análises Clínicas desta instituição, **André Antônio Lucena**, pelo apoio, seriedade e empenho dedicado a esta pesquisa.

Ao **Departamento Materno Infantil e de Medicina Social, ambos da Universidade de Pernambuco**, pela compreensão e incentivo nos períodos de maiores dificuldades na elaboração desta tese de doutorado.

Ao **Departamento de Nutrição da UFPE em especial aos docentes da Pós - Graduação**, pelos ensinamentos e, sobretudo pela gentil acolhida durante o desenvolvimento deste trabalho.

Especial agradecimentos a **D. Neci Maria Santos do Nascimento**, com sua meiguice peculiar... Pessoa humana extraordinária, de muita luz e infinita paz... Obrigada por tudo.

Aos **colegas de turma do doutorado**, pelos momentos de descontração e alegria vividos juntos...

Aos meus queridos alunos da graduação de medicina e bolsistas da Universidade de Pernambuco, **Mário Alves da Costa Júnior, Viviane Pontes Medeiros, Ana Caroline Monteiro Moraes, Aline de Oliveira Ribeiro Viana, Gina Larissa dos Santos Nascimento, Márcia Liana Monteiro Ramos, Fabianne Souza Coelho Cavalcanti e Marcelo Henrique de Melo Luna Machado**, pela enorme colaboração no desenvolvimento do estudo, sem o qual seria muito difícil a conclusão da jornada...

A **Roseane Almeida**, pelas importantes orientações na formatação e estruturação das referências da tese.

À antiga e atual secretária do Departamento de Medicina Social **Paloma Nascimento dos Santos e Taciana Ataíde da Silva**, pela ajuda prestada na organização dos bolsistas e na informática.

Às **mulheres participantes do estudo**, pela fundamental contribuição na realização desta pesquisa e pela grande confiança depositada em nós, servindo de reflexão e motivação para novos estudos.

ADESÃO E EFEITOS COLATERAIS AO USO DO SULFATO FERROSO
EM DIFERENTES POSOLOGIAS,
EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA:
UM ENSAIO POPULACIONAL

Resumo

O sulfato ferroso (SF) representa o tratamento de eleição para um dos problemas de maior magnitude e importância em saúde pública do mundo, a deficiência de ferro e a anemia ferropriva. No entanto, a baixa adesão ao tratamento devido aos efeitos colaterais deste mineral limitando sua efetividade, representa um grande desafio ainda a ser superado no controle desta doença carencial. Objetivou-se conhecer o grau de adesão e associações ao uso do SF, efeitos colaterais, perfil e motivos do abandono ao seu tratamento aplicado em diferentes posologias entre mulheres. Realizou-se um ensaio populacional, randomizado, duplo cego e controlado por placebo em 727 mulheres não-grávidas de 20 a 49 anos, durante oito semanas, em ambulatório de ginecologia da UPE entre outubro/05 a outubro/06, recrutadas por amostra probabilística sistemática e alocadas aleatoriamente em oito grupos com tomadas diárias de 300mg de SF ou duas vezes por semana e durante (DR) ou no intervalo das refeições (IR). O uso dos comprimidos foi registrado mediante questionário aplicado semanalmente por telefone. Encontrou-se *regular* adesão (74,2%) ao uso do SF e não houve associações significativas entre adesão ao SF e as variáveis estudadas. O uso diário de comprimidos (SF/placebo) comparado com o semanal, independentemente do horário, diminuiu significativamente a adesão ($p<0,001$). A presença do SF nos comprimidos reduziu significativamente a adesão quando comparado com placebo, independentemente da posologia ($p<0,001$). Encontrou-se menor adesão no uso diário do SF, comparado com o semanal, independentemente do horário das tomadas ($p<0,001$), contudo tomar SF no intervalo ou durante a refeição não interferiu com a adesão da mulher no estudo ($p=0,930$). O abandono do experimento ocorreu em 102 mulheres (15,9%) principalmente por efeitos colaterais e quase 84,0%, pertenciam aos grupos de SF ($p<0,001$). Diarréia (55,5%), náusea (22,5%) e constipação (19,6%) motivaram os abandonos em todos os grupos. O uso do SF diariamente no IR foi quem provocou mais

abandono no experimento (40,0%). Diarréia foi mais freqüente com o uso do SF na refeição e a constipação, no intervalo desta ($p<0,001$). Registraram-se 8,2% relatos de queixas nos telefonemas (principalmente mal estar e diarréia) sendo 85,7% para o grupo de SF. O uso do SF interferiu positivamente na presença de queixas quando comparado com placebo, $p<0,05$. Nos grupos de uso apenas de SF, 72,6% das queixas pertenciam ao uso diário quando comparadas com o semanal, com diferenças estatisticamente significantes ($p<0,001$). Náusea e diarréia foram as únicas queixas que apresentaram diferenças estatisticamente significantes quando comparadas com o horário da tomada, sendo náusea no intervalo e diarréia durante a refeição. Conclui-se que o uso diário do SF apresentou mais relatos de queixas, efeitos colaterais e abandono ao tratamento do que o semanal e que diarréia foi uma variável que esteve presente em todas as formas de uso do SF. Recomenda-se, como uma possibilidade posológica, o uso semanal do SF independentemente do horário da aplicação, como modalidade de melhor adesão.

Palavras-chave: Sulfato ferroso. Ensaio. Placebo. Saúde da mulher. Anemia ferropriva/terapia. Efeitos colaterais. Adesão.

ADHESION AND SIDE EFFECTS TO THE USE OF FERROUS SULFATE IN
DIFFERENT POSOLOGIES,
IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN:
A POPULATION TRIAL

Abstract

Ferrous Sulfate (FS) represents the elected treatment for one of the widest and most important public health problems in the world, iron deficiency anemia. However, low adhesion to treatment due to such mineral side effects limits its efficacy and effectiveness, which represents a great challenge to overcome in the control of this disease. We aimed to know the level of adhesion and associations with the use of FS, side effects, profile and reasons for its treatment abandonment in different posologies among women. A population trial was carried out, randomized, double blinded and controlled by placebo, in 727 non-pregnant women from 20 to 49 years old, during eight weeks, at a gynecology ambulatory from UPE between October/05 and October/06, recruited by systematic probabilistic sample and allocated in eight groups with daily applications of 300 mg ferrous sulfate or twice a week, during (DM) or between meals (BM). Tablets use was registered in a questionnaire applied by phone weekly. We found *great* adhesion (74.2%) to FS use and there were no significant association between FS adhesion and studied variables. Daily use of the tablets (FS/placebo), compared to weekly use, independently of the timetable, diminishes significantly the adhesion ($p<0.001$). Presence of FS in the tablets reduced significantly the adhesion when compared to placebo, independently of posology ($p<0.001$). We found less adhesion in daily use of FS, compared to weekly use, independently of the applications timetable ($p<0.001$), however taking FS between meals or during them had no interference with women's adhesion in the study ($p=0.930$). Abandonment of the experiment occurred in 102 women (15.9%) mainly because of side effects, and almost 84.0% of them were from FS groups ($p<0.001$). Diarrhea (55.5%), nausea (22.5%) and constipation (19.6%) motivated the abandonments in all groups. Daily use of FS between meals had the highest level of abandonment of the experiment (40.0%). Diarrhea was more frequent with the use of FS during meals and constipation, between meals ($p<0.001$). We registered 8.2% complaints in the phone calls (mostly malady and diarrhea) 85.7% from

the FS group. The use of FS interfered positively in the presence of complaints when compared to placebo, $p<0.05$. In groups using only FS, 72.6% of the complaints were from the daily use group, compared to weekly use group, with statistical significant differences ($p<0.001$). Nauseas and diarrhea were the only complaints that presented statistical significant differences when compared to applications timetable, with nausea in the BM group and diarrhea in the DM group. We conclude that the group of daily use of FS presented more complaints, side effects and abandonment of treatment than the group of weekly use and that diarrhea was a present variable in all forms of FS use. It is recommended, as a posology possibility, the weekly use of FS, independently of the applications timetable, which seems to be the best posology alternative.

Keywords: Ferrous sulfate. Trial. Placebo. Women's health. Iron deficiency anemia /therapy. Side effects. Adhesion.

Lista de Figuras, Quadros e Tabelas

Figura 1	Esquema estratégico para a investigação epidemiológica.	93
Quadro 1	Pontos de corte para a definição de anemia de acordo com grupos biológicos ao nível do mar. WHO (2001).	54
Quadro 2	Efeito colateral que motivou o abandono do experimento por grupo de tratamento com sulfato ferroso entre mulheres. Recife, 2006.	181
Quadro 3	Principais queixas relacionadas à modalidade de uso do sulfato ferroso relatadas pelas mulheres que abandonaram o experimento. Recife, 2006.	182
Tabela 1	Comparação entre os grupos de suplementação com sulfato ferroso (SF) quanto à frequência e o horário das tomadas, por tempo médio de permanência em semanas das mulheres no estudo. Recife, 2006.	138
Tabela 2	Comparação entre o uso diário e semanal, segundo horário de tomada dos comprimidos, independentemente da presença do princípio ativo, por tempo médio de permanência das mulheres no estudo em semanas. Recife, 2006.	139
Tabela 3	Comparação entre os grupos de experimentos quanto à frequência e o horário das tomadas em relação à refeição e suas médias de permanência no estudo em semanas. Recife, 2006.	140
Tabela 4	Número de participantes no início (n_i) e no final (n_f) do experimento, percentual e classificação do grau de adesão por grupo de estudo. Recife, 2006.	141
Tabela 5	Número de mulheres que não completaram as oito semanas do estudo, de acordo com a semana de abandono, por grupos de aplicação do sulfato ferroso. Recife, 2006.	142
Tabela 1	Distribuição entre os oito grupos de experimentos com sulfato ferroso (SF) e placebo, das 102 mulheres que abandonaram o estudo. Recife, 2006.	172
Tabela 2	Principais queixas relatadas nos grupos de aplicação do sulfato ferroso (SF) e placebo entre os 4.656* contatos telefônicos	173

realizados no experimento. Recife, 2006.

Tabela 3	Distribuição das queixas nos grupos de aplicação do sulfato ferroso, diário e semanal (duas vezes por semana), entre os 2.218* contatos telefônicos realizados no experimento. Recife, 2006.	174
Tabela 4	Distribuição das queixas nos grupos de aplicação do sulfato ferroso na refeição e no intervalo desta, entre os 2.218* contatos telefônicos realizados no experimento. Recife, 2006.	175
Tabela 5	Presença de queixas com o uso do sulfato ferroso (SF), quanto à frequência e horário das tomadas, entre os 284 contatos telefônicos realizados com as 102 mulheres que abandonaram o estudo. Recife, 2006.	176
Tabela 6	Distribuição das queixas entre os grupos de uso do sulfato ferroso diário e semanal, durante (DR) e no intervalo das refeições (IR), entre os 284 contatos telefônicos, das 102 mulheres que abandonaram o experimento. Recife, 2006.	177

Lista de Abreviaturas e Siglas

CDC	Centers for Diseases, Control and Prevention
CISAM	Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros
DIU	Dispositivo intra-uterino
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão
DR	Durante a refeição
EPI-INFO	Programa de Epidemiologia para Microcomputadores
Fe	Ferro
Fl	Fentolitro (10^{-15} litros)
IMC	Índice de massa corporal
IMIP	Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira
IR	Intervalo da refeição
OR	Odds ratio
SEMANAL	Uso duas vezes por semana
SF	Sulfato ferroso
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UNICEF	Fundo Internacional das Nações Unidas para a Infância
UPE	Universidade de Pernambuco
WHO	World Health Organization
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica

Sumário

CAPÍTULO I	INTRODUÇÃO	19
CAPÍTULO II	REVISÃO DA LITERATURA	30
	1 ADESÃO MEDICAMENTOSA	32
	1.1 Aspectos Metodológicos da Mensuração da Adesão	32
	1.2 Magnitude da Adesão e da Não-adesão ao Tratamento Medicamentoso	38
	1.3 Fatores Associados à Adesão ao Tratamento Medicamentoso	42
	1.4 Conseqüências da Não-adesão ao Tratamento Medicamentoso	46
	Referências	49
	2 ANEMIA FERROPRIVA	54
	2.1 Definição e Classificação	54
	2.2 Magnitude, Distribuição Geográfica e Tendência Temporal	55
	2.3 Etiologia e Determinantes da Deficiência de Ferro	56
	2.4 Grupos Biológicos Vulneráveis à Anemia Ferropriva	58
	2.5 Conseqüências da Anemia	62
	2.6 Principais Parâmetros de Avaliação do Estado Nutricional do Ferro	63
	2.7 Conteúdo e funções do Ferro no Organismo	66
	2.8 O Enfrentamento do Problema	67
	2.8.1 Suplementação com Sulfato Ferroso	69
	2.8.2 Efeitos Colaterais do Sulfato Ferroso	74
	Referências	78
CAPÍTULO III	MÉTODOS	89
	3.1 Local da Coleta dos Dados	91
	3.2 Seleção da População de Estudo: Critérios de Inclusão e Exclusão	91

3.3	Desenho Epidemiológico	92
3.4	Randomização dos Grupos e Duração do Estudo	92
3.5	Fluxo da Coleta dos Dados e Equipe de Trabalho	93
3.6	Esquema e Administração dos Tratamentos com Sulfato Ferroso e Placebo	95
3.7	Variáveis e Conceitos	96
3.8	Tamanho da Amostra	99
3.9	Consentimento e Questões Éticas	100
3.10	Banco de Dados	101
3.11	Controle e Qualidade dos Dados	101
	Referências	102
CAPÍTULO IV	RESULTADOS EM ARTIGOS ORIGINAIS	103
	ARTIGO 1: Adesão ao Uso do Sulfato Ferroso em Diferentes Posologias, em Mulheres em Idade Reprodutiva no Recife - 2006	106
	ARTIGO2: Efeitos Colaterais do Sulfato Ferroso, Administrado em Diferentes Posologias, em Mulheres em Idade Reprodutiva em um Serviço Universitário no Recife	143
CAPÍTULO V	CONSIDERAÇÕES FINAIS	178
	ANEXOS /APÊNDICES	184
Anexo A	Regulamentação da Defesa e Normas de Apresentação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco	185
Anexo B	Parecer do Comitê de Ética da Universidade de Pernambuco / UPE	186
Anexo C	Parecer de Aprovação do ARTIGO 4 para Publicação Pela Comissão Científica da Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil	187
Apêndice A	Encaminhamento do ARTIGO 1 aos Cadernos de Saúde Pública	189
Apêndice B	Encaminhamento do ARTIGO 2 à Revista de Saúde Pública	190
Apêndice C	Consentimento Livre e Esclarecido	191

Apêndice D	Questionário de Recrutamento	192
Apêndice E	Questionário das Entrevistas Telefônicas Semanais	193
Apêndice F	ARTIGO 3 (Resumo): Prevalência de Anemia em Mulheres em Idade Reprodutiva e sua associação com métodos contraceptivos em um Serviço Universitário em Recife – 2006	194
Apêndice G	Encaminhamento do ARTIGO 3 à Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia	195
Apêndice H	ARTIGO 4 (Resumo): Estado Nutricional e Fatores Associados ao Sobrepeso e Obesidade em Mulheres em Idade Reprodutiva - Recife – 2006	196

➤ **CAPÍTULO I**

➤ **INTRODUÇÃO**

INTRODUÇÃO

A carência de ferro, desde os estágios iniciais da deficiência às manifestações clínicas mais evidentes, constitui atualmente, devido, sobretudo, à sua magnitude, um dos problemas mais graves em saúde pública do mundo. Possui natureza multicausal e de difícil ação preventiva, uma vez que está associada, dentre outros, a fatores culturais, políticos, socioeconômicos, assistenciais, fisiopatológicos.^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

A estimativa mundial da prevalência de pessoas acometidas pela carência de ferro corresponde em média a 30,0% a 36,0% de toda a população do planeta, o que representa um contingente de aproximadamente 2,3 bilhões de pessoas afetadas em diferentes graus de intensidade.^{2, 3, 7, 8, 9, 10, 12} Os grupos biológicos mais atingidos são o materno-infantil (gestantes e crianças de 6 a 24 meses de idade), mulheres em idade reprodutiva e crianças em fase de crescimento acelerado.^{6, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18} Esta alta prevalência fica ainda mais evidente quando é comparada com outros problemas prioritários da nutrição em saúde pública como exemplo a carência do iodo, a hipovitaminose A ou a desnutrição energético-protéica.^{12, 19, 20, 21, 22}

Observa-se que a tendência temporal das carências nutricionais é de declínio da prevalência, no entanto a deficiência de ferro continua mantendo níveis elevados e até mesmo em ascensão como em muitas regiões, caracterizando uma preocupação constante dos governos e instituições de pesquisa de países desenvolvidos e em desenvolvimento.²³

Apesar de não serem equivalentes, o termo *anemia* em estudos de base populacional muitas vezes é utilizado como sinônimo de *anemia por deficiência de ferro*.^{4, 14} A importância deste agravo nutricional como sério problema de saúde pública se fundamenta não apenas na sua elevada magnitude, mas, sobretudo nas consequências biológicas e sociais produzidas em todas as suas formas de apresentação.^{12, 14, 18}

A condição clínica de deficiência de ferro nem sempre é facilmente identificada, sendo muitas vezes não diagnosticada, sobretudo na sua fase de instalação, onde de forma insidiosa, vai gradualmente progredindo com seus sintomas inespecíficos até interferir nos indicadores de morbimortalidade nos grupos mais vulneráveis.^{12, 14, 18} A anemia

ferropriva pode causar fadiga, diminuição da produtividade no trabalho e do desempenho motor, cognitivo e mental, retardo no crescimento pôndero-estatural em crianças, além de distúrbios comportamentais como irritabilidade, pouca atenção, apatia e, ainda, maior suscetibilidade às infecções e aumento nos índices de prematuridade e de baixo peso ao nascer.^{3, 12, 14, 18, 24, 25, 26, 27, 28, 29}

A implementação de políticas e programas de saúde objetivando minimizar a elevada prevalência da anemia ferropriva em escala populacional tem sido há muitos anos uma meta dos formuladores e gestores de saúde em âmbito nacional, bem como de organismos internacionais. A melhoria dos padrões dietéticos, o combate aos parasitos espoliadores de sangue, o enriquecimento de alimentos e a suplementação com sais de ferro utilizando diferentes modalidades terapêuticas são estratégias que vêm sendo utilizadas desde a década de 50 do século passado como medidas de enfrentamento deste agravo nutricional.^{30, 31, 32}

A eficácia da suplementação de ferro na prevenção e no tratamento da deficiência desse mineral no organismo é tema amplamente aceito por estudiosos do assunto, no entanto, o conhecimento e o combate da carência específica de ferro, apesar de bem estabelecidos em termos teóricos, não têm se mostrado efetivo para a resolução do problema. Questões relacionadas à biodisponibilidade do ferro dos alimentos, às dietas ricas em substâncias que dificultam o seu aproveitamento biológico (inclusive em alimentos enriquecidos) e os problemas da absorção e da baixa adesão ao tratamento, principalmente pelos efeitos colaterais deste mineral, têm sido apontadas como fatores limitantes à eficácia dos programas de prevenção e tratamento da anemia em larga escala.^{32, 33}

Apesar de o tratamento de eleição da anemia ferropriva ser feito com sais de ferro, principalmente o sulfato ferroso, sendo este a referência contra o qual se mede a eficácia de todos os outros compostos, a intolerância gastrointestinal que muitas vezes ele provoca, tem limitado sua efetividade.³⁴ Os aspectos relacionados com a baixa adesão ao tratamento devido aos efeitos colaterais deste mineral têm sido relatados como um grande desafio ainda a ser superado no controle desta importante doença carencial.^{32, 35,}

Os efeitos colaterais atribuídos ao uso dos sais de ferro ocorrem em uma frequência de 6,0% a 31,0% dos casos e os sinais e sintomas mais comumente encontrados são náusea, gosto metálico na boca, pirose, dor abdominal, diarreia ou constipação.^{34, 38} O mecanismo responsável por estes efeitos adversos parece estar relacionado a um fenômeno de produção de radicais livres, desencadeado pelo ferro iônico produzindo dano na mucosa gastrintestinal.³⁹

Numa tentativa de aumentar a efetividade ao uso dos sais de ferro, novas possibilidades terapêuticas têm sido investigadas através da redução da aplicação das doses, utilizando esquemas como o de administração intermitente, em uma a duas vezes por semana.^{31, 32,}
⁴⁰ Em tese, estas novas modalidades terapêuticas aumentariam a absorção do medicamento, por um mecanismo de redução do bloqueio desta absorção provocado pelas doses habituais ditas "elevadas" e por outro lado, aumentaria a adesão ao tratamento, ao reduzir os efeitos colaterais indesejáveis.^{32, 35, 36, 37} Maiores doses de suplementação de ferro parece que além de apresentar mais efeitos colaterais a nível gástrico como pirose, náusea, dor epigástrica e dispepsia, aumentam a possibilidade de se ter efeitos indesejáveis na absorção e no metabolismo de outros nutrientes.³⁴

Conhecer a adesão a um determinado tratamento não é uma tarefa simples nem universalmente compreendida pelos estudiosos do comportamento humano, sendo a baixa acurácia nos métodos de mensuração um dos maiores obstáculos encontrados.⁴¹ Alguns estudos valorizam a efetividade do tratamento (resultado em condições reais) e interpretam a adesão apenas em termos de fracasso ou triunfo, não importando o cumprimento da prescrição indicada.⁴²

Outros valorizam o cumprimento da "norma" mensurando a adesão em termos da posologia e da duração do tratamento, levando em conta a quantidade, os horários das tomadas e a duração em termos de unidade de tempo. É possível avaliar ainda a adesão em termos biofarmacológicos, isto é, mensurar um componente do metabolismo da substância em termos da presença em um fluido corporal. Essas possibilidades de

mensuração podem ser utilizadas de forma isolada ou associadas.⁴² A complexa questão da adesão a um tratamento medicamentoso pode ser abordada mediante fatores relativos às características da enfermidade e da equipe de saúde, aos esquemas de tratamento da doença (incluindo os efeitos colaterais produzidos), àqueles inerentes ao próprio paciente e, ainda aos aspectos socioeconômicos. Estes fatores atuam e interagem de forma conjunta sendo difícil a interpretação isolada de cada um desses.⁴²

A OMS ⁴² considera em seu conceito a adesão como um cumprimento a uma norma pré-estabelecida por profissionais de saúde, isto é, à prescrição terapêutica e suas orientações higiênico-dietéticas e comportamentais, não importando o resultado do tratamento.⁴²

A maioria das propostas terapêuticas envolve prescrições de medicamentos, sendo assim, é evidente que seu cumprimento constitui parcela importante e elemento determinante na expectativa de resultado favorável àquele tratamento.⁴² A principal consequência da não-adesão a qualquer tratamento é o agravamento do estado clínico do paciente com ausência de cura da doença ou a falta de controle ou até mesmo a cronificação da mesma, piorando a qualidade de vida do indivíduo afetado sob o aspecto clínico, econômico e profissional.⁴²

O estudo da adesão ao complexo sulfato ferroso x anemia x deficiência de ferro representa ainda um desafio à pesquisa na área da saúde coletiva considerando a magnitude do agravo e sua extensão geográfica e biológica, suas consequências e que as possibilidades de enfrentamento, mesmo estabelecidas há quase um século, não têm dado conta de conter/resolver o problema de forma satisfatória. E, ainda, tornam-se necessários mais estudos que tentem conhecer a adesão aos sais de ferro no combate a uma doença que cursa muitas vezes de forma assintomática ou que os sintomas são amenos e, quando graves inespecíficos.

A relevância da pesquisa se verifica ainda pela extensão do problema, tanto do ponto de vista geográfico, como populacional, pelos agravos biológicos e pelas repercussões sociais causados pela anemia e principalmente pela possibilidade da contribuição para o conhecimento e para a redução do problema. Posologias semanais com doses

intermitentes trariam possibilidades de menos efeitos colaterais e aumentariam a adesão, diminuiriam os custos da administração do sal e teriam, conseqüentemente, um alcance maior aos grupos vulneráveis.

Este estudo objetivou conhecer o grau de adesão ao uso do sulfato ferroso e os efeitos colaterais apresentados bem como pretendeu avaliar, ainda, os possíveis fatores associados com a adesão, o perfil e os motivos do abandono ao tratamento com o uso deste mineral aplicado em diferentes posologias entre mulheres em idade reprodutiva em um serviço universitário em Recife/Pernambuco.

Os resultados deste estudo estão apresentados em artigos científicos de acordo com a regulamentação do Colegiado da Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (Anexo A).

O primeiro artigo intitula-se “*Adesão ao uso do sulfato ferroso em diferentes posologias, em mulheres em idade reprodutiva no Recife-2006*” e objetivou conhecer o grau de adesão e o perfil de abandono ao uso do sulfato ferroso segundo diferentes posologias e, ainda, os possíveis fatores associados à adesão em mulheres em idade reprodutiva. Este manuscrito foi enviado para ser submetido à apreciação e posterior publicação nos Cadernos de Saúde Pública. (Apêndice A).

O segundo artigo objetivou conhecer os efeitos colaterais ao tratamento com sulfato ferroso em diferentes posologias, assim como os motivos apresentados para os abandonos do experimento pelas mulheres não-grávidas, em idade reprodutiva, atendidas em um serviço de saúde em uma universidade no Recife. Investigou-se se a administração apenas duas vezes por semana do sulfato ferroso apresentaria efeitos colaterais diferentes das doses diárias habitualmente recomendadas pelos compêndios de terapêutica médica, bem como se observou se houve ou não diferenças, com relação às queixas apresentadas, quando o sulfato ferroso foi administrado após as refeições ou nos intervalos destas. Estes resultados encontram-se no artigo “*Efeitos colaterais do sulfato ferroso, administrado em diferentes posologias, em mulheres em idade reprodutiva.*” Este manuscrito foi enviado para ser submetido à análise do Conselho Editorial da Revista de Saúde Pública (Apêndice B).

Referências

- 1- MONTEIRO, C. A.; SZARFARC, S. C.; MONDINI L. A tendência secular da anemia na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). **Rev. Saúde Públ.**, v. 34, p. 62-72, 2000.
- 2- MAÇÃO, L. S. **Estudo comparativo entre os aumentos das ferremias, determinados sem a administração prévia de ferro; após as administrações de sulfato ferroso, e complexo ferro-peptídeo.** 2003. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. São Paulo.
- 3 - HAAS, J. D.; BEARD, J. L.; MURRAY-KOLB, L. E.; DEL MUNDO A, M.; FELIX, A.; GREGORIO, G. B. Iron-biofortified rice improves the iron stores of nonanemic Filipino women. **J Nutr**, v. 135, n. 12, p. 2823-2830, 2005.
- 4 - DE PAZ, R.; HERNÁNDEZ-NAVARRO, R. Manejo, prevención y control del síndrome anémico secundario a deficiência férrica. **Nutr Hosp**, v. 20, n. 5, p. 364-367, 2005.
- 5 - PEREIRA, R. C. **Suplementação semanal com sulfato ferroso associado ou não à vitamina A em escolares: um estudo de base experimental.** 2005. Tese (Doutorado) - Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco – Recife, PE.
- 6 - PEREIRA, R. C.; FERREIRA, L. O. C.; DINIZ, A. S.; BATISTA FILHO, M.; FIGUEIROA, J. N. Eficácia da suplementação de ferro associado ou não à vitamina A no controle da anemia em escolares. **Cad. Saúde Pública**, v. 23, n. 6, p. 1415-1420, 2007.
- 7 - VITERI, F. E.; HERCBER, G. S.; GALAN, P.; GUIRO, A.; PREZIOSI, P. Absorption of iron supplements administered daily or weekly: a collaborative study. In: **Nestlé foundation for the study of the problems of nutrition in the world. Annual Report.** Switzerland: Nestlé, 1993, p. 82-96.
- 8 - CDC (Centers for Diseases, Control and Prevention). Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 47, n. 3, 1998.
- 9 - FERREIRA, L. O. C. **A ação do sulfato ferroso administrado em doses diárias e semanais em escolares da mata sul de Pernambuco: um ensaio terapêutico.** 1998. Tese (Doutorado) - Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco – Recife, PE.
- 10 - SANTOS, M. F. B. Programa de assistência às anemias, parasitoses e desnutrição no estado da Bahia. In: **Encontro Norte Nordeste sobre anemias e parasitoses. Livro de resumos.** Bahia: UNEB, 1999, v. 1, p. 27-28.
- 11 - CAVALCANTI, N. V.; FERREIRA, L. O. C.; PEREIRA, R. C.; BATISTA FILHO M. Comparação da efetividade do sulfato ferroso, administrado em doses

bissemanais, exclusivamente, e associada à vitamina A em pré-escolares de creches públicas do Recife. In: **VII Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva, 2003. Brasília, DF. Livro de resumos II.** ABRASCO: Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2003. v. 8, supl. 2.

12 - OLIVARES, G. M.; WALTER, K. T. Consecuencias de la deficiencia de hierro. **Rev Chil Nutr**, v. 30, n. 3, p. 226-233, 2003.

13 - MOURA, E. C.; SANTOS, A. M.; PACHECO, C. E. Anemia ferropriva em escolares de Campinas, São Paulo: prevalência, sensibilidade e especificidade de testes laboratoriais. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, v.1, n. 2, p.123-127, 2001.

14 - WHO (World Health Organization). **Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers.** Geneva: WHO, 2001.

15 - MORASSO, M. DEL C.; MOLERO, J.; VINOCUR, P.; ACOSTA, L.; PACCUSSI, N.; RASELLI, S.; FALIVENE, G.; VITERI, F. E. Iron deficiency and anemia in pregnant women from Chaco, Argentina. **Arch Latinoam Nutr**, v. 52, n. 4, p. 336-343, 2002.

16 - AGUAYO, V. M.; KONÉ, D.; BAMBA, S. I.; DIALLO, B.; SIDIBÉ, Y.; TRAORÉ, D.; SIGNÉ, P.; BAKER, S.K. Acceptability of multiple micronutrient supplements by pregnant and lactating women in Mali. **Public Health Nutr**, v. 8, n. 1, p. 33-37, 2005.

17 - U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for iron deficiency anemia - including iron supplementation for children and pregnant women. Rockville, Md.: **Agency for Healthcare Research and Quality**, May, 2006.

18 - PAIVA, A. A.; RONDO, P. H. C.; PAGGLIUSI, R. A. Relação entre o estado nutricional de ferro de parturientes e seus recém-nascidos. **Rev. Saúde Públ.**, v. 41, n. 3, p. 321-327, 2007.

19 - FAO / OMS – **Conferência Internacional sobre Nutricion - Elementos principais de estratégias nutricionales.** [S.l.], 1992. p. 1-42. (Documento temático n.6: Prevención de las carencias específicas de micro nutrientes).

20 - SOMMER, A.; WEST, K. P. **Vitamin A deficiency: health, survival and vision.** Oxford: Oxford University Press, 1996.

21 - SEMBA, R. D.; BLOEM, M. W. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. **Eur J Clin Nutr**, v. 56, p. 271-281, 2002.

22 - LIMA, A. C. V. M. S. **Anemia ferropriva, fatores determinantes e impacto da suplementação semanal de ferro em lactentes da Zona da Mata Meridional de Pernambuco.** 2003. Tese (Doutorado) - Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco – Recife, PE.

23 - BATISTA FILHO, M.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, S. 1, p. 81-91, 2003.

- 24 - SCRIMSHAW, N. S. **International Workshop on iron – deficiency anemia.** Food and Nutrition Bulletin, v. 17, n. 1, p. 1-2, 1996.
- 25 - WEST, C. E. **Iron deficiency: The problem and approaches to its solution.** Food and Nutrition Bulletin, v. 17, n. 1, p. 37-41, 1996.
- 26 - PAIVA, A. A.; RONDÓ P. H. C.; GUERRA-SHINOHARA, E. M. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. **Rev. Saúde Públ.**, v. 34, n. 4, 2000.
- 27 - HALTERMAN, J. S.; KACZOROWSKI, J. M.; ALIGNE, C. A.; AUINGER, P.; SZILAGYI, P. G. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. **Pediatrics**, v. 107, p. 1381-1386, 2001.
- 28 - ALGARIN, C.; PEIRANO, P.; GARRIDO, M.; PIZARRO, F.; LOZOFF, B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. **Pediatr Rev**, v. 53, p. 217-223, 2003.
- 29 - VERDON, F.; BURNAND, B.; STUBI, C. L.; BONARD, C.; GRAFF, M.; Michaud, A. et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. **BMJ**, 326:1124, 2003.
- 30 - OMS (Organização Mundial de Saúde) - **L'anémie ferriprive: rapport d'un groupe d'étude.** Geneve, 1959. (Série de Rapports Techniques, n. 182).
- 31 - RIDAN, E.; SCHULTINK, W.; DILLON, D.; GROSS, R. Effects of weekly iron supplementation on pregnant women are similar to those of daily supplementation. **Am J Clin Nutr**, v. 63, p. 884-890, 1996.
- 32 - SOUZA, A. I.; BATISTA FILHO, M.; FERREIRA, L. O.C.; FIGUEIROA, J. N. Efetividade de três esquemas com sulfato ferroso para tratamento de anemia em gestantes. **Rev Panam Salud Publica**, v. 15, n. 5, p. 313-319, 2004.
- 33 - VITERI, F. E. Suplementación con hierro para el control de la deficiencia de hierro en poblaciones en riesgo. En: O'DONNELL, A. M., VITERI, F.E., CARMUEGA, E. **Deficiencia de hierro: denutrición oculta en América Latina**, eds. CESNI, Buenos Aires, 1997, p. 231-257.
- 34 - SÖLVELL, L. Oral iron therapy - side effects. In: HALBERG, L.; HARWERTH, H. G.; VANNOTI, A. **Iron Deficiency: Pathogenesis, Clinical Aspects and Therapy.** London: Academic Press. p. 573-583, 1970.
- 35 - OLIVARES, G. M. Iron supplementation. **Rev. chil. nutr.**, v. 31, n. 3, p. 272-275, 2004.
- 36 - YOUNG, M. W.; LUPAFYA, E.; KAPENDA, E.; BOBROW, E. A. The effectiveness of weekly iron supplementation in pregnant women of rural northern Malawi. **Trop Doct**, v. 30, n. 2, p. 84-88, 2000.

- 37 - VITOLO, M. R.; BOSCAINI, C.; BORTOLINI, G. A. Baixa escolaridade como fator limitante para o combate à anemia entre gestantes. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 28, n. 6, p. 331-339, 2006.
- 38 - FAIRBANKS, V.F. Laboratory testing for iron status. **Hosp Pract (Off Ed)**, v. 26, suppl 3, p. 17-24, 1991.
- 39 - LUND, E. K.; WHARF, S. G.; FAIRWEATHER-TAIT, S. J.; JOHNSON, I. T. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. Erratum In: **Am J Clin Nutr.**, v. 78, n. 3, p. 498, 2003. **Am J Clin Nutr**, v. 69, n. 2, p. 250-255, 1999.
- 40 - LOPES, M. C.S.; FERREIRA, L. O. C.; BATISTA FILHO, M. Uso diário e semanal de sulfato ferroso no tratamento de anemia em mulheres no período reprodutivo. **Cad. Saúde Pública**, v. 15, n. 4, p. 799-808, 1999.
- 41 - HAYNES, R. B. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**, Issue 2, 2004.
- 42 - WHO (World Health Organization). **Adherence to Long-term Therapies: Evidence for action**. Geneva: WHO, 2003.

➤ **CAPÍTULO II**



REVISÃO DA LITERATURA

1. ADESÃO MEDICAMENTOSA

A adesão a tratamento medicamentoso, fator de importância clínica e social, é um tema extremamente complexo e de elevada relevância, uma vez que compreende uma série de ações, comportamentos e decisões envolvendo questões médicas, políticas, sociais e culturais.^{1, 2} O estudo da adesão aos regimes terapêuticos vem sendo objeto de interesse da prática médica no decorrer de toda a sua história. Hipócrates já fazia referência a este fato quando afirmava que *os pacientes freqüentemente mentem quando dizem que tomaram certos medicamentos.*³

Ao contextualizarmos o comportamento humano frente à saúde torna-se condição inevitável a difícil tarefa de conceituar a adesão. Considerando a relevante importância da participação ativa do indivíduo inserido no contexto do planejamento terapêutico de sua doença, o conceito de adesão torna-se então amplo e coloca o paciente como agente fundamental nesta dinâmica na medida em que ele colabora com a equipe de saúde na cura ou controle de sua doença.^{4, 5}

A Organização Mundial de Saúde⁵ define a adesão como “a extensão em que o comportamento de uma pessoa, em termos de tomar medicamentos, seguir dietas e executar mudanças no estilo de vida, corresponde à sua concordância com as recomendações provenientes de profissionais de saúde.”

1.1 Aspectos Metodológicos da Mensuração da Adesão

Mensurar o grau de adesão de um indivíduo a um determinado tratamento, conforme referido anteriormente, não é uma tarefa simples nem universalmente estabelecida pelos estudiosos do comportamento humano, sendo a baixa acurácia nos métodos de mensuração um dos maiores obstáculos encontrados.⁶

Apesar da ampla variedade de estudos existentes sobre adesão medicamentosa na literatura científica, se percebe claramente que há uma forte limitação comparativa entre eles, devido ao fato dos mesmos possuírem metodologias, conceitos e definições diferentes, utilizando diversos procedimentos para mensurá-la, o que torna difícil a

interpretação e análise dos resultados, fazendo com que nenhum deles apresente especificidade e sensibilidade suficientes para serem considerados como de *padrão-ouro*.^{5, 7, 8}

Alguns estudos interpretam a adesão através de condutas que fazem um tratamento fracassar ou triunfar, mesmo que não se tenha seguido na íntegra as orientações médicas, enquanto outros a consideram como parte significativa e fundamental da prescrição, independentemente de seus resultados.^{6, 9, 10} De uma forma ou de outra, todos reconhecem a elevada magnitude do impacto que o problema da baixa adesão às prescrições médicas tem tido no âmbito dos sistemas de saúde por se tratar de um ponto fundamental para a resolubilidade de um tratamento.^{6, 9, 10} Torna-se necessário estabelecer algum critério conceitual entre paciente aderente e não-aderente, uma vez que existem diferenças comportamentais, psíquicas e sociais entre o abandono completo do tratamento, a super ou subutilização ou até mesmo a omissão ocasional de doses pelo paciente e que requer portanto diferentes tipos de intervenções estratégicas no manejo da relação saúde-doença.^{6, 11}

Sendo a adesão um tema que perpassa todas as ações em saúde e que deve ser desempenhado por todos os profissionais nos serviços de saúde, ele conseqüentemente implica em vínculos, sejam eles com a própria condição, seja com o aspecto social e comportamental e de interações que vão muito mais além do que, por exemplo, a simples ingestão de comprimidos.¹

Tendo em vista que algum grau de não-adesão é universal, torna-se necessário estabelecer um ponto de corte sobre o nível de adesão necessário para a obtenção de uma mensuração e uma resposta terapêutica adequada para a total eficácia do planejamento terapêutico.^{6, 11}

Em relação à tomada de comprimidos propriamente dita, a situação ideal é o cumprimento de 100,0% da prescrição para qualquer doença em pauta.⁶ A ingestão de 95,0% ou mais dos medicamentos prescritos é considerado como uma boa adesão à terapêutica aos anti-retrovirais no tratamento da Aids.¹ Os estudos que envolvem a questão da adesão medicamentosa na terapêutica da hipertensão arterial sistêmica

admitem que o consumo de 80,0% dos anti-hipertensivos prescritos podem ser suficientes para o controle da hipertensão.^{6,7}

Os métodos de mensuração da adesão ao tratamento farmacológico podem ser classificados em diretos e indiretos.^{11, 12} Os métodos diretos são fundamentados nos relatos de Hipócrates que já recomendava questionar a veracidade das informações dos pacientes em relação ao cumprimento do tratamento.^{11, 12} Estes consistem na supervisão direta da tomada do medicamento e na detecção analítica de fármacos ou de seus metabólitos nos fluidos biológicos através de marcadores não-tóxicos adicionados aos medicamentos, com a intenção de verificar se o mesmo foi administrado ou tomado na dose e frequência prescrita.^{11, 12}

A observação direta da ingestão do medicamento é um método que oferece muitas dificuldades de ser executado na prática clínica, principalmente na condução de doenças crônicas ou as que requerem tratamentos de longa duração.^{1, 11}

A pesquisa da droga no organismo do paciente é um procedimento invasivo e de elevado custo, além disso, apenas detecta o uso recente do medicamento, o que pode muitas vezes classificar falsamente o paciente em aderente ou não-aderente¹¹ e muitas vezes essa estratégia pode ser influenciada por diversos fatores biológicos e individuais, como dieta, absorção ou excreção.¹

Os métodos indiretos consistem da avaliação dos resultados terapêuticos do tratamento, da informação obtida por entrevistas com o paciente, da contagem de comprimidos, da estimativa médica, dos diários elaborados pelos pacientes, da monitoração eletrônica, do registro de liberação dos medicamentos na farmácia ou da frequência às consultas agendadas. Este embora menos acurado que os de avaliação direta são mais utilizados devido ao baixo custo e ser de mais fácil execução.^{6, 11, 12, 13, 14}

A entrevista com os pacientes é um método que vem sendo muito utilizado em estudos sobre adesão, no entanto, os métodos de entrevistas que priorizam a subjetividade de uma forma geral tendem a ser menos efetivos do que os registros mais objetivos, de maneira que o relato pessoal tende a ser pouco real e superestimado. Este instrumento

simples e de baixo custo muitas vezes aparece como único método empregado nos estudos de mensuração de adesão e pode ser realizado através de questionários padronizados ou de conversas informais.^{7, 15, 16}

Uma relevante vantagem deste método por entrevistas, utilizando não apenas questões objetivas, mas também subjetivas, é que ele possibilita se trabalhar com os motivos associados com a adesão ao medicamento¹³ além de que o auto-registro de um paciente não aderente tem mais fidedignidade do que a informação de adesão, facilitando neste caso ações estratégicas mais eficazes para aumentar a adesão a determinado tratamento.⁵ Esquecimentos, constrangimentos, tentativas de agradar o médico ou de não decepcioná-los e de evitar conflitos são alguns motivos associados com o fato do paciente não informar completamente a verdade no momento da entrevista.^{10, 17}

Segundo Jiménez,¹⁴ a habilidade do entrevistador parece ter um importante papel na veracidade das informações colhidas de modo que as perguntas não devem entre outras recomendações, induzir culpas nos pacientes por não terem cumprido a prescrição.

Os testes de Haynes-Sacket⁴ e de Morisky¹⁸ são alguns instrumentos estruturados descritos na literatura e direcionados para os estudos de adesão sempre como uma tentativa de melhorar a avaliação indireta da mensuração da adesão ao tratamento através da entrevista em diferentes doenças. No primeiro teste percebe-se uma forte relação de cumplicidade entre o entrevistador e o paciente onde as dificuldades são expostas e estimuladas a serem faladas para que se obtenha o maior número de informações possíveis sobre a adesão. O segundo questionário, chamado Teste de Morisky-Green-Levine, é o mais utilizado na prática e muito aplicado em pacientes asmáticos e hipertensos. Ele consta de quatro questões objetivas sobre horário, esquecimento, percepção de efeitos colaterais e ausência de sintomas. Ao contrário do anterior, este não tem espaço para que as dificuldades sejam expressas não havendo um aprofundamento individualizado.^{10, 19}

O paciente é classificado, segundo o teste de Morisky¹⁸, no grupo de alto grau de adesão, quando as respostas a todas as perguntas são negativas. Porém, quando pelo menos uma das respostas é afirmativa, o paciente é classificado no grupo de baixo grau

de adesão. Esta avaliação permite, também, discriminar se o comportamento de baixo grau de adesão é do tipo intencional ou não intencional, sendo ainda possível caracterizar o tipo de comportamento de baixa adesão, como por exemplo, esquecimento ou descuido.^{10, 19}

Segundo alguns autores, a capacidade do profissional de saúde em estimar ou predizer o grau de adesão de um paciente a um tratamento é geralmente baixa e altamente imprecisa exibindo certa tendência em superestimar a adesão.^{12, 13}

Os diários são registros feitos pelos próprios pacientes onde eles anotam as tomadas dos medicamentos e seus horários. Este é um modelo limitado e superestimado na mensuração da adesão, pois o paciente pode registrar e não tomar necessariamente o medicamento e mais uma vez ele pode esconder do médico a forma como realizou o seu tratamento na verdade.^{11, 13}

A contagem de comprimidos é caracterizada pela comparação entre a quantidade de comprimidos entregues ao paciente contida na embalagem e a que restou, após um determinado tempo estimado previamente para este controle. Apesar de ser muito utilizado em estudos clínicos, este método de mensuração da adesão apresenta as desvantagens de envolver o deslocamento da equipe ou do paciente até a unidade de saúde para a contagem dos comprimidos além de superestimar a adesão diante da possibilidade de outros membros da família ingerir o medicamento, limitando um pouco assim a sua eficácia como método de mensuração da adesão.⁵

Em estudo realizado na Colômbia para caracterizar os determinantes psicossociais em adolescentes anêmicas, a adesão foi mensurada através da contagem de comprimidos, e este método mostrou-se com uma elevada acurácia quando comparado com outros métodos de avaliação indireta da adesão.²⁰

A monitoração eletrônica como método de mensuração indireta da adesão consiste na presença de um dispositivo instalado na tampa dos frascos dos medicamentos que registra cada vez em que ele é aberto. Apresenta, no entanto algumas limitações

principalmente ao fato de não haver uma garantia de que o medicamento foi ingerido apesar de se ter o registro de abertura do recipiente.^{5, 11, 14, 20}

Hyder e colaboradores²¹ investigaram em gestantes se os efeitos colaterais do sulfato ferroso aplicados em doses diárias ou semanais reduziriam à adesão a terapêutica de suplementação com este mineral. Trabalhando com doses de 60 mg de ferro elementar, os autores utilizaram como um dos métodos de mensuração da adesão o sistema eletrônico de monitoração da abertura dos recipientes contendo o medicamento. Desta forma havia uma comparação entre o número de vezes que a em gestante abria o frasco e o número de comprimidos prescritos para ela, estabelecendo-se um percentual para classificar a adesão associado com a permanência delas no estudo em semanas.

Outra forma indireta de mensurar a adesão é o registro da liberação dos medicamentos na farmácia comunitária. Este modelo, no entanto, apresenta algumas peculiaridades tais como a necessidade do paciente sempre obter o medicamento no mesmo local, assim como as planilhas de banco de dados de registro de cada paciente devem estar sempre atualizadas, inclusive sobre os ajustes de doses ou troca de medicamentos ao longo do acompanhamento de cada paciente.^{22, 23, 24} Esta forma de mensuração também está sujeita a uma superestimação da adesão, pois o fato de apanhar os medicamentos pode não garantir que os mesmos serão ingeridos corretamente.^{17, 24}

A avaliação da adesão ao tratamento a partir do comparecimento dos pacientes às consultas agendadas está fundamentada no fato de que aqueles que não comparecem às consultas médicas provavelmente também não seguem a receita prescrita. Este modelo necessita que a unidade de saúde apresente um total controle sobre as faltas e seus motivos acreditando que muitas vezes o não comparecimento às consultas pode não ter relação com a adesão ao tratamento medicamentoso.¹¹

Uma vez que nenhum método de mensuração da adesão possui especificidade e sensibilidade suficientes para ser considerado o padrão ouro, a forma mais adequada de avaliar a adesão seria utilizar uma combinação deles aumentando assim a acurácia dos métodos.⁵

1.2 Magnitude da Adesão e da Não-adesão ao Tratamento Medicamentoso

Vários estudos de adesão englobam as doenças crônicas como possuindo características semelhantes e com taxas médias de adesão de aproximadamente 50,0% para todos os tipos de tratamento. No entanto, particular atenção deve ser dada à definição específica de doença crônica, pois a Aids e a tuberculose têm exigências diferentes de outras doenças não-contagiosas como hipertensão, diabetes, depressão e anemia ou outras situações como a anticoncepção, que não é sequer definida como doença, mas que também pode ser avaliada sob o aspecto da adesão na saúde.^{1, 25}

Apesar de existir na literatura diversos estudos envolvendo adesão ao tratamento medicamentoso entre os portadores de doenças crônicas como a hipertensão arterial sistêmica,^{5, 18, 26, 27} o diabetes mellitus,^{5, 28, 29} a tuberculose,⁵ a Aids^{5, 24} e a doença renal crônica³⁰ entre outras, percebe-se que no tocante a anemia, são poucos os estudos envolvendo as questões da adesão ao tratamento e seus fatores associados principalmente no Brasil; e ainda assim, eles apresentam metodologias variadas o que tornam os resultados bastante vulneráveis com grande probabilidade de haver distorções da estimativa real da adesão.¹⁰

Torna-se importante ressaltar que a adesão vai muito mais além da tomada do medicamento, mas também como os mesmos estão sendo tomados em relação aos horários e outras particularidades.¹ Sob este olhar menos de 59,0% das doses são administradas nos intervalos corretos. Para tratamentos farmacológicos de curta duração as taxas de não-adesão estão abaixo de 30,0%.³¹

Percebe-se que a curva de distribuição da adesão ao tratamento das doenças crônicas não é contínua durante todo o curso do tratamento da doença. No entanto a literatura mostra que uma boa adesão nas primeiras semanas após o início do tratamento parece ser um importante fator preditivo de uma boa adesão a longo prazo.¹

Em relação à hipertensão, a Organização Mundial de Saúde⁵ cita estudos em que na China, na Gâmbia e nas ilhas Seicheles, apenas 43,0%, 27,0% e 26,0% de pacientes com hipertensão aderem ao tratamento medicamentoso respectivamente. Mesmo em

países desenvolvidos, como os Estados Unidos, apenas 51,0% dos pacientes tratados para hipertensão aderem ao tratamento prescrito.⁵

Brito e colaboradores²⁴ em estudo realizado no Rio Grande do Norte para avaliar a adesão medicamentosa em pacientes adultos utilizando anti-retrovirais para tratamento da Aids, aplicaram no estudo como medida indireta da adesão, o comparecimento programado à farmácia para dispensação de medicamentos prescritos. Adotando como conceito de boa adesão o comparecimento de 80,0% das visitas programadas para obter os medicamentos, os autores encontraram uma baixa taxa de adesão, onde apenas 64,1% estavam presentes nas datas previstas para dispensação dos medicamentos.

No tocante às doenças crônicas do trato digestivo, Dewulf e colaboradores² avaliaram a adesão ao tratamento prescrito através de um estudo transversal utilizando a entrevista e a aplicação do já referido Teste de Morisky¹⁸ como instrumentos de mensuração da adesão. O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e encontrou 86,3% de adesão pelo método da entrevista e 41,8% pela aplicação do citado teste. Os autores concluem que pacientes com doenças digestivas crônicas freqüentemente têm baixo grau de adesão ao tratamento medicamentoso com predomínio de comportamento não-intencional de baixa adesão tipo descuido ou esquecimento, evidenciado pelo Teste de Morisky.¹⁸

A adesão também não foi considerada elevada em estudo sobre o uso profilático dos anti-retrovirais realizado entre mulheres sexualmente vitimadas em São Paulo, apesar da relevante importância do tema e do fato de ser uma terapia de curta duração. Este estudo revelou que apesar da conscientização feita pelos serviços de saúde sobre a necessidade da realização deste esquema terapêutico por apenas trinta dias, um total de apenas 76,0% delas aderiram ao tratamento de profilaxia da Aids.³²

Quanto às doenças renais crônicas foi encontrada também uma baixa prevalência de adesão à terapêutica farmacológica (61,0%), entre os pacientes atendidos no ambulatório de nefrologia do Hospital Universitário no Ceará.³⁰

Quanto à literatura sobre adesão ao uso do sulfato ferroso para o tratamento de anemia em mulheres, objeto deste estudo, percebe-se que também diferem bastante entre elas

em relação à metodologia aplicada e na sua mensuração. Morasso e colaboradores,²² trabalhando de forma randomizada com 364 gestantes pertencentes a uma província da Argentina onde 35,8% delas eram anêmicas por deficiência de ferro, encontraram que apesar de 75,0% das gestantes freqüentarem o pré-natal assiduamente, apenas 13,0% delas, apanharam o suplemento de ferro disponibilizado gratuitamente na farmácia do próprio serviço até o final do pré-natal. Os autores concluíram que o foco de tratamento da anemia ferropriva deveria estar antes do período gestacional e que medidas para aumentar a adesão ao uso dos sais de ferro se fazem necessária nesta região de forma emergencial.

Achado semelhante a este obteve Piammongkol e colaboradores³³ em estudo desenvolvido na zona rural da Tailândia com gestantes anêmicas. Esta região possui uma estimativa de prevalência de anemia ferropriva entre as gestantes em torno de 37,8%. Os autores relatam que apesar de 97,0% das mulheres que realizaram pré-natal neste estudo terem recebido os comprimidos de suplementação com sulfato ferroso, a adesão a este mineral foi de apenas 12,0 % no final da gestação.

Dairo & Lawoyin³⁴ defendem a idéia de que apesar do conhecimento de que a suplementação com sais de ferro na gestação seja fundamental para o aumento da concentração de hemoglobina, outros fatores interferem fortemente com a adesão ao uso deste medicamento, principalmente a nível de atenção primária na saúde. Através de um estudo de caso controle, os autores encontraram uma taxa de adesão de apenas 37,5% em 597 gestantes estudadas. Estudando um grupo de adolescentes na Colômbia, Cromer e colaboradores,³⁵ encontraram uma taxa de adesão de 67,0% ao uso de sais de ferro no tratamento da anemia ferropriva.

Em contrapartida, achados diferentes aos anteriores obteve Aguayo e colaboradores²³ em estudo realizado no Senegal, região onde 73,0% das gestantes são anêmicas por deficiência de ferro. Neste experimento foi investigada a adesão entre as mulheres grávidas quanto ao uso do sulfato ferroso associado ao ácido fólico comparando com esquemas contendo apenas micronutrientes sem a adição de ferro ou do ácido fólico, ambos com posologia diária. A duração do estudo quanto ao uso do suplemento foi a mesma preconizada pelo Ministério da Saúde deste país, que recomenda administrar o

medicamento desde a primeira consulta de pré-natal até cerca de três meses do pós-parto.

Os autores concluíram que a adesão de um modo geral aos dois esquemas foi considerada alta. No entanto, houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos onde a presença do sulfato ferroso interferiu negativamente na adesão das mulheres ao estudo (suplementação com micronutrientes 257,5 +/-32,7 comprimidos com média de adesão de 95,4 % e esquema com ferro e ácido fólico 238,5 +/-20,9 comprimidos com média de adesão de 92,2%; $p=0,008$). A adesão foi mensurada de forma indireta de acordo com o registro do número de comprimidos obtidos na dispensação na farmácia comunitária.

Olsen e colaboradores³⁶ também encontraram boa adesão em seu estudo duplo cego, controlado por placebo realizado na Dinamarca sobre efetividade com o uso de sais de ferro no enfrentamento da anemia ferropriva, apesar de não terem obtido resposta satisfatória no tratamento da anemia. Após um ano de investigação atribuíram a outros fatores tais como à dose inadequada ou a deficiências do próprio organismo de outros micronutrientes, o fato de não terem tido boa resposta aos esquemas posológicos nas concentrações de hemoglobina da população estudada.

Através de um ensaio clínico randomizado onde foram utilizados três esquemas terapêuticos com sulfato ferroso (60mg de ferro elementar) em um total de 150 gestantes atendidas na clínica de pré-natal do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP) em 2000 e 2001, Souza³⁷ encontrou que a adesão diminuiu na medida em que aumentou a frequência das doses prescritas com diferença estatisticamente significativa. Para as mulheres que utilizaram o sulfato ferroso uma vez por semana, a adesão foi de 91,6%. No grupo que utilizou duas vezes por semana, 83,0% e para quem tomou diariamente, a adesão foi de 71,4%, ($p=0,010$).

Estudo sobre a adesão ao uso de sulfato ferroso em doses habituais durante um período de 14 semanas foi desenvolvido por Hyder e colaboradores²¹ em 50 centros de saúde de pré-natal na região rural de Bangladesh. Os autores encontraram maior adesão no grupo que usou o sulfato ferroso em doses semanais (93,0%) quando comparado com o grupo

que usou doses diárias deste sal (61,0%), com diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$).

1.3 Fatores Associados à Adesão ao Tratamento Medicamentoso

Adesão à terapêutica é um fenômeno extremamente complexo e sujeito a influência de múltiplos fatores, porém de crucial importância para o sucesso do tratamento, por este motivo identificar os aspectos relacionados à não-adesão torna-se de fundamental importância para que estratégias de intervenção possam ser desenvolvidas.^{5, 38, 39}

Segundo a Organização Mundial de Saúde⁵ os cinco grandes pilares do estudo sobre os aspectos associados com a adesão medicamentosa são: (1) fatores sociais e econômicos; (2) a equipe e o sistema de cuidado com a saúde; (3) as características da doença; (4) sua terapêutica e, (5) os fatores relacionados ao próprio paciente. Desta forma, diferentes aspectos não diretamente ligados a medicamentos, tais como demográficos, sociais, culturais e econômicos podem interferir na adesão e conseqüentemente no padrão de utilização de medicamentos, tanto no consumo quanto na prescrição dos mesmos.¹⁰

Os motivos associados com a baixa adesão medicamentosa podem estar de uma forma geral relacionados com as dificuldades no acesso, o custo financeiro elevado, os efeitos colaterais apresentados pela medicação e ainda, com uma posologia inconveniente e complexa. Acrescentando ainda a negação da doença, falhas na interpretação correta das instruções, esquecimento, descrença no tratamento, acreditar, equivocadamente, que já tomou medicamentos o suficiente, temer dependência do medicamento, ser indiferente ao seu estado de saúde ou até mesmo por pequenos obstáculos como deglutir comprimidos ou abrir a embalagem.^{5, 10, 39}

Os resultados encontrados na literatura sobre a influência dos fatores sociodemográficos na adesão medicamentosa são muitas vezes controversos.¹³ No entanto, apesar de não ser consenso na literatura, eles parecem ser relevantes para a adesão ao tratamento, sendo a não-adesão mais freqüente em países em desenvolvimento e em comunidades mais pobres.^{5, 13, 40}

A falta de acesso à aquisição do medicamento é ponto de grande importância na adesão ao tratamento sendo necessário haver uma ação conjunta entre todos os governantes a nível federal, estadual e municipal, comunidades e usuários para que a despesa com medicamentos se faça presente como parte do investimento em saúde pública. Desta forma as estratégias para a dispensação gratuita de medicamentos poderão corresponder às reais necessidades do país.^{10, 41, 42}

No Brasil, a falta de acesso aos medicamentos é um problema evidente e deve ser um dos primeiros fatores analisados nos estudos de adesão: se o paciente não dispõe de recursos ou não tem acesso ao medicamento, então ele provavelmente não irá aderir ao tratamento de forma satisfatória.^{10, 43}

Nos estudos de Aguayo e colaboradores²³, realizado em mulheres anêmicas na África, os autores concluíram que quando o acesso aos medicamentos é garantido, a adesão ao tratamento é elevada, sendo as informações dadas pelos agentes de saúde, instrumento fundamental neste processo de enfrentamento da anemia por deficiência de ferro.

A distribuição gratuita do suplemento contendo sulfato ferroso e ácido fólico também foi o fator que mais contribuiu para a continuidade do uso deste medicamento em estudo qualitativo de Aikawa e colaboradores⁴⁴ sobre os fatores associados com a adesão ao uso dos sais de ferro realizado entre mulheres adultas vietnamitas.

Alguns estudos na literatura, no entanto sugerem que os aspectos demográficos e socioeconômicos, caso analisados isoladamente, não são geralmente fatores preditivos da adesão.^{1, 2} Relatam ainda que os altos índices de não-adesão não referenciam a questão da disponibilização dos medicamentos como principal agente interferindo com a adesão, demonstrando que, para esses autores, o acesso ao medicamento não é um entrave importante.^{1, 2}

Piammongkol e colaboradores³³ corroboram com esta idéia onde em seu estudo apesar de quase a totalidade de mulheres que estavam realizando pré-natal terem recebido os comprimidos de suplementação com sulfato ferroso, apenas um pouco mais de 10,0% delas aderiram ao tratamento.

A complexidade da associação dos fatores relacionados com a adesão se traduz muitas vezes com a interferência de outros aspectos neste fenômeno, fato demonstrado por Crape e colaboradores,⁴⁵ através de um estudo populacional realizado em mulheres em idade reprodutiva na Cambódia, com fornecimento gratuito de suplemento contendo sais de ferro para populações tanto de alta como de baixa renda. Observaram que entre as mulheres de mais alta renda, 58,0% delas apanharam o medicamento e as de mais baixa renda, 49,0%, obtiveram este suplemento, com uma diferença estatisticamente significativa, sugerindo que as mulheres com nível socioeconômico mais baixo necessitam entre outras ações, serem mais motivadas ao uso dos suplementos de ferro.

Em contrapartida, Hyder e colaboradores,²¹ trabalhando com suplementação de sulfato ferroso nas gestantes em Bangladesh não encontraram associações estatisticamente significante entre a adesão e fatores socioeconômicos (76,0% de adesão para o grupo socioeconômico mais baixo e 79,0% para os estratos econômicos mais elevados; $p=0,734$).

Em relação à escolaridade vários autores sugerem que os aspectos educacionais interferem na adesão, onde geralmente, pacientes bem informados sobre sua doença e sobre como e quando usar os medicamentos prescritos apresentam menores riscos de não-adesão ao tratamento.^{13, 39, 40} A baixa escolaridade parece influenciar negativamente à adesão medicamentosa reduzindo em até 20,0% as chances de uma boa adesão, interferindo tanto na compreensão da história da doença, nas estratégias de prevenção como na ingestão de medicamentos propriamente dita.^{24, 46}

A questão da faixa etária possivelmente interferir na adesão aos tratamentos propostos poderia representar um importante fator no seguimento das prescrições, parecendo que a não-adesão poderia ser maior em faixas etárias extremas, como as crianças e os idosos assim como em determinados grupos biológicos, a exemplo dos adolescentes.^{40, 47}

Em relação às mulheres, no estudo de Dairo & Lawoyin,³⁴ aquelas com idade acima de 35 anos quando comparadas com mulheres com idades inferiores a 35 anos, obtiveram menor adesão ao uso sulfato ferroso com diferenças estatisticamente significantes ($p<0,001$). Diferente de Hyder e colaboradores,²¹ que não encontraram a idade como

fator importante na adesão ao uso deste sal mineral entre gestantes em estudo referido anteriormente.

Há autores que consideram o gênero como um fator importante, atribuindo ao masculino as maiores prevalências de não-adesão^{40, 47} enquanto outros não acreditam na influência desta característica.^{13, 31}

Aspectos relacionados com o estado civil e apoio familiar parecem interferir em alguns estudos com a adesão aos medicamentos.^{34, 40} As mulheres solteiras no estudo de Dairo & Lawoyin³⁴ aderiram menos ao uso do sulfato ferroso do que as que eram casadas, com diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,001$).

Alguns aspectos biológicos e reprodutivos e a possível correlação deles com a adesão medicamentosa foram estudados por Hyder e colaboradores.²¹ Entretanto não foi evidenciada no experimento destes autores associação significativa entre as variações do IMC (Índice de Massa Corporal), número de filhos tidos e níveis de concentrações de hemoglobina, caracterizados pela presença ou ausência de anemia, com maior ou menor adesão ao uso de suplementação com sulfato ferroso entre gestantes em Bangladesh.

A adesão ao regime terapêutico aplicado é geralmente mais baixa se a comunicação e a interação entre o paciente e o profissional de saúde são deficientes.¹ A ausência de informação constitui uma das principais razões pelas quais 30,0% a 50,0% dos pacientes não usam os medicamentos conforme a prescrição.⁴⁸

A intervenção com foco único e exclusivo nos aspectos biológicos da consulta médica e à falta de clareza quanto ao fluxo de atendimento no serviço por parte dos profissionais de saúde, bem como o pouco conhecimento e o entendimento inadequado sobre sua doença representam fatores que irão repercutir na adesão aos serviços de saúde e até mesmo no seguimento das prescrições.^{1, 46}

A adesão ao tratamento diminui na medida em que aumentam a complexidade e a duração da terapêutica (número de drogas, número de comprimidos e número de doses ao dia). É relatado ainda na literatura que a adesão ao tratamento pode diminuir à medida que o regime proposto interferir nas atividades diárias e no estilo de vida do

paciente, bem como nos hábitos alimentares, tais como necessidade de se tomar os medicamentos em jejum ou durante as refeições e principalmente, se o esquema terapêutico apresentar efeitos colaterais importantes.¹

Quanto aos aspectos relacionados ao próprio paciente acredita-se que a adesão ao tratamento seria em grande parte influenciada por valores, crença e principalmente pela percepção que o indivíduo tem sobre a sua própria doença que, muitas vezes pode ser diferente da percepção do profissional.^{3, 13}

A percepção do risco que a doença oferece e da sua vulnerabilidade frente à mesma, assim como a expectativa dos pacientes sobre a eficácia e os efeitos adversos do tratamento, podem dificultar a compreensão sobre a gravidade da enfermidade e prejudicar a adesão.^{10, 40, 47}

A adesão ao tratamento tende a ser menor em pacientes com distúrbios ou deficiência mental e onde existe falta de apoio familiar e psicológico. Também parece ser menor naqueles que apresentam uma atitude pessimista em relação à sua doença associada a um componente depressivo e em uso de substâncias psicoativas.¹

1.4 Conseqüências da Não-adesão ao Tratamento Medicamentoso

A maioria das propostas terapêuticas envolve prescrições de medicamentos, sendo assim é evidente que seu uso adequado constitui parcela importante e elemento determinante primário na expectativa de resultado favorável àquele tratamento.⁵ O melhor plano terapêutico poderá fracassar se não for seguido corretamente pelo paciente parecendo, portanto que está bem estabelecida a correlação entre a não-adesão ao seguimento terapêutico de forma satisfatória e seus resultados.^{5, 49}

Em se tratando das principais conseqüências que a não-adesão ao tratamento prescrito pode repercutir na saúde das pessoas, o resultado mais previsível é a falha terapêutica, com agravamento do estado clínico do paciente, fato que acarretaria acentuado retardo na recuperação da saúde gerando danos muitas vezes irreversíveis para a vida do indivíduo.^{2, 50, 51} Destaca-se ainda como conseqüência a ausência de cura, a falta de controle ou até mesmo a cronificação da doença, levando a não recuperação adequada

da saúde com sofrimento desnecessário do indivíduo, produzindo, portanto aumento da morbidade e da mortalidade precoce, piorando, por fim, a qualidade de vida do indivíduo afetado sob o aspecto clínico, profissional, econômico e social.^{5, 31, 48}

Sob a avaliação econômica, a não-adesão representa prejuízos importantes ao sistema de saúde, através da inefetividade terapêutica, internamentos hospitalares desnecessários e evitáveis os quais acarretam custos adicionais em procedimentos diagnósticos e terapêuticos, falta ao trabalho e ainda na insatisfação do paciente com os serviços de saúde.^{5, 48}

Os custos da não-adesão aos tratamentos medicamentosos nos Estados Unidos relacionados principalmente aos medicamentos não utilizados, às consultas adicionais, aos atendimentos de emergência, hospitalizações e aos exames complementares diagnósticos são avaliados aproximadamente entre 25 e 100 bilhões de dólares por ano.⁵²

Quanto às conseqüências aos profissionais de saúde, percebe-se que a baixa adesão do paciente a um esquema terapêutico proposto pelo médico, pode gerar para este interferência importante na credibilidade da eficácia do regime terapêutico aplicado induzindo, inclusive, a investigações desnecessárias, aumentando custos e desgastes muitas vezes evitáveis.^{13, 52}

A não-adesão ao tratamento medicamentoso também pode ser traduzida pelo uso excessivo dos mesmos, trazendo da mesma forma conseqüências danosas à saúde do indivíduo.⁵²

As repercussões atribuídas ao risco do uso indevido de medicamentos incorrem também no perigo de crianças terem acesso a medicamentos não utilizados, aumento da resistência de microorganismos a antimicrobianos e o risco atribuído a tratamentos complementares que não seriam necessários em caso de eficácia da terapêutica original.⁵²

Referências

- 1 - BRASIL. Ministério da Saúde. **Adesão aos anti-retrovirais** - manual para profissionais de saúde 2005: Conceitos e recomendações básicas para melhorar a adesão ao tratamento anti-retroviral. Base: Manual de adesão para pacientes hiv+ usuários de drogas da OPAS. Brasília, 2005.
- 2 - DEWULF, N. L. S.; MONTEIRO, R. A.; PASSOS, A. D. C.; VIEIRA, E. M. ; TRONCON, L. E. A. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças gastrointestinais crônicas acompanhados no ambulatório de um hospital universitário. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v. 42, n. 4, 2006.
- 3 - PERINI, E. **O abandono do tratamento da tuberculose: transgredindo regras, banalizando conceitos.** 1998. Tese (Doutorado) - Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- 4 - HAYNES, R.B; TAYLOR, D.W; SACKETT, D.L. **Compliance in health care.** Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1991. 516 p.
- 5 - WHO (World Health Organization). **Adherence to Long-term Therapies: Evidence for action.** Geneva: WHO, 2003.
- 6 - HAYNES, R. B. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**, Issue 2, 2004.
- 7 - STEINER, J. F.; EARNEST, M. A. The language of medication-taking. **Annals of Internal Medicine**, v. 132, n. 11, p. 926-930, 2000.
- 8 - MONLEÓN, M. C. B. Intervención psicológica en la adhesión al tratamiento de enfermedades crónicas pediátricas. **An. Esp. Pediatr.**, v. 55, n. 4, p. 329-334, 2001.
- 9 - DUNBAR-JACOB J.; BURKE, L. E.; PUCZYNSKI, S. (1996). Clinical assessment and management of adherence to medical regimes. In NICASSIO, P. M.; TIMOTHY SMITH, W. **Managing chronic illness. A biopsychosocial perspective** p. 313-349. United States of America: American Psychological Association.
- 10 - LEITE, S. N.; VASCONCELOS, M. P. C.: Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 8, n. 3, 2003.
- 11 - CASTRO, M. S. **Atenção farmacêutica: efetividade do seguimento farmacoterapêutico de pacientes hipertensos não controlados.** 2004. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- 12 - GORDIS, L. Conceptual and methodologic problems in measuring patient compliance. In: HAYNES, R. B.; TAYLOR, D. W.; SACKETT, D. L. **Compliance in health care.** Baltimore: John Hopkins University, 1979. Cap. 3, p. 23-45.

- 13 - OLIVEIRA, B. M. **Avaliação da adesão ao tratamento em crianças com leucemia linfoblástica através de métodos clínicos e laboratoriais.** 2002. Tese (Doutorado em Pediatria) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.
- 14 - JIMÉNEZ, E. G. **Incumplimiento como causa de problema relacionado com medicamentos en el seguimiento farmacoterapéutico.** 2003. Tese (Doutorado em Farmácia) - Universidad de Granada, Granada.
- 15- PACE, A. E.; NUNES, P. D.; OCHOA-VIGO, K. O conhecimento dos familiares acerca da problemática do portador de diabetes mellitus. **Revista Latinoamericana de Enfermagem**, v. 11, n. 3, p. 312-319, 2003.
- 16- ALFONSO, L. M. Acerca del concepto de adherencia terapéutica. **Rev. Cubana Salud Pública**, v. 30, n. 4, 2004.
- 17 - HAYNES, R. B.; MCDONALD, H. P.; GARG, A. X. Helping patients to follow prescribed treatment. **JAMA**, v. 288, n. 22, p. 2880-2883, 2002.
- 18 - MORISKY, D.E.; GREEN, L.W.; LEVINE, D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medication adherence. **Med. Care**, v. 24, p. 67-74, 1986.
- 19 - SEWITCH, M. J.; ABRAHAMOWICZ, M.; BURKUN, A.; BITTON, A.; WILD, G. E.; COHEN, A.; DOBKIN, P. L. Patient nonadherence to medication in inflammatory Bowel disease. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 98, n. 7, p. 1535-1544, 2003.
- 20 - CRAMER, J. A.; MATTSON, R. H.; PREVEY, M. L.; SÉLLER, R. D.; OUELLETTE, V. L. How often is medication taken as prescribed? **JAMA**, v. 261, n. 22, sup. 3, p. 273-277, 1989.
- 21 - HYDER, S. M. Z.; PERSSON, L. A.; EKSTRÖM, E. C. Do side – effects reduce compliance to iron supplementation? A study of daily-and weekly-dose regimens in pregnancy. **J Health Popul Nutr**, v. 20, n. 2, p. 175-179, 2002.
- 22 - MORASSO, M. DEL C.; MOLERO, J.; VINOCUR, P.; ACOSTA, L.; PACCUSSI, N.; RASELLI, S.; FALIVENE, G.; VITERI, F. E. Iron deficiency and anemia in pregnant women from Chaco, Argentina. **Arch Latinoam Nutr**, v. 52, n. 4, p. 336-343, 2002.
- 23 - AGUAYO, V. M.; KONÉ, D.; BAMBA, S. I.; DIALLO, B.; SIDIBÉ, Y.; TRAORÉ, D.; SIGNÉ, P.; BAKER, S.K. Acceptability of multiple micronutrient supplements by pregnant and lactating women in Mali. **Public Health Nutr**, v. 8, n. 1, p. 33-37, 2005.
- 24- BRITO, A. M.; SZWARCOWALD, C. L.; EUCLIDES, A. C. Fatores associados à interrupção de tratamento anti-retroviral em adultos com Aids. Rio Grande do Norte, Brasil, 1999 – 2002. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 52, n. 2, 2006.

- 25 - SACKETT, D. L.; SNOW, J. C. The magnitude of compliance and noncompliance. In: HAYNES, R. B., TAYLOR, D. W., SACKETT, D. L. **Compliance in health care**. Baltimore: John Hopkins University, 1979. Cap. 2, p. 11-22.
- 26 - CÁNOVAS, J. J. G.; SATURNO, P. J.; ESTERBAN, B. L. Grupo de investigación del proyecto sobre evaluación y mejora de la adhesión terapéutica em la hipertensión. Evaluación y mejora da la adhesión terapéutica em los pacientes hipertensos. **Aten. Primaria**, v.28, n.9, p.615-619, 2001.
- 27 - LOWRY, K. P.; DUDLEY, T. K.; ODDONE, E.Z.; BOSWORTH, H. B. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. **Ann. Pharmacother.**, v.39, n.7-8, p. 1198-1203, 2005.
- 28 - KRAPEK, K.; KING, K.; WARREN, S. S.; GEORGE, K. G.; CAPUTO, D. A.; MIHELICH, K.; HOLST, E. M.; NICHOL, M. B.; SHI, S. G.; LIVENGOD, K. B.; WALDEN, S.; LUBOWSKI, T. J. Medication adherence and associated hemoglobin A1c in type 2 diabetes. **Ann. Pharmacother.**, v. 38, p. 1357-1362, 2004.
- 29- MINO-LEON, D.; FIGUEIRAS, A.; AMATO, D.; LAPORTE, J. R. Treatment of type 2 diabetes in primary health care: a drug utilization study. **Ann. Pharmacother.**, v. 39, n. 3, p.441-445, 2005.
- 30 - MOREIRA, LB. **Adesão ao tratamento farmacológico em doentes renais crônicos atendidos pelo ambulatório do Hospital Universitário Walter Cantídio – Fortaleza**. 2005. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará.
- 31 - CRAMER, J. A. Effect of partial compliance on cardiovascular medication effectiveness. **Heart**, v. 88, p. 203-206, 2002.
- 32 - DREZETT, J.; BALDACINI, I.; NISIDA, I. V. V.; NASSIF, V. C.; NÁPOLI, P. C. Estudo da Adesão à Quimioprofilaxia Anti-retroviral para a Infecção por HIV em Mulheres Sexualmente Vitimadas. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 21, n. 9, 1999.
- 33 - PIAMMONGKOL, S; CHONGSUVIVATWONG, V; WILLIAMS G; PORNPATKUL M. The prevalence and determinants of iron deficiency anemia in rural Thai-Muslim pregnant women in Pattani Province. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 37, n. 3, p.553-558, 2006.
- 34 - DAIRO, M.D.; LAWOYIN, T.O. Demographic factors determining compliance to iron supplementation in pregnancy in Oyo State, Nigeria. **Niger J Med**, v. 15, n. 3, p. 241-244, 2006.
- 35 - CROMER, B. A.; STEINBERG, K.; GARDNER, L.; THORNTON, D.; SHANNON, B. Psychosocial determinants of compliance in adolescents with iron deficiency. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 143, n. 1, 1989.
- 36 - OLSEN, A.; NAWIRI, J.; MAGNUSSEN, P.; KRARUP, H.; FRIIS, H. Failure of twice-weekly iron supplementation to increase blood haemoglobin and serum ferritin

concentrations: results of a randomized controlled trial. **Ann Trop Med Parasitol**, v. 100, n. 3, p. 251-263, 2006.

37 - SOUZA, A I. **Estudo comparativo da efetividade de três esquemas de tratamento de anemia em gestantes utilizando sulfato ferroso**. 2002. Tese (doutorado) - Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco-Recife, Pe.

38- VERMEIRE, E.; HEARNshaw, H.; VAN ROYEN, P.; DENEKENS, J. Patient adherence to treatment: three decades of research a comprehensive review. **J. Clin. Pharm. Ther.**, v. 26, p. 331-345, 2001.

39 - VASQUEZ, E. M. et al. Medication compliance after renal transplantation. **Am. J. Health-Syst. Pharm.**, v. 60, n. 3, p. 266-269, 2003.

40 - TÉLLEZ, A. Prevención y adherencia: dos claves para el enfrentamiento de las enfermedades crónicas. **Rev. Méd. Chile**, v. 132, p. 1453-1455, 2004.

41 - VITERI, F. E. Iron supplementation for the control of iron deficiency in populations at risk, **Nutr Rev**, v. 55, n. 6, p. 195-209, 1997.

42- LECHTIG, A.; GROSS, R.; VIVANCO, O. A. ; GROSS, U.; LÓPEZ DE ROMANA, D. **Lessons learned from the scaling-up of a weekly multimicronutrient supplementation program in the integrated food security program (PISA)**. Food Nutr Bull, v. 27, (4 Suppl Peru) p. 160-165, 2006.

43 - PESSOA, J. H. L.; BALIKJAN, P.; FRITTELLA, S.; NASCIMENTO, R.; RIBEIRO, L. Não-adesão à prescrição após atendimento em pronto-socorro pediátrico. **Rev Paul Pediatr**, v. 14, n. 2, p. 73-77, 1996.

44 - AIKAWA, R.; JIMBA, M.; NGUEN, K. C.; ZHAO, Y.; BINNS, C. W.; LEE, M. K. Why do adult women in Vietnam take iron tablets? **BMC Public Health**, v. 6, p. 144, 2006.

45 - CRAPE, B. L.; KENEFICK, E.; CAVALLI-SFORZA, T.; BUSCH-HALLEN, J.; MILANI, S.; KANAL, K. Positive impact of a weekly iron-folic acid supplement delivered with social marketing to Cambodian women: compliance, participation, and hemoglobin levels increase with higher socioeconomic status. **Nutr Rev**, v. 63, n. 12, p. 134-138, 2005.

46 - NEMES, M.I.B. et al. Avaliação da qualidade da assistência no programa de AIDS: questões para a investigação em serviços de saúde no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 2, p. 5310-5321, 2004.

47- ALFONSO, L. M.; AGRAMONTE, M. S.; VEA, H. D. B. Frecuencia de cumplimiento del tratamiento médico en pacientes hipertensos. **Rev. Cuba. Med. Gen. Integr.**, v. 2, n. 19, 2003.

48 - BUNZEL, B.; LAEDERACH-HOFMANN, K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview.

Transplantation, v. 70, n. 5, p. 711-716, 2000.

49 - RAIZ, L. R. et al. Medication compliance following renal transplantation. **Transplantation**, v. 68, n. 1, p. 51-55, 1999.

50 - SILVA, T. **Caracterização e análise do nível de informação sobre medicamentos prescritos a pacientes ambulatoriais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. 1999. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, RS.

51- MARINKER, M.; SHAW, J. Not to be taken as directed: putting concordance for taking medicines into practice. **BMJ**, n. 326, p. 348-349, 2003.

52 - TEIXEIRA, J. J. V. et al. Drug compliance and the elderly: who is publishing, Where, and when? **Cad. Saúde Pública**, v. 16, n. 1, p. 139-144, 2000.

2. ANEMIA FERROPRIVA

2.1 Definição e Classificação

A anemia é definida como uma condição na qual a quantidade ou a qualidade (tamanho das hemácias, teor de hemoglobina) das células vermelhas está reduzida abaixo de um valor considerado como normal.^{1, 2} Para estudos populacionais, o ponto de partida para definir esta condição é realizado tomando-se a média aritmética menos dois desvios padrão da concentração de hemoglobina de uma população considerada normal. Por definição, se aceita então 2,5% de anêmicos nesta população. Este valor médio normal varia com a idade, gênero, raça, altitude, atividade física e gravidez.^{1, 2}

O critério valorativo mais comumente utilizado para determinar a condição de anemia segundo a Organização Mundial de Saúde² pode ser visto no Quadro 1.

Quadro 1 Pontos de corte para a definição de anemia de acordo com grupos biológicos ao nível do mar. WHO.²

Grupos biológicos	Hb (g/dL)
CRIANÇAS DE 6 MESES A < 6 ANOS	< 11,0
CRIANÇAS DE 6 ANOS A < 12 ANOS	< 11,5
CRIANÇAS DE 12 ANOS A 14 ANOS	< 12,0
MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA	< 12,0
GESTANTES NO PRIMEIRO OU TERCEIRO TRIMESTRE	< 11,0
GESTANTE NO SEGUNDO TRIMESTRE	< 11,0
HOMENS ADULTOS	< 13,0

Sabendo-se que a função primordial das células vermelhas é a de prover adequadas quantidades de oxigênio para o perfeito metabolismo tecidual, a anemia pode ser considerada como uma desordem funcional do organismo, na qual uma relativa hipóxia tecidual é causada por uma inadequada oxigenação resultante de uma deficiência na captação, transporte, distribuição de oxigênio e ou na liberação do dióxido de carbono.²

Desta forma, as anemias podem ser atribuídas à perda de sangue, destruição aumentada ou deficiência na produção de células vermelhas. As anemias mais comuns causadas por destruição das células vermelhas são as talassemias e a anemia falciforme. As anemias carenciais, tais como as produzidas por escassez de ferro, de vitamina B12 e de ácido fólico estão enquadradas nas anemias ocasionadas pela deficiência na produção.^{1, 3}

Sabe-se que a deficiência de ferro é a maior responsável pelos quadros de anemia assim como representa um dos principais motivos de consultas em clínica médica e hematologia, geralmente estando presente mesmo quando outras causas de anemia são reconhecidas;^{2, 4} devido a este fato, apesar de não serem equivalentes, o termo *anemia* em estudos de base populacional muitas vezes é utilizado como sinônimo de *anemia ferropriva*.²

Desta forma a anemia ferropriva, situação onde há incapacidade do organismo em manter a concentração normal de hemoglobina, é classificada segundo sua prevalência a nível populacional pela WHO² como sendo problema de saúde pública em três níveis de significância: **leve**, quando a prevalência atinge percentuais entre 5,0% e 19,9 %, **moderada** entre 20,0% e 39,9% e **grave**, maior ou igual a 40,0%. Ainda fazendo parte desta classificação, a prevalência de menos de 5,0% de anemia em uma população é classificada como nível de significância **normal** em saúde pública.

2.2 Magnitude, Distribuição Geográfica e Tendência Temporal

A carência de ferro, desde os estágios iniciais da deficiência às manifestações clínicas mais evidentes, constitui atualmente, devido, sobretudo, à sua magnitude, um dos problemas mais graves em saúde pública do mundo.^{4, 5, 6, 7} Esta carência possui natureza multicausal e de difícil ação preventiva, uma vez que está fortemente associada, dentre outros, a fatores socioeconômicos, culturais, políticos, fisiopatológicos.^{5, 6, 8, 9, 10}

A estimativa mundial da prevalência de pessoas acometidas pela carência de ferro gira em torno de 30,0% a 36,0% de toda a população do planeta, o que representa um contingente de aproximadamente 2,3 bilhões de pessoas afetadas em diferentes graus de intensidade e de classes sociais.^{5, 6, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18} Esta alta prevalência fica ainda mais evidente quando é comparada com outros problemas prioritários da nutrição em saúde pública como, por exemplo, a carência do iodo, a hipovitaminose A ou a desnutrição energético-protéica.^{17, 19, 20, 21, 22}

A prevalência elevada da anemia ferropriva em termos de sua magnitude reflete claramente que se trata de um problema epidemiológico hegemônico com uma característica extremamente peculiar e de grande importância que é a sua distribuição espacial e repercussão social. Enquanto que as outras endemias carenciais se restringem praticamente às regiões pobres, a deficiência de ferro se difunde por todos os espaços continentais afetando tanto regiões de elevado quanto de baixo padrão socioeconômico.^{23, 24, 25}

Observa-se que a tendência temporal das carências nutricionais é de declínio da prevalência, no entanto a deficiência de ferro continua mantendo níveis elevados e até mesmo em ascensão como em muitas regiões do planeta, onde se encontram segmentos populacionais mais vulneráveis, caracterizando uma preocupação dos governos e instituições de pesquisa de países desenvolvidos e em desenvolvimento.²⁴

2.3 Etiologia e Determinantes da Deficiência de Ferro

Segundo alguns autores, os principais fatores etiológicos envolvidos na anemia ferropriva, são:^{3, 17, 26, 27, 28}

- ♦ **Consumo alimentar pobre em ferro;**
- ♦ **Perdas sangüíneas agudas ou crônicas:** menstruação, sangramentos gastrintestinais produzidos por parasitos sangüíneos e intestinais espoliadores de sangue, sangramentos urinários e doações de sangue (mais de duas doações por ano para as mulheres e mais de três anuais para os homens);
- ♦ **Infecções;**

- ♦ **Destruição excessiva das células vermelhas do sangue;**
- ♦ **Deficiente produção de hemácias;**
- ♦ **Diminuição da absorção de ferro.**

No entanto, apesar de possuir etiologia multifatorial, é bem reconhecido por alguns autores o papel das condições socioeconômicas envolvidas nas doenças carenciais, especialmente no tocante a anemia por deficiência de ferro.^{7, 23}

No estudo de Osório²⁹, as condições de habitação e saneamento básico estavam associadas com as concentrações de hemoglobina. As regiões com alta densidade demográfica, grande aglomerado de pessoas residindo em um mesmo domicílio, ambientes com precárias redes de saneamento básico, coleta inadequada de lixo e inexistência de água potável entre outras, são condições que poderiam favorecer a possibilidade de adquirir parasitoses intestinais, infecções virais ou bacterianas e diarreias e conseqüentemente, o desenvolvimento de anemia ferropriva.^{29, 30}

Achados diferentes destes foram evidenciados no estudo de Arruda³¹, onde não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre anemia nas gestantes estudadas e o tipo de moradia ou condições de saneamento básico do domicílio em que residiam.

Ainda com relação ao grupo materno infantil parece que o baixo nível de escolaridade da mulher associada à falta de saneamento básico, precário estado nutricional e o tempo decorrido de puerpério, são relatados por alguns autores como exercendo papéis de impacto significativo na redução dos níveis de concentração da hemoglobina.^{32, 33, 34} Segundo Bodnar e colaboradores³², a presença da anemia ferropriva apresenta variação conforme o tempo decorrido após o parto. A chance de a mulher apresentar anemia ferropriva até o sexto mês pós-parto é de 4,1 diminuindo para 3,1 do sétimo até o décimo - segundo mês pós-parto, comparados com mulheres fora deste período.

Ainda em relação à escolaridade, de acordo com o estudo de Vitolo e colaboradores²⁵, gestantes com tempo de estudo inferior a oito anos apresentaram três vezes mais riscos na ocorrência de anemia no terceiro trimestre da gravidez quando comparado com oito ou mais anos de estudo. Morasso e colaboradores³³ também encontraram uma relação

inversa entre escolaridade e prevalência de anemia em pesquisa desenvolvida no Sul da Argentina.

Sob o ponto de vista de raça e etnia, mulheres americanas negras apresentam uma prevalência de anemia ferropriva entre 19,0% a 25,1% e as brancas, em torno de 7,1% até 10,0%.^{35, 36} As mulheres mexicanas vivendo nos Estados Unidos apresentam uma prevalência de anemia de 22,0% em contraposição a 12,2% das residentes no país de origem (OR=1,8), levando a crer que a anemia parece estar relacionada mais às questões raciais do que propriamente à dieta e à paridade.³⁷

2.4 Grupos Biológicos Vulneráveis à Anemia Ferropriva

2.4.1 Mulheres em idade reprodutiva e gestantes

A menstruação e a gravidez representam nas mulheres em idade reprodutiva um importante fator desencadeante da deficiência de ferro. Esta situação torna-se ainda mais grave durante a adolescência, pois além do aumento das necessidades de nutrientes adequados a esta fase, com a gravidez, há um incremento do volume sanguíneo próprio do período gestacional.³⁸

A anemia ferropriva em mulheres em idade reprodutiva, segundo dados da Organização Mundial de Saúde,² apresenta-se com uma prevalência mundial em torno de 42,3% entre as mulheres não-grávidas e estima-se que aproximadamente a metade das gestantes do mundo esteja acometida por este agravo nutricional, sendo esta condição, mais presente especialmente naquelas mulheres com intervalo interpartal menor que um ano, principalmente em países mais pobres.^{2, 33, 39, 40}

Estes números podem ainda ser mais alarmantes como é o caso do Senegal onde há uma estimativa de que 73,0% das gestantes sejam portadoras de anemia⁴⁰ e da Índia onde 88,0% das gestantes também sofrem deste agravo nutricional, sendo que 95,0% delas têm deficiência de ferro como etiologia.² Dados deste país revelam ainda uma prevalência de 39,0% deste agravo entre mulheres não-grávidas e que 62,0% são portadoras de estoques reduzidos de ferro.⁷

Na América do Sul, Morasso e colaboradores³³ encontraram uma prevalência de 35,8% de anemia em 364 gestantes argentinas. No Paquistão a deficiência de ferro também é a causa mais freqüente de anemia, apresentando uma prevalência de 68,0% entre mulheres com idades entre 21 e 60 anos, com maior incidência entre as faixas etárias de 21 e 30 e 41 e 50 anos.⁴¹

Os estudos de prevalência da deficiência de ferro e de anemia ferropriva, ainda que na sua maioria não sejam representativos como evento de base populacional, têm revelado índices elevados, configurando-se como um fenômeno cosmopolita, que não conhece limites geográficos, entre os diferentes grupos de indivíduos independentemente até mesmo de classe social. É o que pode se verificar no estudo desenvolvido por Landahl e colaboradores⁴² em 2005 na Suécia, onde estudando o perfil hematológico de mulheres atletas da seleção oficial de futebol daquele país, detectou uma prevalência de deficiência de ferro em 57,0% delas bem como, 29,0% de anemia por deficiência deste mineral nesta população.

Em contraste, nos Estados Unidos a prevalência de anemia por deficiência de ferro encontrada em mulheres não-grávidas na faixa etária entre 12 e 49 anos foi de 12,0% e entre 50 a 69 anos de 9,0% no período de 1999 a 2000, segundo o CDC.³⁶

Na década de 90 do século passado, na “Reunião de Cúpula Mundial em Favor da Infância” em Nova Iorque, autoridades sanitárias representando mais de 150 países incluindo o Brasil, debateram sobre a anemia nutricional (com destaque para a anemia ferropriva), considerada um dos maiores problemas nutricional do planeta. Entre outras metas propostas naquele momento para o ano 2000, onde se pretendia diminuir o analfabetismo, a desnutrição, a mortalidade materna e infantil, destacou-se a redução em 1/3 da prevalência da anemia em mulheres em idade reprodutiva.^{11, 43}

No entanto os estudos no Brasil não revelam informações seguras sobre a extensão e a distribuição geográfica e populacional da prevalência da anemia, por possuírem amostra pouco representativa da população especialmente entre mulheres de 15 a 49 anos, não permitindo ainda classificar o cumprimento desta meta no nosso meio, segundo o relatório sobre *Deficiência de Micronutrientes no Brasil -1990-2000*.⁴⁴

Rodriguez e colaboradores⁴⁵ trabalhando com estado nutricional e anemia na gestação através de um estudo de corte transversal, encontraram uma prevalência de 29,2% de anemia entre elas. Números semelhantes ressaltaram Paiva e colaboradores⁴⁶ em estudo de corte transversal realizado no Estado de São Paulo, em que observaram uma prevalência de anemia em gestantes por deficiência de ferro em torno de 30,5%.

Informes da Organização Pan-Americana de Saúde indicam que 42,0% das gestantes no Brasil seriam anêmicas.^{2, 47} Há uma estimativa de que a prevalência de anemia no ciclo gravídico-puerperal no Nordeste brasileiro esteja entre 30,0% e 40,0%.⁴⁷ Na década de 90 foram realizados em Pernambuco alguns estudos de prevalência de anemia em mulheres em idade fértil.^{31,48} Arruda³¹ com uma amostra de 1.007 mulheres grávidas no momento do parto, encontrou anemia na ordem de 30,9% e Pereira⁴⁸ detectou 42,2% deste agravo nutricional entre 515 mulheres grávidas estudadas também no momento do parto.

Estudando mulheres não-grávidas através de um ensaio terapêutico, aleatório e duplo cego, Lopes⁴⁹ encontrou uma prevalência de 42,1% de anemia em Pernambuco, entre 193 mulheres em idade fértil de 15 a 45 anos. Souza³⁷ encontrou uma prevalência de anemia de 54,7% entre 393 gestantes que estavam realizando o pré-natal o Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira - IMIP, em seu estudo de sobre efetividade com três esquemas de tratamento da anemia na gestação com uso de sulfato ferroso.

Estudo mais recente como o de Bresani e colaboradores,⁵¹ revelam valores semelhantes deste agravo nutricional entre gestantes neste Estado. Estes autores através de estudo de corte transversal realizado com 318 gestantes de baixo risco atendidas no período de maio de 2000 a junho de 2001, no Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira - IMIP encontraram uma frequência de anemia ($Hb < 11,0g/dL$) em 56,6% das gestantes avaliadas.

2.4.2 Crianças e lactentes

A deficiência de ferro apresenta alta prevalência em crianças principalmente nos dois primeiros anos de vida especialmente nas nascidas com baixo peso, prematuras ou gemelares.^{52, 53, 54, 55} A dieta com reduzido conteúdo de ferro total, o desmame precoce, a

intolerância ao leite de vaca *in natura*, a baixa renda, as necessidades aumentadas deste nutriente durante esta fase de crescimento e desenvolvimento acelerado, constituem importantes fatores para a instalação da anemia ferropriva neste grupo biológico.^{17, 56, 57}

No Nordeste do Brasil a prevalência de anemia em crianças vem apresentando valores elevados ao longo dos anos.^{55, 58, 59} No Estado de Pernambuco, Ferreira e pesquisadores⁶⁰ avaliando 293 crianças de 6 a 23 meses de idade inseridas no Programa de Saúde da Família em Caruaru, zona agreste de Estado, encontraram uma prevalência de 77,5% de anemia entre elas. Pereira e colaboradores¹⁰ estudando escolares no município de São João, também em Pernambuco, encontraram através de um ensaio clínico comunitário uma prevalência de 53,2% de anemia nas crianças pesquisadas.

2.4.3 Adolescência

A adolescência é um período do ciclo vital considerado também bastante vulnerável ao surgimento da anemia ferropriva devido entre outros fatores ao rápido crescimento linear e o surgimento da menarca.³⁸

A prevalência de 30,0% de jovens portadoras de anemia foi o resultado do estudo de corte transversal desenvolvido no Kwait entre 1.051 adolescentes segundo Jackson & Mousa,⁶¹ ressaltando os autores que a deficiência de ferro na adolescência esteve mais associada com a anemia do que as hemoglobinopatias de uma forma geral.

A prevalência da anemia ferropriva entre adolescentes do sexo feminino em uma região da Venezuela, segundo Suárez e colaboradores,⁶² situa-se em torno de 78,0%. Esta doença carencial também esteve marcadamente presente em 54,7% das adolescentes em estudo realizado no Cairo por Salah e pesquisadores.⁶³

2.4.4 Outros grupos populacionais

Javadzadeh e colaboradores,⁶⁴ estudando a prevalência da anemia ferropriva e fatores associados entre doadores de sangue no Iran em 2003, encontraram que a prevalência de

redução dos estoques de ferro eleva na medida em que aumenta o número de doações de sangue realizadas por eles, com diferenças estatisticamente significantes. Ainda neste estudo, especificamente as mulheres são 100,0% mais acometidas por esta depleção quando submetidas a doações de forma regular. Autores defendem maior controle nos critérios de doação principalmente nas mulheres em idade reprodutiva e o uso profilático de suplementação com sais de ferro continuamente para estes doadores.^{27, 64, 65}

Para o grupo de idosos acima de 65 anos independente de gênero e raça, que apresente anemia ferropriva deve-se realizar sistematicamente o rastreio para o câncer gastrointestinal. Esta é a conclusão de um estudo de coorte de base populacional onde se evidenciou que adultos com idades mais avançadas e portadores de anemia têm chances de ter câncer gastrointestinal cerca de 30 vezes mais do que adultos da mesma idade sem anemia (estudo com grau B de evidência clínica).⁶⁶

2.5 Conseqüências da Anemia

A importância da carência nutricional de ferro como sério problema de saúde pública se fundamenta não apenas devido à sua elevada magnitude, mas, sobretudo devido às conseqüências biológicas e sociais produzidas em todas as formas de apresentação da doença, até mesmo em sua forma mais leve.^{39, 67}

A deficiência de ferro pode ser considerada uma doença sistêmica que acomete vários órgãos e sistemas onde as conseqüências mais desastrosas ao organismo humano entre outras são aquelas relacionadas com o comportamento, aprendizagem e desempenho laboral. Em fases mais avançadas, pode estar associada a sintomas clínicos como fraqueza, tonturas e diminuição da capacidade respiratória.^{39, 67, 68}

Há relato de que a anemia pode proporcionar diminuição do rendimento do trabalho físico e da atividade motora espontânea, falhas na mobilização hepática da vitamina A, alterações na imunidade celular e da capacidade bactericida dos neutrófilos, diminuição da termogênese, e ainda, alterações funcionais e histológicas do tubo digestivo.^{1, 67, 69,}

^{70, 71, 72} Podendo trazer inclusive alterações cognitivas e de aquisição de conceitos, interferindo, sobretudo nos índices de morbimortalidade da população afetada.^{39, 69, 70, 71}

A elevada prevalência da anemia ferropriva entre os portadores de doenças crônicas como diabetes mellitus tipo 1 e transplantados renais, tem sido investigada como possível fator de risco na piora no prognóstico neste indivíduo.⁷³

Nas crianças, esta carência ferropriva interfere principalmente no crescimento e no desempenho motor, promovendo diminuição da atividade física e da concentração com fadiga, redução do tônus vagal e até mesmo trazendo uma velocidade de condução mais lenta dos sistemas sensoriais auditivos e visuais.^{17, 71, 74, 75, 76}

Entre as principais consequências da anemia no período gestacional, a prematuridade e o baixo peso ao nascer têm posição de destaque dentre as morbidades.^{2, 17, 77, 78} Há relatos de elevação nos indicadores de mortalidade materna e perinatal associados com a anemia ferropriva, no entanto ainda não se tem conhecimento a partir de que níveis de concentração de hemoglobina isto ocorreria.^{2, 79}

Contrariando os achados de Olivares e colaboradores,¹⁷ estudando recém-nascidos, Paiva e pesquisadores⁴⁶ utilizando análises com regressão linear múltipla, avaliando os níveis de ferro em gestantes com deficiência deste mineral ou mesmo com anemia leve a moderada, não encontraram associação estatisticamente significativa entre a influência da anemia materna e os níveis deste micronutriente nos seus conceitos.

2.6 Principais Parâmetros de Avaliação do Estado Nutricional do Ferro

A deficiência de ferro no organismo ocorre de maneira gradual e progressiva. A sequência de estágios evolutivos pode ser avaliada através de diversos parâmetros hematológicos e bioquímicos que juntos ou isoladamente podem ser utilizados para o diagnóstico do estado nutricional do ferro em indivíduos ou em populações.^{39, 80, 81}

O **primeiro** dos três estágios evolutivos desta deficiência no organismo (*depleção do ferro nos depósitos*) demonstra que há uma diminuição da concentração de ferro com

consequente depleção das reservas do mesmo no organismo e o diagnóstico pode ser feito com a dosagem da ferritina sérica. Esta diminuição das reservas de ferro no organismo também pode ser evidenciada mediante biópsia da medula óssea para dosagem da hemossiderina, no entanto, este método é pouco utilizado por ser altamente invasivo.^{3, 39, 80, 82}

Em seguida, no **segundo** estágio deste processo (*deficiência de ferro*), há uma eritropoiese deficiente em ferro, com redução do transporte deste mineral sendo caracterizada por alterações bioquímicas que refletem a insuficiência do ferro para a produção normal de hemoglobina e outros compostos férricos. Há um aumento nas concentrações de receptores da transferrina e aumento da protoporfirina eritrocitária livre. Apesar de ser um parâmetro muito utilizado para o diagnóstico deste estágio evolutivo, ele tem caráter instável podendo diminuir na presença de infecção.^{3, 80, 81}

E finalmente há o **terceiro** estágio em que se estabelece a anemia por deficiência de ferro (*anemia ferropriva*) onde existe um suprimento inadequado deste mineral para a síntese de hemoglobina. Observa-se que o grau de alteração funcional é diretamente proporcional à depleção de ferro, sendo, portanto tanto mais grave quanto maior for essa redução.^{3, 39, 81, 83} O estágio final da deficiência de ferro está sistematicamente associado a uma diminuição na concentração da hemoglobina.³⁹

Entre os parâmetros usualmente utilizados pela clínica médica para avaliar o estado nutricional do ferro tais como, níveis de concentração de hemoglobina, ferritina sérica, ferro sérico, capacidade total de ligação de ferro e percentual de saturação da transferrina, percebe-se que nenhum deles, por si só, é capaz de identificar a deficiência de ferro no organismo, pois eles variam consideravelmente em sua sensibilidade.³

Os meios laboratoriais mais utilizados em pesquisas para diagnóstico da anemia a nível populacional são as concentrações de hemoglobina no sangue e a dosagem da ferritina sérica, que juntas informam sobre aproximadamente 90,0% do ferro corporal.³

◆ Ferritina Sérica

A ferritina sérica é um dos parâmetros de diagnóstico da anemia que pode ter a vantagem de avaliar as reservas de ferro corporal, medindo não só a deficiência como também o excesso deste mineral no organismo.⁴ É dosada em sangue periférico através de métodos de alta precisão, tais como: radioimunoensaio, enzimaímunoensaio e quimioluminescência. No entanto possui baixa especificidade, isto é, um valor normal não exclui a deficiência de ferro.⁸³

Valores baixos de ferritina podem significar depleção de ferro no organismo, em contrapartida, podem sofrer variações elevando-se em presença de estados infecciosos agudos ou crônicos, deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, neoplasias, doenças hepáticas, leucemias, ingestão de álcool e hipertireoidismo.^{39, 83}

Por outro lado, a dosagem isolada da ferritina não constitui um bom indicador para avaliar o estado nutricional de ferro na população, uma vez que não permite estimar a prevalência da anemia, assim como apresenta limitações nas gestantes e em crianças por resultarem em valores falsamente baixos.^{3, 39, 83}

Segundo o CDC and Prevention¹³ e a OMS,² quando os níveis de ferritina sérica estão iguais ou abaixo de 15 ng/L a partir dos cinco anos de idade e abaixo de 10 ng/L na gestação, poderia representar um esgotamento dos estoques de ferro no organismo.^{2, 38} Portanto indivíduos com concentração de ferritina sérica < 25ng/mL têm uma elevada probabilidade de possuir anemia ferropriva.^{72, 84}

♦ Hemoglobina

A concentração de hemoglobina para o diagnóstico de anemia é o parâmetro laboratorial isolado mais utilizado a nível populacional.^{3, 39, 85} Apesar de apresentar uma grande facilidade operacional, possuir baixo custo e ser o indicador recomendado pela OMS² para a própria definição do diagnóstico de anemia, a dosagem da concentração de hemoglobina apresenta algumas limitações devido ao seu perfil de baixa especificidade e sensibilidade, não informando, por exemplo, o tipo de anemia existente, sendo, portanto um parâmetro que deve ser usado com cautela e atenção na interpretação de seus resultados.^{3, 38}

A dosagem da concentração de hemoglobina não possui, portanto elevada acurácia suficiente para avaliar, isoladamente, o estado nutricional do ferro, pois além de apresentar variabilidade entre os indivíduos de acordo com sexo, idade, faixa etária e raça, este marcador pode sofrer ainda modificações nos indivíduos de acordo com a condição de saúde dos mesmos. Outros fatores que podem interferir nos resultados são a gestação, tabagismo, uso de medicamentos, desidratação, inflamações, infecções, doenças crônicas, desnutrição energético-protéica, deficiência de vitamina B12 e ácido fólico entre outros.³⁸

É consenso que para avaliar a deficiência de ferro no organismo o ideal seria a utilização de vários parâmetros hematológicos e bioquímicos e que se isto não for possível, deve-se optar então pelo uso isolado da concentração de hemoglobina, levando-se em conta as recomendações da WHO² para os pontos de corte para o tipo de população estudada.^{1, 3, 23, 46, 86, 87, 88}

2.7 Conteúdo e Funções do Ferro no Organismo

O conteúdo de ferro no homem adulto é de aproximadamente 50 mg por quilo de peso corporal, apresentando níveis menores entre as mulheres, em torno de 35mg/kg. Deste total, quase 60,0% é encontrado dentro da hemácia, na hemoglobina. Cada grama de hemoglobina contém 3,4 mg de ferro. Há ainda uma pequena quantidade de ferro, cerca de 10,0%, presentes em forma de enzimas e na mioglobina, esta tem como principal função o transporte de oxigênio, mas também serve como reservatório deste no tecido muscular, para que seja rapidamente liberado durante a contração de músculo. Os 30,0% restantes do conteúdo total de ferro (1g no homem e 200 a 400 mg na mulher) estão estocados em forma de ferritina e hemossiderina.^{89, 90, 91}

O ferro é um micronutriente essencial para todo ser vivo com exceção de algumas espécies de lactobacilos e essa importância se atribui a sua capacidade de se apresentar em pH biológico tanto na forma ferrosa (Fe^{++}) quanto na férrica (Fe^{+++}), ambas coexistindo dentro de um mesmo sistema, ora recebendo elétrons (oxidantes), ora doando elétrons (redutores).^{89, 92}

Este mineral é considerado também como um dos elementos mais importantes da função respiratória entre os seres aeróbicos, estando relacionado com a hemoglobina no transporte e armazenamento de oxigênio e dióxido de carbono nos tecidos.^{17, 47, 93}

Participa ainda ativamente nas reações de liberação de energia na cadeia de transporte de elétrons atuando em diferentes sistemas enzimáticos de oxidação e redução, conversão de ribose em ácido desoxirribonucleico (DNA), da síntese de neurotransmissores e possivelmente até mesmo da mielina^{17, 47, 93}

Apesar de ainda não estar bem estabelecido, o ferro parece também se associar fortemente ao sistema imunológico, pois se percebe que o indivíduo com deficiência deste micronutriente é mais vulnerável às infecções, possivelmente provocando alterações na imunidade celular e na fagocitose exercida pelos neutrófilos.^{17, 47, 93}

O órgão que mais necessita de ferro no ser humano é a medula óssea devido à produção da hemoglobina que é a principal proteína das hemácias. Neste papel o ferro assume a valência de forma ferrosa, característica que lhe permite se unir ao oxigênio de maneira reversível e corresponde à estrutura do grupo heme bem como é responsável pela coloração específica das hemácias e pelo transporte de oxigênio na corrente sanguínea, indo dos pulmões até os tecidos na forma de oxihemoglobina.²⁶

2.8 O Enfrentamento do Problema

As medidas de combate à anemia ferropriva são bem conhecidas e estabelecidas na literatura e consistem principalmente em modificações nos hábitos alimentares, controle diagnóstico e terapêutico sobre a perda sanguínea crônica no organismo, combate a infecção e infestações, fortificação dos alimentos e finalmente a suplementação medicamentosa com sais de ferro.^{17, 79, 95} É relatado que as dificuldades de natureza cultural, política, econômica entre outras, são as principais barreiras encontradas no enfrentamento do tratamento da anemia ferropriva.^{2, 3, 8, 87, 88, 96, 97, 98, 99}

A medida ideal para prevenir e curar as doenças provocadas pela escassez nutricional seria através da oferta e do consumo de dieta com adequado conteúdo de ferro e de boa disponibilidade.^{6, 7, 100, 101, 102} Esta estratégia apresenta algumas dificuldades uma vez que implica em modificar muitas vezes os hábitos e os costumes alimentares da população ou do indivíduo além da possível interferência quanto à limitação econômica apresentada inviabilizando esta medida.^{4, 79, 103}

Além dos alimentos de origem animal encontram-se também como boa fonte de ferro alimentos de origem vegetal, tais como os folhosos de cor verde-escuros, feijões, beterraba, brócolis e abóbora e, ao contrário do que se possa esperar, o leite e seus derivados são alimentos extremamente pobres neste micronutriente.⁹¹

Os alimentos descritos na literatura como facilitadores da absorção do ferro são as carnes em geral e as substâncias redutoras, como o ácido ascórbico, aminoácidos, frutas cítricas e açúcares. Recentemente se reconheceu o papel da vitamina A como facilitadora da absorção do ferro.^{20, 91, 99}

Os principais agentes inibidores da absorção do ferro são os filatos, presentes nos grãos, farelos e cereais; compostos fenólicos, como flavóides; ácidos fenólicos, polifenóis e taninos, encontrados em alguns chás, café e refrigerantes, fibras e proteína do ovo. Alguns medicamentos também interferem na biodisponibilidade do ferro elevando o pH gástrico, tais como os antiácidos (à base de alumínio, magnésio), os histamínicos, a tetraciclina, os bloqueadores de receptores H₂ e o cálcio presente no leite.¹⁰⁴

Além destes fatores extrínsecos ou dietéticos citados, os aspectos intrínsecos ou fisiológicos tais como os relacionados à idade, sexo ou condição fisiológica, nutricional e patológica do indivíduo também podem interferir no processo de absorção do ferro.⁹¹

Outra medida dietética, talvez a mais importante de todas no combate a anemia ferropriva já nos primeiros meses de vida, seria o estímulo à amamentação, apesar do leite humano conter baixa concentração de ferro, em torno de 0,8 mg de ferro por litro, ele é de alta absorção quando comparado ao leite de gado e além do mais é facilitador da absorção do ferro não-heme.¹⁰¹

O enriquecimento de alimentos é considerado como um dos caminhos de maior eficácia na prevenção e controle da carência de ferro.⁶ A fortificação dos alimentos com ferro teve sua eficácia demonstrada desde o ano de 1959, quando se utilizou leite enriquecido com resultado satisfatório em relação à elevação da concentração de hemoglobina das crianças acompanhadas nos estudos experimentais.¹⁰⁵

A medida de enriquecimento de alimentos com ferro adotada pelo Ministério da Saúde com a inclusão de ferro nas farinhas de trigo e milho, em forma de legislação, representou um importante marco para o enfrentamento da anemia ferropriva no país com a vantagem de não mudar os hábitos alimentares dos brasileiros e de alcançar a população mais vulnerável a este agravo nutricional.¹⁰⁶

Ainda como uma das ações no enfrentamento da anemia ferropriva, em relação especificamente às infestações por parasitos hematófagos intestinais, alguns autores acreditam que seu combate é ponto fundamental neste processo de tratamento da anemia ferropriva, evitando assim que as perdas anormais de ferro possam contribuir para a gênese e agravamento da doença principalmente em países tropicais.^{17, 79}

2.8.1 Suplementação com Sulfato Ferroso

O uso terapêutico dos sais de ferro é prática conhecida desde a mais remota antiguidade. Há relatos na literatura médica clássica de tratamentos de pacientes com palidez acentuada de pele com água potável ou vinho onde uma espada havia sido enferrujada com a intenção de passar para o paciente o vigor do ferro acreditando-se que Marte, o deus da guerra, havia atribuído ao ferro forças sobrenaturais.¹⁰⁰

As primeiras investigações descritas sobre o uso terapêutico do ferro datam do século XVI com a investigação de uma doença chamada Clorose, que acometia jovens moças, com sintomas de dispnéia, taquicardia, edemas de membros inferiores, queixas gastrintestinais e perversão do apetite. Para as moças cloróticas eram prescritas limalhas de ferro ou aço banhadas em vinho, em torno de 0,5 a 1,0 g de ferro por dia.¹⁰⁰

Ainda é comum nos dias atuais seja em literatura médica clássica, em medicina alternativa ou entre os povos brasileiros a crença de que os alimentos se tornam mais enriquecidos de ferro se cozidos em panelas de ferro.¹⁰¹

Os programas e políticas de saúde que tenham como meta empregar a suplementação de ferro como uma das medidas de enfrentamento da deficiência deste mineral na população deve levar em conta os diversos fatores associados que podem interferir em algum grau no êxito deste tipo de estratégia. Entre estes se destacam o acesso ao sistema de saúde, a cobertura deste frente à população, a disponibilidade do medicamento e a educação continuada junto ao público alvo do Programa.^{79, 107, 108}

O sulfato ferroso, um dos principais compostos de ferro empregados na suplementação medicamentosa, é um sal hidratado ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) que possui 20,0% de ferro elementar. Quando administrado por via oral, é a preparação de ferro que apresenta melhor absorção e o menor custo, constituindo o tratamento de escolha para a deficiência deste mineral.^{1, 100, 109, 110}

Quanto a posologia, a dose terapêutica habitual de ferro é de 200 a 300 mg por dia (2 a 3mg/kg). As crianças com 20 a 30 kg de peso corporal devem receber metade da dose média para adultos, no entanto, as crianças menores e lactantes podem tolerar até doses relativamente maiores de ferro (5mg/kg). A dose empregada torna-se um compromisso prático entre a ação terapêutica esperada e os efeitos indesejados, podendo-se utilizar doses menores para a profilaxia e para tratamento dos casos leves da deficiência nutricional de ferro.^{89, 109}

A perspectiva de se estabelecer esquemas com sais de ferro com menores custos, melhores possibilidade de cobertura, maior adesão e conseqüentemente melhor efetividade para o enfrentamento da anemia constitui objeto de pesquisa prioritário nas diversas áreas de atuação e grupos biológicos,^{97, 107, 112, 113} ressaltando-se as mulheres em idade fértil incluindo as gestantes na assistência pré-natal.^{87, 96, 107, 111, 113, 115, 116}

O tratamento medicamentoso com sais de ferro sofre interferências quanto à adesão e ao abandono à terapia devido aos efeitos colaterais às doses classicamente elevadas prescritas baseadas nos compêndios de medicina. Estas dificuldades podem ser

minimizadas com o uso de modalidades terapêuticas, que consistem entre outras, na redução das doses e da frequência de aplicação dos sais de ferro.^{14, 79, 87, 96, 97, 98, 107, 114}

Várias intervenções já foram testadas nesta linha, não apenas com caráter preventivo como também terapêutico. Segundo diversos autores o uso intermitente (semanal) de suplementação com sais de ferro tem sido relatado como de boa resolatividade dos quadros de anemia ferropriva^{14, 87, 113, 117} ou melhoria na reposição de estoques de ferro.^{118, 119} Além desses benefícios com o esquema semanal há relatos de menores efeitos colaterais e maior adesão ao tratamento, quando comparados com o uso contínuo de ferro.^{14, 87, 97, 98, 113, 114}

Em tese, a posologia em esquemas intermitentes aumentaria a absorção do medicamento mediante mecanismo de redução do bloqueio desta absorção provocado pela doses habituais ditas "elevadas" e por outro lado aumentaria a adesão ao tratamento ao reduzir os efeitos colaterais indesejáveis. Vários experimentos na literatura têm avaliado o impacto nos níveis hematológicos com o tratamento com o sulfato ferroso em doses semanais.^{87, 96, 97, 98, 113, 115, 116}

Desde a década de 90 que os grupos do professor Gross¹²⁰ na Indonésia, do professor Viteri¹⁰⁷ na Califórnia (EUA) e do professor Batista Filho¹²¹ em Pernambuco (BR), têm encontrado resultados promissores com esta nova posologia medicamentosa. Os resultados mostram que a administração do sulfato ferroso em doses diárias (60 mg de ferro elementar) e doses intermitentes (60 mg duas vezes por semana) apresentam, via de regra, resultados semelhantes em termos de controle da anemia.^{14, 87, 107, 113, 120}

Young e colaboradores,¹²² também não encontraram diferenças significativas em relação à efetividade terapêutica entre as modalidades de administração do ferro em doses diárias e semanais entre gestantes anêmicas na zona rural da Malásia. Neste estudo com duração de oito semanas foram administrados 60 mg de sulfato ferroso para o grupo de uso diário (n=211) e 120 mg para o de uso semanal (n=202).

Há estudos na literatura revelando maiores percentuais de cura deste agravo nutricional com o uso semanal do sulfato ferroso quando comparado com o uso diário deste sal.^{22, 49, 116} Lopes (1997), em estudo realizado na cidade do Recife, com mulheres em idade

reprodutiva, encontrou um percentual de cura para a anemia de 36,6% no tratamento diário com sais de ferro e de 48,1% no tratamento semanal. Observou ainda uma maior adesão ao tratamento semanal, com 91,3% de adesão no primeiro mês de uso, e de 77,6%, nos dois últimos meses. Este estudo, contudo, não avaliou efeitos colaterais indesejáveis desta nova modalidade posológica.

Ermis e colaboradores¹¹⁵ trabalhando com lactentes estudaram o impacto de sais de ferro sobre o perfil hematológico partindo de tratamentos diferentes que variaram de 1 a 2 mg por quilo de peso corporal ao dia em uma única tomada diária, outro grupo utilizando 2 mg por quilo de peso corporal sendo que em dias alternados e outro grupo utilizando um inerte placebo. Os autores observaram que a suplementação em dias alternados com ferro em doses iguais pode ser mais efetiva do que em regime diário.

Hall e pesquisadores¹¹⁶ mediante ensaio randomizado com esquema semanal de reposição do sulfato ferroso em escolares de 6 a 19 anos observou que o esquema preveniu a queda da concentração de hemoglobina e promoveu, inclusive, aumento nas concentrações de hemoglobina de forma estatisticamente significante quando comparados a esquemas diários.

Lima,²² através de estudo de intervenção comunitário, avaliou o impacto da suplementação utilizando 45 mg de ferro elementar administrados em doses semanais sobre os níveis de concentração de hemoglobina em crianças em idade 12 a 18 meses. Após seis meses de intervenção observou que em 43,3% de sua amostra houve uma recuperação da concentração de hemoglobina para valores iguais ou maiores de 11,0 g/dL além de aumento estatisticamente significante de 1,6 g/dL na média da concentração de hemoglobina.

No entanto outros estudos revelam que o uso diário ainda traz melhores resultados quando comparados com o intermitente em termos de efetividade na prevenção e tratamento da anemia ferropriva.^{123, 124}

Segundo Beaton & Mc Cabe¹²⁵ a administração intermitente de ferro, uma ou duas vezes por semana, necessita de um tempo maior de suplementação para que alcance o

mesmo nível de concentração de hemoglobina obtido com a administração diária deste mineral. Isto faz com que esta posologia não seja a mais recomendada para a suplementação em gestantes assim como para o tratamento de anemia ferropriva já instalada.

Souza e pesquisadores¹¹³ em ensaio clínico realizado no Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP) avaliaram a efetividade de três esquemas utilizando 60 mg de sulfato ferroso para tratamento de anemia em gestantes. As 150 mulheres foram aleatoriamente distribuídas em grupos de tomadas diárias, semanais ou duas vezes por semana e as concentrações de hemoglobina, volume corpuscular médio e ferritina foram comparadas. Houve 27,0% de cura no tratamento semanal, 34,0% no grupo de duas vezes por semana e 47,0% no tratamento diário. Houve fracasso terapêutico no tratamento em 41,6%, 13,2% e 2,0% dos casos em cada grupo respectivamente. Os autores concluem que o tratamento diário continua sendo o mais eficaz. Ressalta que o tratamento duas vezes por semana pode ser uma alternativa em caso de baixa adesão ao tratamento diário.

Corroboram com estes achados, Mumtaz e colaboradores¹¹¹ que trabalharam com 191 gestantes anêmicas no Paquistão, através de um ensaio clínico randomizado duplo-cego onde o estudo comparou a efetividade de dois esquemas terapêuticos para o tratamento da anemia. As mulheres que receberam doses diárias de sulfato ferroso obtiveram maiores elevações da concentração de hemoglobina e ferritina sérica em comparação com aquelas que receberam doses duas vezes por semana.

Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, Zavaleta e pesquisadores¹²³, avaliaram a efetividade e a adesão do uso do ferro, em tomadas diárias ou intermitentes, entre 312 adolescentes (12 a 18 anos), do sexo feminino que de forma aleatória foram distribuídas em três grupos: Um grupo utilizou 60 mg de sulfato ferroso diariamente de segunda a sexta-feira. Outro grupo utilizou também 60 mg de sulfato ferroso apenas por dois dias da semana sendo o restante dos dias complementado por placebo, caracterizando um esquema intermitente. O terceiro grupo utilizou um inerte placebo de segunda à sexta-feira. Os programas de suplementação com o ferro foram eficazes em prevenir a deficiência deste mineral em adolescentes do sexo feminino e a

suplementação diária foi melhor do que a intermitente para aumentar valores da concentração de hemoglobina e reduzir a anemia.

Goonewardene e colaboradores¹²⁴ trabalharam com 92 mulheres com idade gestacional de 14 a 24 semanas, dividindo-as aleatoriamente em 3 grupos de tratamento com sulfato ferroso. O grupo 1 recebeu 100mg de ferro elementar uma vez por semana, o grupo 2, recebeu a mesma quantidade com a posologia de três tomadas por semana e o grupo 3, usando o suplemento diariamente. O estudo objetivou realizar a prevenção de anemia durante o período pré-natal e os autores concluíram que a profilaxia com suplemento oral de ferro, quando administrada de forma intermitente não foi efetiva na prevenção da anemia ferropriva em gestantes.

Alguns autores vão mais além e sugerem a utilização de sais de ferro como estratégia de profilaxia da carência de ferro em todas as mulheres em idade reprodutiva, considerado que isto poderia representar um método útil para prevenir a carência deste nutriente neste grupo biológico de grande vulnerabilidade à anemia ferropriva, aumentando desta forma as reservas de ferro no organismo da mulher, possibilitando assim um início de gravidez com menores riscos para o binômio mãe-filho, tais como parto prematuro, baixos peso ao nascer, morbi/mortalidade neonatal.^{79, 107}

Morasso e colaboradores³³ na Argentina também concordam que o ideal seria iniciar a profilaxia da deficiência de ferro antes da gestação, uma vez que 35,8% delas são anêmicas naquele país. Lembram ainda que a fortificação dos alimentos com ferro pode representar uma estratégia para prevenir a carência de ferro com as vantagens de ser de baixo custo e de não necessitar da cooperação ativa do indivíduo.

Segundo Olivares⁷⁹ devido à elevada prevalência da deficiência de ferro no Chile, a suplementação profilática tem sido uma recomendação do Ministério da Saúde deste país para todas as gestantes e lactantes, administrando-se uma dose diária de 60 mg de ferro elementar a partir do segundo trimestre de gestação.

2.8.2 Efeitos Colaterais do Sulfato Ferroso

É importante lembrar que os sais de liberação entérica apresentam poucos efeitos colaterais, no entanto têm baixa absorção no trato gastrointestinal.¹²⁶ Esses sais apresentam custos bem maiores que os sais de ferro comuns e têm sido pouco utilizados em escala populacional como alternativa de políticas públicas.

É bastante conhecida a eficácia da suplementação de ferro na prevenção e no tratamento da deficiência deste mineral no organismo. No entanto a efetividade dos programas de prevenção e tratamento da anemia em larga escala torna-se limitada por diversos fatores sendo o mais importante deles a baixa adesão principalmente devido aos efeitos colaterais do ferro relacionados ao aparelho gastrointestinal com doses diárias.^{107, 109, 113} Muitas vezes por não se sentir doente, o indivíduo não tem motivação para tomar um medicamento que provoque efeitos colaterais.^{5, 79, 108, 110}

A profilaxia para a anemia por deficiência de ferro é feita administrando-se doses menores de sulfato ferroso, fato que implica possivelmente em menores manifestações dos efeitos colaterais e, portanto melhor aceitação. Diferentemente da abordagem com fins terapêuticos que, por ter maior concentração de ferro, pode estar associada com mais efeitos colaterais.^{72, 79, 107, 109}

O clássico trabalho de investigação científica realizado por Sölvell¹⁰⁹ na década de 70, utilizando doadores de sangue como população de estudo, mostrou àquela época, uma relação positiva entre doses terapêuticas dos sais de ferro e os efeitos colaterais. Foram investigados aproximadamente 5.000 doadores de sangue. O ensaio terapêutico, duplo cego, controlado por placebo, comparou efeitos colaterais do grupo placebo e grupos submetidos a diferentes sais de ferro (sulfato, fumarato e carbonato) administrados durante duas semanas, em 2 ou 3 vezes por dia, numa dosagem que variou de 180mg a 400 mg de ferro elementar. Neste estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso dos três tipos de sais de ferro, sendo a constipação intestinal, a causa mais comum da desistência ao tratamento.

Observou-se neste ensaio terapêutico de Sölvell¹⁰⁹ que com o incremento diário da quantidade de ferro houve um aumento de efeitos colaterais, principalmente náusea e dor epigástrica, enquanto que os valores de constipação e diarreia não sofreram

variação, mesmo quando a dose administrada de ferro elementar elevou-se de 180mg para 400 mg.

Os efeitos colaterais atribuídos ao uso dos sais de ferro ocorrem em uma frequência de 6,0% a 31,0% dos casos e os sinais e sintomas mais comumente encontrados são: gosto metálico na boca, escurecimento dos dentes, náusea, pirose, dor abdominal, diarreia ou constipação.^{109, 127} O mecanismo responsável por estes efeitos adversos parece estar relacionado a um fenômeno de produção de radicais livres, desencadeado pelo ferro iônico produzindo danos na mucosa gastrintestinal.¹²⁸

Dose mais elevada de sais de ferro, tanto profilática quanto terapêutica, parece que além de apresentarem mais efeitos colaterais a nível gastrintestinal, também aumentam a possibilidade de uma interferência negativa na absorção e no metabolismo de outros nutrientes. Este fato tem motivado a tendência de se realizar a prescrição diminuindo progressivamente as doses deste mineral, na tentativa de se reduzir o aparecimento de efeitos colaterais indesejáveis.^{79, 109, 127}

A administração de ferro junto de uma refeição com a finalidade de diminuir os efeitos colaterais pode diminuir em até 40,0% a sua absorção. Com a intenção de aumentar a absorção deste sal se administra vitamina C (ácido ascórbico) juntamente com o ferro, entretanto este fato pode aumentar a frequência de dores abdominais.²

Muitos estudos recomendam a administração de doses intermitentes ou semanais (uma ou duas vezes por semana), pois além de serem eficazes também apresentam menor frequência de efeitos colaterais.^{87, 113, 114, 129}

Em estudo realizado em gestantes, Souza e pesquisadores¹¹³ encontraram abandono do tratamento por queixas de diarreia ou dor epigástrica apenas no grupo que tomou 60 mg de ferro elementar diariamente quando comparado aos grupos de uso semanal e de duas vezes por semana. No entanto, este grupo de aplicação diária foi o único que não

apresentou diminuição da concentração de hemoglobina, sendo esta modalidade terapêutica, portanto, mais eficaz na elevação dos índices hematimétricos estudados.

Percebe-se que a ocorrência de efeitos colaterais no estudo de Souza e pesquisadores,¹¹³ principalmente dor epigástrica e diarreia, foram diretamente proporcionais à frequência do uso do ferro medicamentoso com tendência estatisticamente significativa. Os mesmos autores encontraram como sintomas mais frequentes a dor epigástrica, diarreia e constipação. Também encontrou sintomas de azia e náusea, mas não foi possível identificar se ocorreram devido ao uso do ferro ou pela própria gravidez. Ainda no estudo de Souza e colaboradores¹¹³ não se observou abandono do tratamento devido a efeitos colaterais nos grupos de tomada de 60 mg de sulfato ferroso semanal ou duas vezes por semana.

Em estudo com mulheres grávidas portadoras de anemia na Malásia, Young e pesquisadores¹²² utilizando 60 mg de ferro elementar diariamente comparado com o uso de 120 mg de forma semanal, encontraram diferença estatisticamente significativa em relação a efeitos colaterais. Estes foram mais presentes no grupo de uso diário quando comparado com o uso semanal (17,0% e 6,0% respectivamente; $p < 0,005$). Ressalta-se que nenhuma das aplicações foi eficaz do ponto de vista de elevação dos níveis de concentração de hemoglobina.

Vitolo e colaboradores²⁶ acompanharam 197 gestantes através de ensaio clínico utilizando 60 mg de ferro elementar por dia (sulfato ferroso). Por meio de análise multivariada com regressão logística utilizando modelo hierárquico encontrou que 67,7% interromperam o tratamento em algum momento. Os motivos principais foram: esquecimento (43,2%) e enjôo e/ou vômito (27,2%).

Referências

- 1 - WINTROBE, M. M.; LUKENS, J. N.; LEE, R. The approach to the patient with anemia. In: LEE, G. R.; BITHELL, T. C.; FOERSTER, J.; ATHENS, J. W.; LUKENS, J. N. **Wintrobe's Clinical Hematology**. 9th. ed. London: Lea & Febinger, 1993. p. 715-744.
- 2 - WHO (World Health Organization). **Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers**. Geneva: WHO, 2001.
- 3 - LIRA, P. I. C.; FERREIRA, L. O. C. Epidemiologia da anemia ferropriva In: Kac, G.; SICHIERI, R.; GIGANTE, D.P. **Epidemiologia Nutricional**. 2ª ed. Fiocruz / Atheneu, 2007. Cap. 17, p.297-323.
- 4 - DE PAZ, R.; HERNÁNDEZ-NAVARRO, R. Manejo, prevención y control del síndrome anémico secundario a deficiencia férrica. **Nutr Hosp**, v. 20, n. 5, p. 364-367, 2005.
- 5 - MAÇÃO, L. S. **Estudo comparativo entre os aumentos das ferremias, determinados sem a administração prévia de ferro; após as administrações de sulfato ferroso, e complexo ferro-peptídeo**. 2003. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. São Paulo.
- 6 - HAAS, J. D.; BEARD, J. L.; MURRAY-KOLB, L. E.; DEL MUNDO A, M.; FELIX, A.; GREGORIO, G. B. Iron-biofortified rice improves the iron stores of nonanemic Filipino women. **J Nutr**, v. 135, n. 12, p. 2823-2830, 2005.
- 7 - THANKACHAN, P.; MUTHAYYA, S.; WALCZYK, T.; KURPAD, A.V.; HURRELL, R. F. An analysis of the etiology of anemia and iron deficiency in young women of low socioeconomic status in Bangalore, India. **Food Nutr Bull**, v. 28, n. 3, p. 328-236, 2007.
- 8 - MONTEIRO, C. A.; SZARFARC, S. C.; MONDINI L. A tendência secular da anemia na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). **Rev. Saúde Públ.**, v. 34, p. 62-72, 2000.
- 9 - PEREIRA, R. C. **Suplementação semanal com sulfato ferroso associado ou não à vitamina A em escolares: um estudo de base experimental**. 2005. Tese (Doutorado) - Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco – Recife, PE.
- 10 - PEREIRA, R. C.; FERREIRA, L. O. C.; DINIZ, A. S.; BATISTA FILHO, M.; FIGUEIROA, J. N. Eficácia da suplementação de ferro associado ou não à vitamina A no controle da anemia em escolares. **Cad. Saúde Pública**, v. 23, n. 6, p. 1415-1420, 2007.
- 11 - UNICEF (Fundo das Nações Unidas para a infância). **Estratégia para melhorar a nutrição de crianças e mulheres nos países em desenvolvimento**. New York, UNICEF, 1990.

- 12 - VITERI, F. E.; HERCBER, G. S.; GALAN, P.; GUIRO, A.; PREZIOSI, P. Absorption of iron supplements administered daily or weekly: a collaborative study. In: **Nestlé foundation for the study of the problems of nutrition in the world. Annual Report**. Switzerland: Nestlé, 1993, p. 82-96.
- 13 - CDC (Centers for Diseases, Control and Prevention). **Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States**. Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 47, n. 3, 1998.
- 14 - FERREIRA, L. O. C. **A ação do sulfato ferroso administrado em doses diárias e semanais em escolares da mata sul de Pernambuco: um ensaio terapêutico**. 1998. Tese (Doutorado) - Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco – Recife, PE.
- 15 - UNICEF (Fundo das Nações Unidas para a infância). **Situação mundial da infância**. Brasília, 1998, p. 78.
- 16 - SANTOS, M. F. B. Programa de assistência às anemias, parasitoses e desnutrição no estado da Bahia. In: **Encontro Norte Nordeste sobre anemias e parasitoses. Livro de resumos**. Bahia: UNEB, 1999, v. 1, p. 27-28.
- 17 - OLIVARES, G. M.; WALTER, K. T. Consecuencias de la deficiencia de hierro. **Rev Chil Nutr**, v. 30, n. 3, p. 226-233, 2003.
- 18 - CAVALCANTI, N. V.; FERREIRA, L. O. C.; PEREIRA, R. C.; BATISTA FILHO M. Comparação da efetividade do sulfato ferroso, administrado em doses bissemanais, exclusivamente, e associada à vitamina A em pré-escolares de creches públicas do Recife. In: **VII Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva, 2003. Brasília, DF. Livro de resumos II**. ABRASCO: Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2003, v. 8, supl. 2.
- 19 - FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) / OMS (Organização Mundial de Saúde) - **Conferência Internacional sobre Nutricion - Elementos principais de estratégias nutricionales**. [S.l.], 1992. p. 41-42. (Documento temático n.6: Prevención de las carencias específicas de micro nutrientes).
- 20 - SOMMER, A.; WEST, K. P. **Vitamin A deficiency: health, survival and vision**. Oxford: Oxford University Press, 1996.
- 21 - SEMBA, R. D.; BLOEM, M. W. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. **Eur J Clin Nutr**, v. 56, p. 271-81, 2002.
- 22 - LIMA, A. C. V. M. S. **Anemia ferropriva, fatores determinantes e impacto da suplementação semanal de ferro em lactentes da Zona da Mata Meridional de Pernambuco**. 2003. Tese (Doutorado) - Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco – Recife, PE.
- 23 - BATISTA FILHO, M.; FERREIRA, L. O. C. Prevenção e tratamento da anemia nutricional ferropriva: novos enfoques e perspectivas. **Cad. Saúde Pública**, v. 12, n. 3, p. 37-45, 1996.

- 24 - BATISTA FILHO, M.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, S. 1, p. 81-91, 2003.
- 25 - VITOLO, M. R.; BOSCAINI, C.; BORTOLINI, G. A. Baixa escolaridade como fator limitante para o combate à anemia entre gestantes. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 28, n. 6, p. 331-339, 2006.
- 26 - BRUNKEN, G. S.; SZARFARC, S. C. Ferro: Metabolismo, excesso, toxicidade e recomendações. **Cad. Nutr.**, v. 18, p. 23-34, 1999.
- 27 - WALDMANN, A.; KOSCHIZKE, J. W.; LEITZMANN, C.; HAHN, A. German vegan study: diet, life-style factors, and cardiovascular risk profile. **Ann Nutr Metab**, v. 49, n. 366-372, 2005.
- 28 - CARDENAS, V. M.; NULLA, Z. D.; ORTIZ, M.; GRAHAM, D. Y. Iron deficiency and Helicobacter pylori infection in the United States. **Am J Epidemiol**, v. 163, n. 2, p. 127-134, 2006.
- 29 - OSÓRIO, M. M. **Perfil epidemiológico da anemia e fatores associados à hemoglobina em crianças de 6 a 59 meses no Estado de Pernambuco**. 2000. Tese (Doutorado) - Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco – Recife, PE.
- 30 - OSÓRIO, M. M.; LIRA, P. I. C.; BATISTA FILHO, M.; ASHWORTH, A. Prevalence of anemia in children 6-59 months old in ten state of Pernambuco, Brazil. **Panam. J. Public. Health**, v.19, n. 2, p. 101-107, 2001.
- 31 - ARRUDA, I. K.G. **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**. 1997. Tese (Doutorado) - Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco – Recife, PE.
- 32 - BODNAR, L. M.; COGSWELL, M. E.; SCANLON, K.S. Low income postpartum women are at risk of iron deficiency. **J Nutr**, v. 132, p. 298-302, 2002.
- 33 - MORASSO, M. DEL C.; MOLERO, J.; VINOCUR, P.; ACOSTA, L.; PACCUSSI, N.; RASELLI, S.; FALIVENE, G.; VITERI, F. E. Iron deficiency and anemia in pregnant women from Chaco, Argentina. **Arch Latinoam Nutr**, v. 52, n. 4, p. 336-343, 2002.
- 34 - LIMA, A. C.V. M. S.; LIRA, P.I.C.; ROMANI, S. A. M.; EICKMANN, S. H.; LIMA, M.C. Fatores determinantes dos níveis de hemoglobina em crianças aos 12 meses de vida na Zona da Mata Meridional de Pernambuco. **Rev. Bras. Saude Matern. Infant.**, v. 4, n. 35-43, 2004.
- 35 - JOHNSON-SPEAR, M. A.; YIP, R. Hemoglobin difference between black and white women with comparable iron status: justification for racespecific anemia criteria. **Am J Clin Nutr**, v. 60, p. 117-121, 1994.

- 36 - CDC (Centers for Diseases, Control and Prevention). **Iron deficiency-United States, 1999-2000**. Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 51, p. 897-899, 2002.
- 37 - RAMAKRISHNAN, U.; FRITH-TERHUNE, A.; COGSWELL, M.; KETTEL KHAN, L. Dietary intake does not account for differences in low iron stores among Mexican American and non-Hispanic white women: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **J Nutr**, v. 132, p. 996-1001, 2002.
- 38 - MOURA, E. C.; SANTOS, A. M.; PACHECO, C. E. Anemia ferropriva em escolares de Campinas, São Paulo: prevalência, sensibilidade e especificidade de testes laboratoriais. **Rev. Bras. Saude Matern. Infant.**, v.1, n. 2, p.123-127, 2001.
- 39 - PAIVA, A. A.; RONDÓ P. H. C.; GUERRA-SHINOHARA, E. M. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. **Rev. Saúde Públ.**, v. 34, n. 4, 2000.
- 40 - AGUAYO, V. M.; KONÉ, D.; BAMBA, S. I.; DIALLO, B.; SIDIBÉ, Y.; TRAORÉ, D.; SIGNÉ, P.; BAKER, S.K. Acceptability of multiple micronutrient supplements by pregnant and lactating women in Mali. **Public Health Nutr**, v. 8, n. 1, p. 33-37, 2005.
- 41 - IDRIS, M.; ANIS-UR-REHMAN. Iron deficiency anaemia in moderate to severely anaemic patients, **j ayub med coll abbotabad**, v. 17, n. 3, p. 45-47, 2005.
- 42 - LANDAHL, G.; ADOLFSSON, P.; BÖRJESSON, M.; MANNHEIMER, C.; RÖDJER, S. Iron deficiency and anemia: a common problem in female elite soccer players. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 15, n. 6, p. 689-694, 2005.
- 43 - ONU (Organização das Nações Unidas). **Declaração mundial sobre a sobrevivência, a proteção e o desenvolvimento da criança**. New York: Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF); 1990.
- 44 - SANTOS, L. M. P. (Org). **Bibliografia sobre deficiência de micronutrientes no Brasil: 1990 – 2000**. Brasília, DF: OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde), 2002. v.2.
- 45 - RODRIGUEZ, O. T. S.; SZARFARC, S. C.; BENICIO, M. H. A. Maternal anemia, undernourishment and their relation to birth weight. **Rev Saude Publ Sao Paulo**, v. 25, n. 3, p. 193-197, 1991.
- 46 - PAIVA, A. A.; RONDON, P. H. C.; PAGGLIUSI, R. A. Relação entre o estado nutricional de ferro de parturientes e seus recém-nascidos. **Rev. Saúde Públ.**, v. 41, n. 3, p. 321-327, 2007.
- 47 - PAHO (Pan-American Health Organization). **Flour fortification with iron, folic acid and vitamin B12**. Santiago, Chile; 2003.
- 48 - PEREIRA, R. C. **Anemia em parturientes da maternidade Prof. Monteiro de Morais e peso-ao-nascer: impacto de condicionantes macro e microestruturais**. 1997. Dissertação (Mestrado) - Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco – Recife, PE.

- 49 - LOPES, M. C. S. **Ação do Sulfato Ferroso administrado em doses diárias e semanais em mulheres anêmicas, não grávidas, em idade reprodutiva.** 1997. Dissertação (Mestrado) - Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco – Recife, PE.
- 50 - SOUZA, A. I. **Estudo comparativo da efetividade de três esquemas de tratamento de anemia em gestantes utilizando sulfato ferroso.** 2002. Tese (doutorado) - Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco-Recife, PE.
- 51 - BRESANI, C. C.; SOUZA, A. I.; BATISTA FILHO, M.; FIGUEIROA, J. N. Anemia e ferropenia em gestantes: dissensos de resultados de um estudo transversal **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.** v., 7, supl. 1, p. 15-22, 2007.
- 52 - DE MAYER, E. M.; DALLMAN, P.; GURNEY, J. M.; HALBERG, I.; SOOD, S. K.; SRIKANTIA, S. G. **Prévenir et combattre l'anémie ferriprive dans le cadre des soins de santé primaires.** Genève: OMS; 1991.
- 53 - LEVIN, H. M.; POLLITT, E.; GALLOWAY, R.; MCGUIRE, J. **Health sector priorities review: micronutrient deficiency disorders.** Washington (DC): Oxford University; 1991.
- 54 - ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Plan de acción para el control de la anemia por carencia de hierro em las Américas.** Washington (DC); 1996
- 55 - INSTITUTO NACIONAL DE ALIMENTAÇÃO; NUTRIÇÃO/MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO MATERNO-INFANTIL DE PERNAMBUCO; SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO. **2ª Pesquisa estadual de saúde e nutrição; saúde, nutrição, alimentação e condições socioeconômicas no Estado de Pernambuco.** Recife: INAN/MS; 1998.
- 56 - TEJAS, A. R.; WYATT, C. J.; RAMIREZ, M. J. Prevalence of under nutrition and iron deficiency in pre-school children from different socioeconomic regions in the city of Oaxaca, Oaxaca – México. **J Nutr Sci Vitaminol**, v. 47, n. 1, p. 47-51, 2001.
- 57 - U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for iron deficiency anemia - including iron supplementation for children and pregnant women. Rockville, Md.: **Agency for Healthcare Research and Quality**, 2006.
- 58 - UNICEF/Governo do Estado do Piauí. **Crianças e adolescentes no Piauí. Saúde, educação e trabalho.** Teresina: Governo do Piauí; 1992.
- 59 - MARTINS, M.; SANTOS, L. M.; LIMA, A.; ASSIS, A.; AMORIM, D. Perfil nutricional: desnutrição e anemia em crianças no Estado de Sergipe [Resumos]. São Paulo: **5º Congresso Nacional da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**; 1999. p. 184.

- 60 - FERREIRA, M. L. M.; FERREIRA, L. O. C.; SILVA, A. A.; BATISTA FILHO, M. Efetividade da aplicação do sulfato ferroso em doses semanais no Programa Saúde da Família em Caruaru, Pernambuco, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.19, n.2, p. 375-381, 2003.
- 61 - JACKSON, R. T.; AL-MOUSA, Z. Iron Deficiency Is a More Important Cause of Anemia than Hemoglobinopathies in Kuwaiti Adolescent Girls. **J Nutr**, v. 130, p. 1212-1216, 2000.
- 62 - SUÁREZ, T; TORREALBA, M.; VILLEGAS, N.; OSÓRIO, C.; GARCÍA-CASAL, M. N. Deficiencias de hierro, ácido fólico y vitamina B12 en relación a anemia, en adolescentes de una zona con alta incidencia de malformaciones congénitas en Venezuela, **Arch Latinoam Nutr**, vol. 55, n. 2, p. 118-123, 2005.
- 63 - SALAH, N.; HAMID, F. A.; ABDELGHAFAR, S.; EL SAYEM, M. Prevalence and type of anaemia in young Egyptian patients with type 1 diabetes mellitus. **East Mediterr Health J**, v. 11, n. 5-6, p. 959-967, 2005.
- 64 - JAVADZADEH, S. H.; ATTAR, M.; TAHER, Y. M. A study of the prevalence of iron deficiency and its related factors in blood donors of Yazd, Iran, 2003. **Transfus Med**, v. 15, n. 4, p. 287-293, 2005.
- 65 - RADTKE, H.; TEGTMEIER, J.; ROCKER, L.; SALAMA, A.; KIESEWETTER, H. Daily doses of 20 mg of elemental iron compensate for iron loss in regular blood donors: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Transfusion**, v. 44, p. 1427-432, 2004.
- 66 - IOANNOU, G. N.; ROCKEY, D. C.; BRYSON, C. L.; WEISS, N. S. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. **Am J Med**, v. 113, p. 276-280, 2002¹.
- 67 - HAAS, J. D.; BROWNLIE, T. IV. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. **J Nutr**, v. 131, suppl, 2, 2001.
- 68 - VERDON, F.; BURNAND, B.; STUBI, C. L.; BONARD, C.; GRAFF, M.; Michaud, A. et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. **BMJ**, v. 326, n. 1124, 2003.
- 69 - SCRIMSHAW, N. S. **International Workshop on iron – deficiency anemia**. Food and Nutrition Bulletin, v. 17, n. 1, p. 1-2, 1996.
- 70 - WEST, C. E. **Iron deficiency: The problem and approaches to its solution**. Food and Nutrition Bulletin, v. 17, n. 1, p. 37-41, 1996.
- 71 - ALGARIN, C.; PEIRANO, P.; GARRIDO, M.; PIZARRO, F.; LOZOFF, B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. **Pediatr Rev**, v. 53, p. 217-223, 2003.

72 - SHERSTEN KILLIP, M.D.; JOHN M. BENNETT, M.D.; CHAMBERS, M. D. Iron Deficiency Anemia, **Am Fam Physician**, v. 75, p. 671-678, 2007.

73 - MOLNAR, M. Z.; NOVAK, M.; AMBRUS, C.; KOVACS, A.; PAP, J.; REMPORT, A; SZEIFERT L.; MUCSI, I. - Anemia in kidney transplanted patients. **Clin Transplant**, v. 19, n. 6, p. 825-833, 2005.

74 - RIVERA, A. F.; WALTER, K.T. Efecto de la anemia ferropriva en el lactante sobre el desarrollo psicológico del escolar. **J Pediatr**, v. 73, Supl. 1, p. 49, 1997.

75 - HURTADO, E. K.; CLAUSSEN, A. H.; SCOTT, K.G. Early childhood anemia and mild or moderate mental retardation. **Am J Clin Nutr**, v. 69, n. 115-119, 1999.

76 - HALTERMAN, J. S.; KACZOROWSKI, J. M.; ALIGNÉ, C. A.; AUINGER, P.; SZILAGYI, P. G. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. **Pediatrics**, v. 107, p. 1381-1386, 2001.

77 - RASMUSSEN, K. M. Iron deficiency anemia: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? **J Nutr**. v. 131, p.590-603, 2001 .

78 - STOTZFUS, R. J. Iron deficiency: global prevalence and consequences. **Food Nutr Bull**. v.24, Supl. 4, p. 99-103, 2003.

79 - OLIVARES, G. M. Iron supplementation. **Rev. chil. nutr.**, v. 31, n. 3, p. 272-275, 2004.

80 - DALLMAN, P.R.; YIP, R.; OSKI, F. A. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: OSKI, F. A. **Principles and Practices of Pediatrics**. 2th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company. 1994, p. 413-450.

81 - CARVALHO, M. C.; BARACAT, E. C. E.; SGARBIERI, V. C. Anemia Ferropriva e Anemia de Doença Crônica: Distúrbios do Metabolismo de Ferro. **Segurança Alimentar e Nutricional**. Campinas, vol. 13, n. 2, p. 54-63, 2006.

82 - DALLMAN, P. R. Iron deficiency and related nutritional anemia. In: NATHAN, D. G.; OSKI, F.A. **Hematology of Infancy and childhood**. 3th ed. Philadelphia: W. B. Saudles. 1987, p. 274-314.

83 - ALMEIDA, A. P. C – Anemia ferropriva. In: Instituto Danone. **Obesidade e anemia carencial na adolescência**. São Paulo, 2000. p. 97-116.

84 - BRAGA, J. A. P.; FISBERG, M. – Anemia ferropriva. In: NÓBREGA, F. J. **Distúrbios da Nutrição**. Rio de Janeiro: Revinter, 1998. cap. 42.

85 - IOANNOU, G. N.; SPECTOR, J.; SCOTT, K.; ROCKEY, D.C. Prospective evaluation of a clinical guideline for the diagnosis and management of iron deficiency anemia. **Am J Med**, v. 113, p. 281-287, 2002².

- 86 - LEE, G. R. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In: LEE, G. R.; BITHELL, T. C.; FOERSTER, J.; ATHENS, J. W.; LUKENS, J.N. **Wintrobe's Clinical Hematology**. 9th. ed. London: Lea & Febinger. 1993, p. 808-849.
- 87 - LOPES, M. C. S.; FERREIRA, L. O. C.; BATISTA FILHO, M. Uso diário e semanal de sulfato ferroso no tratamento de anemia em mulheres no período reprodutivo. **Cad. Saúde Pública**, v. 15, n. 4, p. 799-808, 1999.
- 88 - BATISTA FILHO, M.; FERREIRA, L. O. C. Um modelo para avaliação rápida da situação nutricional e de saúde de crianças e mães no “dia nacional de vacinação”. **Rev. Bras. Saude Matern. Infant.**, v. 1, n. 2, p. 145-154, 2001.
- 89 - RAPAPORT, S. I. **Introdução a Hematologia**. São Paulo: Roca, 1990. p. 1-41.
- 90 - CUNHA, D. F.; CUNHA, S. F. C. Micronutrientes. In: DUTRA DE OLIVEIRA, J. E. ; MARCHINI, J. S. **Ciências nutricionais**. São Paulo: Sorvier, 1998. p. 141-165.
- 91 - MARTÍNEZ, C.; ROS, G.; PERIAGO, M. J; LÓPEZ, G. Biodisponibilidad del hierro de los alimentos. **Arch Latino Am. Nutr.**, v. 49, n. 2, p. 106-113, 1999.
- 92 - DALLMAN, P. R. **Hierro**. Revista de la Organización Panamericana de la Salud. (Publicación Científica 532) p. 277-288, 1991. Washington, D. C. Organización Panamericana de la Salud / Instituto Internacional de Ciências de la vida.
- 93 - DUTRA DE OLIVEIRA, J. E. E.; MARCHINI, J. S. Levantamento bibliográfico de estudos bioquímicos e nutricionais sobre micronutrientes no Brasil. **Cad. Nutr.**, v. 8, p. 31-67, 1994.
- 94 - CZAJKA-NARINS, D. M. Minerais In: MAHAN, L. K. ; ARLIN, M. T. **Alimentos, nutrição e dietoterapia**. São Paulo: Roca, 1994. p. 122-127.
- 95 - OMS (Organização Mundial de Saúde) - **L'anémie ferriprive: rapport d'un groupe d'étude**. Geneve, 1959. (Série de Rapports Techniques, n. 182).
- 96 - SUHARNO, D.; WEST, C. E.; KARYADI, D.; HAUTVAST, J. G. A. J. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonésia. **Lancet**, v. 342, p. 1325-1328, 1993.
- 97 - SCHULTINK, W.; GROSS, R.; GLIWITZKI-KARYADI, D.; MATULESSI, P. Effect of daily vs twice weekly iron supplementation in Indonesian preschool children with low iron status. **Am J Clin Nutr**, v. 61, p. 111-115, 1995.
- 98 - RIDAN, E.; SCHULTINK, W.; DILLON, D.; GROSS, R. Effects of weekly iron supplementation on pregnant women are similar to those of daily supplementation. **Am J Clin Nutr**, v. 63, p. 884-890, 1996.
- 99 - QUEIROZ, S. S.; TORRES, M. A. A. Anemia ferropriva na infância. **J. Pediatr.**, v. 76, p. 298-304, Supl. 3, 2000.

100 - LEE, G. R. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In: LEE, G. R; BITHELL, T. C. ; FOERSTER, J; ATHENS, J. W.; LUKENS, J.N. **Wintrobe's Clinical Hematology**. 9th. Ed. London: Lea & Febinger, 1993. p. 808-849.

101- UNICEF (Fundo das Nações Unidas para a infância); IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). **Municípios brasileiros: crianças e suas condições de sobrevivência**. Brasília, 1994, p. 248.

102 - COOK, J. D.; BOY, E.; FLOWERS, C.; DAROCA, M. DEL C. The influence of high-altitude living on body iron. **Blood**, v. 106, n. 4, p. 1441-1446, 2005.

103 - BESRD, J. L.; PIÑERO, D. J. Metabolismo del hierro. In: O'DONNELL, A. M.; VITERI, F.E.; CARMUEGA, E. **Deficiencia del hierro: desnutrición oculta em América Latina**, p. 13-47, 1997.

104 - SHARMA, V. R.; BRANNON, M. A.; CARLOS, E. A. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. **South Med J**, v. 97, p. 887-889, 2004.

105 - MACPHAIL, P; BOTHWELL, T. H. The prevalence and causes of nutritional iron deficiency anemia. In: FOMON, S. J.; ZLOTKIN, S. **Nutritional anemias**. Nestlé Nutrition Workshop Series. v. 30. Nestlé, Vevey. New York: Raven press. p. 1-12, 1992.

106 - BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 344 de 13 de dezembro de 2002**, publicada no DOU de 18/12/2002. Regulamento técnico para fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico.

107 - VITERI, F. E. Suplementación con hierro para el control de la deficiencia de hierro en poblaciones en riesgo. En: O'DONNELL, A. M.; VITERI, F.E.; CARMUEGA, E. **Deficiencia de hierro: denutrición oculta en América Latina**. Ed. CESNI, Buenos Aires, 1997. p. 231-257.

108 - BOTHWELL, T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. **Am J Clin Nutr**, v. 72, Suppl. 1, p. 257-264, 2000.

109 - SÖLVELL, L. Oral iron therapy - side effects. In: HALBERG, L.; HARWERTH, H. G.; VANNOTI, A. **Iron Deficiency: Pathogenesis, Clinical Aspects and Therapy**. London: Academic Press, p. 573-583, 1970.

110 - DONATO, M. C. H; RAPETTI, L.M.; Cavo, M. Comparación entre hierro polimaltosa y sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. **Arch Argent Pediatr**, v. 105, n. 6, p. 491-497, 2007.

111 - MUMTAZ, Z.; SHAHAB, S.; BUTT, N.; RAB, M. A.; DEMUYNCK, A. Daily iron supplementation is more effective than twice weekly iron supplementation in pregnant women in Pakistan in a randomized double-blind clinical trial. **J Nutr**; v. 130, n. 11, p. 2697-2702, 2000.

- 112- MONTEIRO, C. A.; SZARFARC, S. C.; BRUNKEN, G. S.; GROSS, R.; CONDE, W. L. A prescrição semanal do sulfato ferroso pode ser altamente efetiva para reduzir níveis endêmicos de anemia na infância. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 5, n. 1, p. 71-80, 2002.
- 113 - SOUZA, A. I.; BATISTA FILHO, M.; FERREIRA, L. O.C.; FIGUERÔA, J. N. Efetividade de três esquemas com sulfato ferroso para tratamento de anemia em gestantes. **Rev Panam Salud Publica**, v. 15, n. 5, p. 313-319, 2004.
- 114 - RIDWAN, E.; SCHULTINK, W.; DILON, D.; GROSS, R. Effects of weekly iron supplementation on pregnant Indonesian women are similar to those of daily supplementation. **Am J Clin Nutr**; v. 63, p. 884-890, 1996.
- 115 - ERMIS, B.; DEMIREL, F.; DEMIRCAN, N.; GUREL, A. Effects of three different iron supplementations in term healthy infants after 5 months of life. **J. Trop. Pediatr.** v. 48, n. 5, p. 280-284, 2002.
- 116 - HALL, A.; ROSCHINK, N.; OUATTARA, F.; TOURÉ, I; MAIGA, F.; SACKO, M.; MOSTUE, H.; BENDECH, M. A. A randomized trial in Mali of the effectiveness of weekly iron supplements given by teachers on the haemoglobin concentrations of school children. **Public Heath Nutr**, v. 5, n. 3, p. 413-416, 2002.
- 117 - BRUNKEN, G. S.; MUNIZ, P. T.; SILVA, S. M. Suplementação semanal com sulfato ferroso reduz em 1/3 a prevalência de anemia em pré-escolares. **Rev Bras Epidemiol**, v. 7, p. 210-219, 2004.
- 118 - LIU, X.; YANG, W.; SONG, Y. Evaluation of the effects of intermittent iron supplement on iron-deficiency anemia in children. **Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi**, v. 29, p. 34-37, 1995.
- 119 - BEASLEY, N. M.; TOMKINS, A. M.; HALL, A.; LORRI, W.; KIHAMIA, C. M.; BUNDY, D. A. The impact of weekly iron supplementation on the iron status and growth of adolescent girls in Tanzania. **Trop Med Int Health**, v. 5, p.794-799, 2000.
- 120 - GROSS, R.; SCHULTYINK, W.; JULIAWATI. Treatment of anaemia with weekly iron supplementation. **The Lancet**, v. 344, n. 8925, 1994.
- 121 - BATISTA FILHO, M.; ROMANI, S. A. M. **Alimentação, nutrição e saúde no estado de Pernambuco**. Recife; IMIP; 2002. Série de Publicações Científicas do IMIP-Instituto Materno Infantil de Pernambuco, n. 7.
- 122 - YOUNG, M. W.; LUPAFYA, E.; KAPENDA, E.; BOBROW, E. A. The effectiveness of weekly iron supplementation in pregnant women of rural northern Malawi. **Trop Doct**, v. 30, n. 2, p. 84-88, 2000.
- 123 - ZA VALETA, N; RESPICIO, G; GARCIA, T. – Efficacy and acceptability of two iron supplementation schedules in adolescent school girl in Lima, Peru. **J. Nutr.**, v. 130, Sup. 2, p. 462-464, 2000.

124 - GOONEWARDENE, M.; LIYANAGE, C; FERNANDO, R. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. **Ceylon Med J**, v. 46, n. 4, p. 132-135, 2001.

125 - BEATON, G. H.; MC CABE, G. P. **Efficacy of intermittent iron supplementation in the control of iron deficiency anaemia in developing countries.** Micronutrient Initiative, Canadá, 1999.

126 - HILLMAN, R. S. Agentes hematopoiéticos: Fatores de crescimento, sais minerais e vitaminas. In: GILMAN, A. G.; RALL, T. W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P. **Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 8ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 851-873.

127 - FAIRBANKS, V. F.; FAHEY, J. L.; BEUTLER, E. **Clinical disorders of iron metabolism.** New York: Grune & Staton, 1971, p. 282-358.

128- LUND, E. K.; WHARF, S. G.; FAIRWEATHER-TAIT, S. J.; JOHNSON, I. T. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. Erratum In: **Am J Clin Nutr.**, v. 78, n. 3, p. 498, 2003. **Am J Clin Nutr**, v. 69, n. 2, p. 250-255, 1999.

129 - ANGELES-AGDEPPA, I.; SCHULTING, W.; SASTROAMIDJOJO, S.; GROSS, R.; KARYADI, D. Weekly micronutrient supplementation to build iron stores in female Indonesian adolescents. **Am J Clin Nutr**, v. 66, p. 177-183, 1997.

➤ **CAPÍTULO III**

➤ MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 Local da Coleta dos Dados

O CISAM - Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros é uma unidade assistencial e de ensino pertencente à Universidade de Pernambuco – UPE. Entre suas diversas clínicas especializadas no atendimento à saúde da mulher e da criança, encontra-se o Serviço de Patologia Cervical, onde funciona o Setor de Prevenção de Câncer de Colo de Útero, local onde foi realizado o recrutamento dos sujeitos deste estudo e a coleta de dados.

No setor de prevenção são atendidas cerca de 40 mulheres em cada um dos dois turnos de trabalho, de acordo com a ordem de chegada ao serviço. Devido ao fato do CISAM ser um serviço de referência na rede municipal e estadual de saúde para a patologia cervical, atendem-se mulheres de demanda espontânea assim como encaminhadas das Unidades do Programa de Saúde da Família de todos os municípios do Estado, sendo, entretanto, a maioria da Região Metropolitana do Recife (RMR).

3.2 Seleção da População de Estudo: Critérios de Inclusão e Exclusão

• Critérios de Inclusão

- Mulheres com idades entre 20 e 49 anos
- Ter telefone disponível para os contatos semanais
- Não estar grávida
- Residir na Região Metropolitana do Recife

• Critérios de Exclusão

- Ter história de doença do trato digestivo tais como esofagites, gastrites e retocolites
- Estar usando suplemento vitamínico

- Apresentar concentrações de hemoglobina maiores do que 15 mg/dL (quando alocadas para os grupos de sulfato ferroso)*
- Apresentar concentrações de hemoglobina inferiores a 11 mg/dL (quando alocadas para os grupos placebos)*

* Estes critérios de exclusão foram levados em conta após a coleta da amostra de sangue para a mensuração da concentração de hemoglobina.

3.3 Desenho Epidemiológico

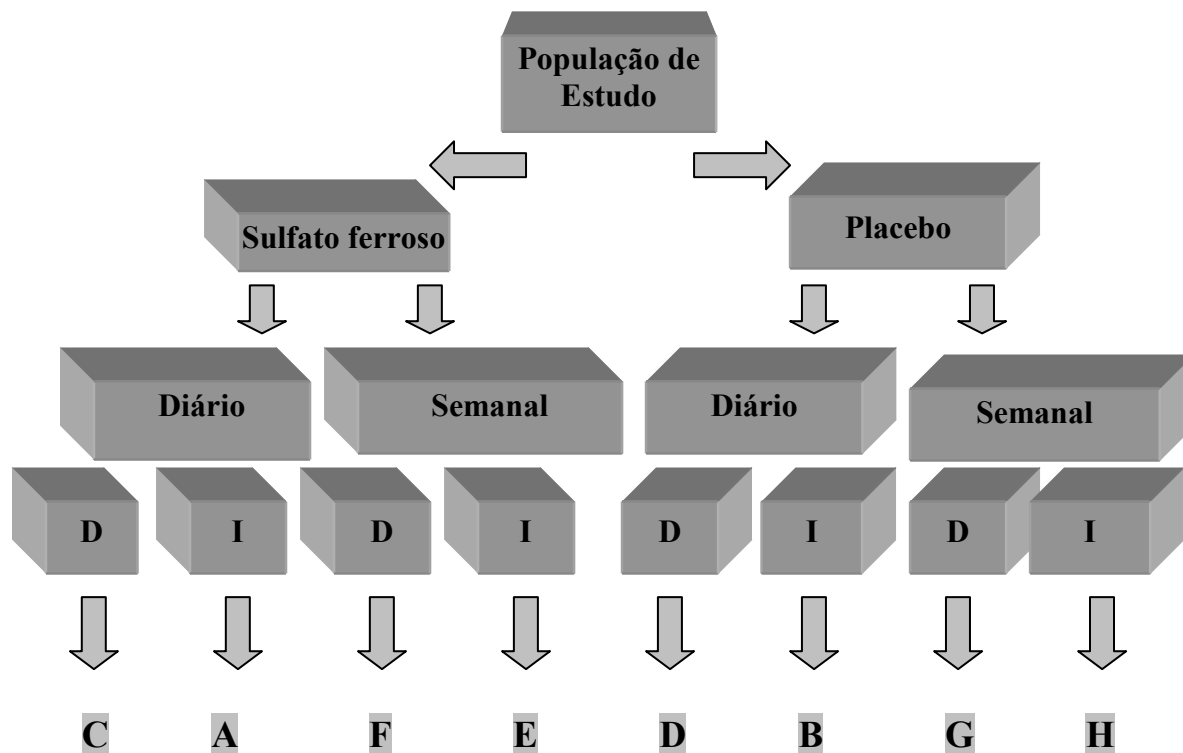
O estudo desenvolvido foi um ensaio populacional, randomizado, duplo cego e controlado por placebo.

3.4 Randomização dos Grupos e Duração do Estudo

O recrutamento das mulheres foi realizado de forma aleatória e sistemática. Considerando-se cerca de 40 mulheres atendidas por turno e prevendo-se recrutar 10 mulheres, obteve-se uma fração amostral de 4, que foi utilizado diariamente como valor sistemático para o recrutamento das participantes no estudo.

Estas mulheres foram novamente randomizadas para serem alocadas nos oito grupos de experimentos nomeados por letras do alfabeto de **A** a **H** assim definidos: sulfato ferroso diário na refeição **(C)**, sulfato ferroso diário no intervalo das refeições **(A)**, sulfato ferroso duas vezes por semana na refeição **(F)** e sulfato ferroso duas vezes por semana no intervalo das refeições **(E)**. Outros quatro grupos foram formados da mesma forma apenas utilizando-se o placebo no lugar do sulfato ferroso: placebo diário no intervalo das refeições **(B)**, placebo diário durante a refeição **(D)**, placebo duas vezes por semana na refeição **(G)** e placebo duas vezes por semana no intervalo das refeições **(H)**. O esquema estratégico utilizado para operacionalizar a pesquisa está diagramado abaixo. (Figura 1)

Figura 1 Esquema estratégico para a investigação epidemiológica.



Onde, **Diário**: uso diariamente; **Semanal**: uso duas vezes por semana; **D**: durante a refeição; **I**: no intervalo das refeições.

A presença ou ausência do princípio ativo apenas era do conhecimento da pesquisadora principal, ou seja, as mulheres e os entrevistadores (que realizaram os contatos semanais por telefone com as participantes) tinham conhecimento apenas da posologia (horários, frequência por semana) não tendo ciência da presença ou não do princípio ativo. A duração do estudo foi de 8 semanas. A cada semana foi aplicado um questionário via telefônica, semi-estruturado com a finalidade de conhecer o comportamento dos indivíduos em relação aos tratamentos administrados.

3.5 Fluxo da Coleta dos Dados e Equipe de Trabalho

O fluxo do recrutamento das mulheres no ambulatório ocorreu da seguinte forma: Após receberem as fichas enumeradas por ordem de chegada ao serviço, considerava-se a

primeira mulher entrevistada como a mulher-índice e a partir dela entrevistava-se a quarta ficha subsequente e assim por diante. Caso a mesma não apresentasse os critérios de inclusão ou não aceitasse participar do experimento, a mulher imediatamente a seguir seria abordada.

O recrutamento foi realizado exclusivamente pela pesquisadora principal em cerca de 10 mulheres por dia, duas vezes por semana, apenas no horário diurno por questões operacionais de funcionamento do laboratório de análises clínicas da instituição.

A coleta de dados para o recrutamento se dava depois de preenchidos os critérios de inclusão, da apresentação dos objetivos da pesquisa e da obtenção do consentimento para participar do estudo (Apêndice C) onde se aplicava um questionário semi-estruturado com questões abertas e fechadas sobre aspectos sociodemográficos, reprodutivos, biológicos e comportamentais. Neste momento também era registrado endereços e números de telefones das mulheres para os contatos semanais posteriores, além de anamnese relacionada ao aparelho gastrointestinal, utilização de medicamentos e doenças pré-existentes (Apêndice D).

Após a entrevista de recrutamento a medicação era entregue juntamente com uma receita explicativa e um cartão contendo nomes e telefones do grupo envolvido na pesquisa. Neste cartão ainda havia o registro de orientações sobre condutas e precedimentos a tomar, caso surtissem efeitos colaterais e qual hospital a se dirigir, caso fosse necessário. Os hospitais de referência recomendados foram o próprio CISAM, na unidade de urgência e o Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), ambos pertencentes à UPE.

Após a entrevista foi coletada amostra de sangue (3 mL), com o consentimento da participante, a fim de determinar a concentração de hemoglobina, com leitura do exame efetuada através do contador automático *COULTER* de modelo *T 890*. Estes resultados, segundo rotina do laboratório de análises, eram entregues obedecendo a um fluxo constante facilitando operacionalmente a pesquisa, pois caso houvesse algum valor muito acima ou abaixo do normal seria revisto a permanência da mesma no estudo conforme os critérios de exclusão já citado.

Foi realizada ainda neste momento a aferição do peso e da altura de cada mulher para avaliação do estado nutricional segundo o IMC (Índice de Massa Corporal) conforme critérios expostos adiante. Finalizando a captação dos sujeitos, cada mulher, já alocada para o seu grupo de tratamento, recebia seu medicamento com quantidade suficiente para todo o período da pesquisa.

Todas as mulheres receberam frascos semelhantes com etiquetas com o nome “*Projeto Micronutrientes*”, indicando a posologia, as universidades envolvidas (UFPE e UPE), quantidades de comprimidos, período de tomada e data de validade do produto. Eles tinham volume de aproximadamente 50 cm³, confeccionados de material plástico resistente, opaco com tampa rosqueada, contendo em seu interior os respectivos tratamentos.

A seguir, uma vez por semana, durante um total de oito semanas, cada mulher participante da pesquisa recebeu uma ligação telefônica realizada por um dos oito entrevistadores treinados da equipe, onde respondeu a um questionário pré-codificado (Apêndice E) com questões sobre a forma de tomada da medicação bem como a existência ou não de possíveis efeitos colaterais. As mulheres escolheram o dia e o horário para os contatos telefônicos semanais.

A equipe de trabalho constou de uma pesquisadora principal, que realizou a função de captação dos sujeitos, coordenou e treinou os entrevistadores, digitou e alimentou o banco de dados. Os orientadores da pesquisa desenvolveram atividades relacionadas à elaboração de uma tese de doutorado bem como apoio estatístico na avaliação dos resultados.

Os oito entrevistadores foram alunos da graduação do curso de medicina da UPE e bolsistas do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e do PIBIC (Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica). Os mesmos foram treinados rigorosamente quanto ao desenvolvimento da metodologia do estudo e para as entrevistas.

3.6 Esquema e Administração dos Tratamentos com Sulfato Ferroso e Placebo

O sulfato ferroso utilizado na pesquisa foi doado pelo CISAM / UPE através de compra direta com a Distribuidora Galindo, CNPJ 08.195.158/0001-76 e inscrição estadual de 18.1.001.0096852-3, no dia 20 de abril de 2004, nota fiscal de número 191.540 F.01. O medicamento pertence ao *Laboratório Vitapan*, lote 5283, nome comercial de FERRISON[®]. Foram ao total 300 caixas contendo 50 comprimidos de 300 mg de sulfato ferroso cada um.

O placebo utilizado foi produzido exclusivamente para esta pesquisa e doado pelo *Laboratório Hebron*. Os dois comprimidos, o placebo e o sulfato ferroso, apresentavam características bastante semelhantes principalmente quanto ao tamanho, forma e cor.

No esquema terapêutico diário foi administrado um comprimido por dia, seja de sulfato ferroso ou placebo, durante uma das refeições (DR) em um grupo, e, no outro grupo, no intervalo das refeições (IR). Para o esquema terapêutico semanal, foi administrado também um comprimido do sulfato ferroso ou do placebo, duas vezes por semana, em dias saltados, nos mesmos horários do esquema anterior, ou seja, em um grupo durante uma das refeições e no outro grupo, no intervalo das refeições. Considerou-se intervalo das refeições a tomada de comprimido até pelo menos uma hora antes da refeição.

3.7 Variáveis e Conceitos

3.7.1 Variáveis

As variáveis do estudo foram agrupadas considerando os aspectos sociodemográficos, culturais, reprodutivos, biológicos e comportamentais.

◆ Aspectos sociodemográficos e culturais

1. **Idade** - Esta variável foi distribuída nas seguintes faixas etárias: 20-29anos; 30-39 anos e 40-49 anos.
2. **Estado conjugal** - Foi considerado ter companheiro aquela mulher que referiu possuir companheiro conjugal morando na mesma casa no momento da entrevista.

3. **Escolaridade** - Classificada da seguinte maneira: fundamental incompleto, fundamental completo, médio incompleto, médio completo e universitário, seja incompleto ou completo. Também foi realizado para fins de análise um agrupamento desta variável categorizando em “saber ler: sim ou não”.
4. **Cor** - A cor foi a referida pela própria mulher nas seguintes categorias: branca, negra, parda ou morena, amarela, indígena. Para efeito de análise posteriormente esta variável foi categorizada em branca e não-branca.
5. **Religião** - Católica, evangélica, espírita e umbanda.
6. **Exercer atividade remunerada** - Esta variável se referiu ao fato da paciente exercer atividade remunerada ou não no momento da entrevista.

♦ **Aspectos reprodutivos, biológicos e comportamentais**

7. **Perfil reprodutivo** - Este corresponde ao número de gestações da mulher do estudo, sendo classificado como: gesta 0 (nenhum filho), gesta 1 (um filho), gesta 2 (2 filhos), gesta 3 (3 filhos) e gesta 4 (quatro ou mais filhos).
8. **Peso** - A aferição do peso foi realizada com balança eletrônica para pesagem de pessoas da marca *Filizola Personal 180* (Capacidade/Divisão 180 kg/100g) e com resultado apresentado em quilogramas.
9. **Altura** - Esta foi mensurada por meio de escala metálica graduada em centímetros. Essas medidas antropométricas de peso e altura foram obtidas com as mulheres sem calçados e com roupas leves, em posição ereta.
10. **Estado nutricional** - Para análise do estado nutricional foi calculado o IMC (peso em kg / altura em m²) e distribuídos nos seguintes grupos: *magro* (IMC < 18,5 kg/m²), *eutrófico* (IMC: 18,5 – 24,9 kg/m²), *sobrepeso* (IMC: 25,0 – 29,9 kg/m²) e *obeso* (IMC ≥ 30,0 kg/m²).

11. **Anemia** - A anemia foi classificada como variável representativa sendo a mesma definida conforme a Organização Mundial de Saúde¹ quando os níveis de concentração de hemoglobina se apresentavam com valores abaixo de 12,0 g/dL. A hemoglobina foi mensurada através do contador automático *COULTER* de modelo *T 890*.
12. **Tabagismo** - Foi categorizada em ser tabagista ou não, se no momento da entrevista a mulher referiu ser fumante ou não-fumante.
13. **Uso de medicamentos** - Esta se referia ao fato da mulher estar usando algum medicamento na última semana que antecedeu a entrevista. Caso afirmativo, o nome do medicamento era registrado.

Os sintomas descritos na literatura como efeitos colaterais do sulfato ferroso e considerados aqui como variáveis respostas são náusea, vômitos, gosto metálico, inapetência, dor epigástrica, mal estar geral, cólica intestinal, diarreia, constipação intestinal.

3.7. 2 Conceitos

1. **Adesão** - O critério adotado neste estudo para a mensuração da adesão foi o preconizado pela OMS,² que define a adesão como “a extensão em que o comportamento de uma pessoa, em termos de tomar medicamentos, seguir dietas e executar mudanças no estilo de vida, corresponde à sua concordância com as recomendações provenientes de profissionais de saúde.” Sendo operacionalizada pelo tempo médio de permanência no estudo aferido pela quantidade de semanas que a mulher permaneceu na pesquisa.

Neste caso a adesão foi analisada como uma variável categórica considerada como: **adesão ótima** (quando entre 80,0% a 100,0% das mulheres de um grupo completaram as oito semanas), **adesão regular** (quando entre 61,0 % a 79,0 % das mulheres de um grupo completaram as

oito semanas) e **adesão baixa** (quando até pelo menos 60,0% das mulheres de um grupo completaram as oito semanas).

2. **Perfil de abandono** - O perfil de abandono das mulheres no estudo se caracterizou pela análise da distribuição das saídas dos grupos de tratamento ao longo das 8 semanas do experimento.

3.8 Tamanho da Amostra

Os parâmetros amostrais para este ensaio clínico levou em conta os seguintes aspectos:

- a) A magnitude do erro tipo I tolerado pelo investigador, isto é, a probabilidade de se declarar que uma diferença encontrada numa amostra seja estatisticamente significativa, quando não existe uma verdadeira diferença entre os tratamentos na população estudada;
- b) A magnitude do erro tipo II tolerado pelo investigador, isto é, a probabilidade de não declarar que uma diferença encontrada numa amostra seja estatisticamente significativa, quando realmente existe uma verdadeira diferença entre os tratamentos na população;
- c) Uma diferença (δ), entre os grupos estudados, que se deseja detectar e que é frequentemente estimada a partir de estudos anteriores.

Para efetuar o cálculo amostral se considerou uma adesão de 90,0% (π_1 = proporção no grupo 1) para o grupo que utilizou o sulfato ferroso no esquema semanal e de 70,0% (π_2 = proporção no grupo 2) para as mulheres que utilizaram o esquema terapêutico diário com o sulfato ferroso e uma probabilidade de Erro tipo I e Erro tipo II de 0,5 e 0,8.

Para o cálculo do tamanho da amostra se utilizou a fórmula matemática mostrada abaixo, extraída de Kirkwood,³ baseada na diferença de proporção.

$$n = \left\{ \frac{1}{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)} + \frac{1}{2\pi(1-\pi)} \right\}^2$$

$$(\pi_2 - \pi_1)^2$$

η - Número de indivíduos em cada grupo

u - A ordenada ou abscissa da curva normal padrão que delimita uma área a direita correspondente a 100,0% menos o poder estabelecido.

v - A ordenada ou abscissa da curva normal padrão que delimita uma área a direita correspondente ao nível de significância desejado.

π_1 - proporção no grupo 1

π_2 - proporção no grupo 2

π - média aritmética das proporções dos grupos 1 e 2

Assumiram-se, então, as seguintes hipóteses estatísticas:

$$H_0: \pi_1 - \pi_2 = 0$$

$$H_a: \pi_1 - \pi_2 > 0$$

E atribuindo-se os seguintes valores aos parâmetros da fórmula:

$$u = 1,28 \text{ (valor de } z \text{ correspondente a } 1 - b = 0,90)$$

$$v = 1,96 \text{ (valor de } z \text{ correspondente a } \alpha = 0,05)$$

$$\pi_1 = 90,0\% \text{ (proporção de adesão no grupo submetido ao tratamento diário)}$$

$$\pi_2 = 70,0\% \text{ (proporção de adesão no grupo submetido ao tratamento semanal)}$$

$$\pi = (90,0\% + 70,0\%) / 2 = 80,0\%$$

O valor encontrado para o tamanho da amostra em cada um dos grupos foi de 73 indivíduos. Tendo em vista as possíveis perdas, o tamanho da amostra foi elevado para 80.

3.9 Consentimento e Questões Éticas

Todas as participantes foram informadas sobre os objetivos, os riscos e benefícios do estudo mediante um Termo de Consentimento, que foi lido e assinado por elas, (Apêndice C). Obedeceu-se as diretrizes da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde - CNS sobre pesquisa envolvendo seres humanos.⁴ Este estudo foi previamente encaminhado e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco na reunião de dia 20 de novembro de 2004, com o número 086/04. (Anexo B). O resumo do parecer informava que o estudo não apresentava riscos e agravos éticos e estava em consonância com a resolução 196/96 do Conselho Nacional da Saúde.⁴

A utilização do placebo neste estudo tornou-se necessária, pois em se tratando de descrever efeitos colaterais, sem a presença deste, não seria possível detectar o conhecido "efeito placebo" embutido dentro do princípio ativo do sulfato ferroso, que é o medicamento em questão.

1.10 Banco de Dados

As informações colhidas foram armazenadas e analisadas em banco de dados específico, criado no ambiente do programa estatístico *Epi Info*, versão 6.04 e o *SPSS* versão 13.0, de domínio público (disponível em <http://www.cdc.gov/epiinfo>). Para efeito de controle de qualidade e de minimizar erros de digitação, um segundo registro de dados foi feito através do programa *Microsoft Office Excel 2003*.

3.11 Controle e Qualidade dos Dados

As entrevistas por telefone eram sistematicamente conferidas pela pesquisadora principal favorecendo assim uma supervisão mais direta sobre a qualidade dos dados obtidos pelos bolsistas assim como, através de reuniões periódicas, a equipe envolvida no estudo discutia assuntos relacionados ao estudo. O abandono de alguma participante do estudo era imediatamente comunicado à pesquisadora principal que checava as informações e registrava os dados para posterior análise.

Referências

- 1 - WHO (World Health Organization). **Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers**. Geneva: WHO, 2001.
- 2 - WHO (World Health Organization). **Adherence to Long-term Therapies: Evidence for action**. Geneva: WHO, 2003.
- 3 - KIRKWOOD, Betty R. **Essentials of medical statistics**. London: Blackwell Scientific Publications, 1998. Chapter 26. Calculation of Required Sample Size. 196p.
- 4 - BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa**. Brasília: Ministério da Saúde. 2002. 124p.

➤ **CAPÍTULO IV**

➤ **RESULTADOS**

4. RESULTADOS

Os resultados deste estudo estão apresentados nos artigos científicos originais conforme regulamentação do Colegiado da Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (Anexo A).

ARTIGO 1: *Adesão ao uso do sulfato ferroso em diferentes posologias, em mulheres em idade reprodutiva no Recife – 2006.* Encaminhado para os Cadernos de Saúde Pública, (Apêndice A).

ARTIGO 2: *Efeitos colaterais do sulfato ferroso, administrado em diferentes posologias, em mulheres em idade reprodutiva -2006.* Encaminhado para a Revista de Saúde Pública, (Apêndice B).

Os resumos dos artigos de números **3** e **4** estão dispostos na seção pós-textual da estrutura da tese, (Anexos e Apêndices). Estes artigos correspondem a objetivos secundários da presente pesquisa.

ARTIGO 3 (Resumo): *Prevalência de Anemia em Mulheres em Idade Reprodutiva e sua associação com métodos contraceptivos em um Serviço Universitário em Recife – 2006.* (Apêndice F). Encaminhado para a Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO). (Apêndice G).

ARTIGO 4 (Resumo): *Estado Nutricional e Fatores Associados ao Sobrepeso e Obesidade em Mulheres em Idade Reprodutiva - Recife – 2006.* (Apêndice H). Artigo encaminhado para a Revista de Saúde Materno Infantil de Pernambuco. Aceito pela Comissão Científica, aguardando publicação. Protocolo número 1011/2007, (Anexo C).

➤ **ARTIGO 1**

**“Adesão ao uso do sulfato ferroso em
diferentes posologias,
em mulheres em idade reprodutiva
no Recife – 2006”**

Cadernos de Saúde Pública

Adesão ao uso do sulfato ferroso em diferentes posologias,
em mulheres em idade reprodutiva no Recife – 2006

*Adhesion to ferrous sulfate in different posologies,
in reproductive age women at Recife - 2006*

Katia Maria de Melo Machado¹

Luiz Oscar Cardoso Ferreira¹

Alcides da Silva Diniz²

José Natal Figueiroa³

¹ Departamento de Medicina Social - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade de Pernambuco (FCM/ UPE)

² Departamento de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

³ Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira - IMIP

Endereço para correspondência:

Katia Maria de Melo Machado

Av. Visconde de Jequitinhonha Nº 2544 apto 101 Ed. Itaberaba Village Boa Viagem,
Recife-PE. CEP: 51.130.021

E-mail: kmmmachado@hotmail.com

Telefones para contato: 81-33419950 / 81-34238631/ Cel: 81-99712722

*Adesão ao uso do sulfato ferroso em diferentes posologias,
em mulheres em idade reprodutiva no Recife - 2006*

Resumo

Objetivou-se conhecer a adesão, fatores associados e perfil de abandono ao uso do sulfato ferroso (SF) segundo diferentes posologias mediante ensaio populacional, duplo cego, controlado por placebo durante oito semanas em 727 mulheres (20 a 49 anos) alocadas aleatoriamente em oito grupos (SF e placebo). Mensurou-se *adesão* por tempo de permanência (semanas) no estudo. Encontrou-se *regular* adesão (74,2%) ao uso de SF. Cento e duas mulheres (15,9%) abandonaram o estudo, principalmente por efeitos colaterais e destas, 84,3% usaram SF. Não houve associações significativas entre adesão ao SF e as variáveis sociodemográficas e biológicas estudadas. O uso diário de comprimidos, comparado ao semanal, independentemente do horário, diminuiu significativamente a adesão no estudo ($p<0,001$). A presença do SF nos comprimidos reduziu significativamente a adesão quando comparado com placebo, independente da posologia ($p<0,001$). Encontrou-se menor adesão no uso diário do SF, comparado com o semanal, independentemente do horário das tomadas ($p<0,001$); contudo, tomar SF no intervalo ou durante as refeições não interferiu com a adesão ($p=0,930$). Recomenda-se o uso semanal do SF independente do horário da aplicação como a posologia de melhor adesão.

Palavras-chave: adesão; sulfato ferroso; ferro; ensaio; placebo; mulheres em idade reprodutiva.

*Abstract**Adhesion to ferrous sulfate in different posologies, in reproductive age women at Recife
- 2006*

We aimed to know adhesion, associated factors and profile of abandonment to the use of ferrous sulfate according to different posologies through a double blind, controlled by placebo population trial, during eight weeks with 727 women (20 to 49 years old) allocated randomly in em eight groups (FS and placebo). *Adhesion* was measured by weeks of permanence in the study. We found *great* adhesion (74.2%) to FS use and 102 (15.9%) women abandoned treatment mainly because of its side effects, with 84.3% of those being in the FS group. There were no significant association between FS adhesion and studied variables. Daily use of the tablets (FS or placebo), compared to weekly use, independently of the timetable, diminishes significantly the adhesion ($p<0.001$). Presence of FS in the tablets reduced significantly the adhesion when compared to placebo, independently of posology ($p<0.001$). We found less adhesion in daily use of FS, compared to weekly use, independently of the applications timetable ($p<0.001$), however taking FS between meals or during them had no interference with women's adhesion in the study ($p=0.930$). Weekly use of FS is recommended, independently of applications timetable, as the best posology adhesion in this study.

Keywords: adhesion; ferrous sulfate; iron; trial; placebo; reproductive age women.

Introdução

A anemia ferropriva é a desordem nutricional de maior prevalência em todo o mundo e ocorre em diferentes segmentos populacionais, em especial àqueles de baixa escolaridade e reduzido poder aquisitivo.¹ Diversos grupos biológicos são acometidos pela má-nutrição principalmente o materno-infantil (grávidas e crianças de 6 a 24 meses de idade), mulheres em idade reprodutiva, menores em fase de crescimento acelerado e adolescência.¹

A condição clínica de deficiência de ferro nem sempre é identificada, sendo a anemia ferropriva muitas vezes não diagnosticada, sobretudo na sua fase de instalação, onde de forma insidiosa, vai gradualmente progredindo com seus sintomas inespecíficos até interferir nos indicadores de morbimortalidade nos grupos mais vulneráveis. A anemia ferropriva pode causar desde fadiga, diminuição da produtividade no trabalho e da capacidade de aprendizado, retardo no crescimento pômbero-estatural, além de distúrbios comportamentais como irritabilidade, pouca atenção, apatia e, ainda, maior suscetibilidade às infecções.^{2,3}

A implementação de políticas e programas de saúde para minimizar a elevada prevalência da deficiência de ferro e a anemia ferropriva, há muitos anos tem sido meta entre os formuladores e gestores de saúde, dos organismos internacionais bem como objeto de interesse entre os estudiosos e pesquisadores das universidades em todo o mundo. O combate aos parasitos espoliadores de sangue, a melhoria dos padrões dietéticos, o enriquecimento de alimentos e a suplementação com sais de ferro vêm sendo utilizados desde a década de 50 do século passado como medidas de

enfrentamento da deficiência de ferro, no entanto, estas medidas não têm se mostrado eficaz para a resolução do problema. Questões relacionadas ao acesso a uma dieta rica em ferro, à biodisponibilidade do mineral, às dietas contendo substâncias que dificultam sua absorção e, principalmente a adesão aos tratamentos com os sais de ferro têm sido apontadas como fatores limitantes à eficácia desejada.⁴

É reconhecida a elevada magnitude do impacto que o problema da baixa adesão às prescrições de saúde tem tido ao nível dos sistemas de saúde.⁵ Numa tentativa de aumentar a efetividade ao uso dos sais de ferro, novas possibilidades terapêuticas têm sido investigadas através da redução da aplicação das doses, utilizando esquemas como o de administração intermitente, em uma a duas vezes por semana.^{4, 6}

Em tese, estas novas modalidades terapêuticas aumentariam a absorção do medicamento, por um mecanismo de redução do bloqueio desta absorção provocado pelas doses habituais ditas "elevadas" e por outro lado aumentaria a adesão ao tratamento ao reduzir os efeitos colaterais indesejáveis.^{4, 7, 8, 9}

Os fatores relacionados com a baixa adesão ao tratamento têm sido apontados como uma grande limitação à eficácia desejada no controle desta doença carencial, representando um grande desafio ainda a ser superado.^{4, 7, 8, 9}

Segundo a OMS (2003), a adesão aos tratamentos medicamentosos pode ser abordada mediante vários fatores: sociais e econômicos; à equipe/sistema de cuidado à saúde; às características da enfermidade; aos esquemas de tratamento da doença, aos fatores relacionados ao paciente e aos aspectos mercadológicos. Eles atuam interagindo de

forma conjunta sendo difícil a interpretação isolada de cada um desses fatores. Aspectos como os demográficos (ter companheiro, ser do sexo feminino), a presença do apoio familiar, a gravidade e o pleno conhecimento sobre a doença e as formas de tratamento, a qualidade do atendimento na saúde, como habilidade e boa comunicação dos profissionais de saúde parecem favorecer a adesão.

Os motivos associados com a baixa adesão ao tratamento podem ser por dificuldade no acesso ao medicamento (baixo poder aquisitivo), baixa escolaridade, aspectos culturais (preconceitos e tabus), aspectos psicológicos (baixa estima), bem como os associados diretamente ao tratamento, tais como efeitos colaterais indesejados e complexidade do regime terapêutico (posologia com horários inconvenientes, diversidade de medicamentos). E ainda, negação da doença, descrença no tratamento, acreditar, equivocadamente, que já tomou medicamentos o suficiente, temer dependência do medicamento, ser indiferente ao seu estado de saúde ou até mesmo por pequenos obstáculos como deglutir comprimidos ou abrir a embalagem, falhas na interpretação correta das instruções ou esquecimento.¹¹

A OMS (2003) define a adesão como “a extensão em que o comportamento de uma pessoa, em termos de tomar medicamentos, seguir dietas e executar mudanças no estilo de vida, corresponde à sua concordância com as recomendações provenientes de profissionais de saúde.”

Conhecer a adesão de um indivíduo a um determinado tratamento não é uma tarefa simples e nem universalmente aceita pelos estudiosos do comportamento humano, sendo a falta de acurácia nos métodos de mensuração o maior obstáculo encontrado.⁵

Alguns estudos valorizam a efetividade do tratamento (resultado em condições reais) e interpretam a adesão apenas em termos de fracasso ou triunfo, não importando o cumprimento da prescrição indicada, conforme preconiza a OMS.¹⁰

Outros valorizam o cumprimento da “norma” mensurando a adesão em termos da posologia e da duração do tratamento, levando em conta a quantidade, os horários das tomadas e a duração em termos de unidade de tempo. É possível avaliar ainda a adesão em termos biofarmacológicos, isto é, mensurar a presença de um componente do metabolismo de uma substância em um fluido corporal. Essas possibilidades de mensuração podem ser utilizadas de forma isolada ou associadas.¹⁰

A adesão pode ser observada de forma direta ou indireta. Os métodos diretos consistem além da supervisão direta da tomada do medicamento, a detecção de fármacos ou de seus metabólitos nos fluidos biológicos. Os métodos indiretos consistem na avaliação dos resultados do tratamento, na informação obtida por entrevistas, contagem dos comprimidos, estimativa médica, relatos em diários, monitoração eletrônica, registro na farmácia ou da frequência às consultas agendadas. Estes são mais utilizados devido ao baixo custo e ser de mais fácil execução.^{5, 12}

Conhecer a adesão, estabelecendo-se critérios para sua classificação também não tem consenso na literatura especializada.⁵ Torna-se necessário, então, estabelecer um ponto de corte necessário para a classificação da adesão, em termos de cumprimento à norma, efetividade e em níveis biofarmacológicos. Por exemplo, o cumprimento de 80,0% em termos da tomada de medicamentos para hipertensão arterial sistêmica é considerado como uma adesão satisfatória.

A utilização desses diferentes “métodos” de mensuração e classificação da adesão encontrados na literatura científica torna difícil a comparação dos resultados e fazendo com que nenhum deles apresente especificidade e sensibilidade suficientes para serem considerados como de *padrão-ouro*.¹⁰

A complexidade dos estudos de adesão leva em conta ainda às doenças estudadas, tanto do ponto de vista de duração (se crônica ou não), como dos aspectos relacionados à sua disseminação (se infecciosas, contagiosas ou não). Portanto a Aids, a tuberculose, a hipertensão e a anemia, devem ser estudadas focando suas características próprias. Importante ressaltar, além disso, que há também aqueles estudos que não envolvem doenças propriamente ditas, como é o caso de uso dos contraceptivos, por exemplo.^{5, 10}

A maioria das propostas terapêuticas envolve prescrições de medicamentos, sendo assim, é evidente que seu cumprimento constitui parcela importante e elemento determinante na expectativa de resultado favorável àquele tratamento.¹⁰ A principal consequência da não-adesão a qualquer tratamento é o agravamento do estado clínico do paciente com ausência de cura da doença ou a falta de controle ou até mesmo a cronificação da mesma, piorando a qualidade de vida do indivíduo afetado sob o aspecto clínico, econômico e profissional.¹⁰

O estudo da adesão ao complexo sulfato ferroso x anemia x deficiência de ferro representa ainda um desafio à pesquisa na área da saúde coletiva considerando a magnitude do agravo e sua extensão geográfica e biológica, suas consequências e que as possibilidades de enfrentamento, mesmo estabelecidas há quase um século, não têm

dado conta de conter/resolver o problema de forma satisfatória. E, ainda, tornam-se necessários mais estudos que tentem conhecer a adesão aos sais de ferro no combate a uma doença que cursa muitas vezes de forma assintomática ou que os sintomas são amenos e quando graves inespecíficos. Este estudo objetivou conhecer o grau de adesão e o perfil de abandono ao uso do sulfato ferroso segundo diferentes posologias e fatores associados à adesão em mulheres em idade reprodutiva.

Procedimentos metodológicos

Foi realizado um ensaio populacional randomizado, duplo cego e controlado por placebo, com duração de oito semanas entre mulheres não-grávidas residentes na Região Metropolitana do Recife (RMR), com idades entre 20 e 49 anos de um ambulatório da Universidade de Pernambuco (UPE) no período de outubro de 2005 a outubro de 2006.

Para o cálculo amostral se utilizou fórmula matemática baseada na diferença de proporção (Kirkwood, 1988), considerando-se uma adesão de 90,0% e 70,0% respectivamente para os grupos de uso semanal e diário e probabilidade de erro tipo I e Erro tipo II de 0,5 e 0,8, onde o valor encontrado para cada um dos grupos foi de 73 indivíduos. Tendo em vista as possíveis perdas, o tamanho da amostra foi elevado para 80.

As mulheres foram recrutadas de forma aleatória e sistemática para participar do estudo. Outro sorteio foi efetuado para alocar os tratamentos nos oito grupos, assim definidos: sulfato ferroso diário na refeição (C), sulfato ferroso diário no intervalo das refeições

(A), sulfato ferroso duas vezes por semana na refeição (F) e sulfato ferroso duas vezes por semana no intervalo das refeições (E). Outros quatro grupos foram formados utilizando-se o placebo no lugar do sulfato ferroso, portanto utilizaram-se dois tratamentos com o sulfato ferroso, com a mesma duração (oito semanas) e duas posologias: sete comprimidos por semana (diariamente) ou dois comprimidos por semana a cada três e quatro dias (semanal). Os comprimidos continham 300 mg de Sulfato ferroso, equivalendo a 60 mg de ferro elementar.

Um questionário (*face-to-face*) de recrutamento foi aplicado para caracterizar a população de estudo e outro (por telefone) para realizar o acompanhamento a cada semana da aplicação dos comprimidos e, ainda, uma amostra de sangue foi utilizada para determinar a concentração da hemoglobina. Acompanhado de um receituário, foi entregue, no momento do recrutamento, para cada um dos oito grupos, um frasco rotulado, de mesmas características físicas, contendo os medicamentos e os placebos suficientes para as oito semanas de duração do estudo.

Das mulheres de 20 a 49 anos que relataram não estar grávidas, que eram residentes na RMR e que dispunham de telefones para os contatos semanais, foram excluídas àquelas com relatos de história de doença do trato digestivo, as que estavam com concentração de hemoglobina maiores ou iguais a 15 mg/dL ou aquelas com concentrações iguais ou inferiores a 11 mg/dL (quando alocadas para os grupos placebos).

O critério adotado neste estudo para a mensuração da adesão foi o preconizado pela OMS (2003), que considera a adesão à norma terapêutica, sendo operacionalizado pelo tempo de permanência no estudo aferido pela quantidade de semanas em que a mulher

permaneceu na pesquisa. Neste caso a adesão foi analisada como uma variável categórica considerada como: *adesão ótima* (quando entre 80,0% a 100,0% das mulheres de um grupo completaram as oito semanas), *adesão regular* (quando entre 61,0 % a 79,0 % das mulheres de um grupo completaram as oito semanas) e *adesão baixa* (quando até pelo menos 60,0% das mulheres de um grupo completaram as oito semanas).

Avaliaram-se também o perfil do abandono caracterizado pela análise da distribuição destes abandonos entre os grupos de uso do SF, durante as oito semanas do experimento. Estudaram-se ainda possíveis fatores associados à adesão através de informações de variáveis como idade, escolaridade, se exerce atividade remunerada ou não, cor referida pela própria participante, religião, situação conjugal, tabagismo, história de uso de medicamentos e estado nutricional das mulheres.

Para o armazenamento e análise dos dados foi utilizado o programa *Epi Info versão 6.04*. Todas as mulheres foram informadas sobre os objetivos, os riscos e benefícios do estudo mediante um Termo de Consentimento, que foi lido e assinado pela participante da pesquisa. Obedeceu-se as diretrizes da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde - CNS sobre pesquisa envolvendo seres humanos (Ministério da Saúde, 1997). Este estudo foi previamente encaminhado e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco na reunião de dia 20 de novembro de 2004, com o número 086/04.

Resultados

Iniciou-se o experimento com 727 mulheres. Dessas, 86 (11,8%) saíram do estudo por perdas de seguimento. Das 641 mulheres remanescentes, 539 (84,1%) foram acompanhadas durante as oito semanas do estudo e 102 (15,9%) saíram devido, principalmente, a efeitos colaterais. Por outro lado, destas 102 participantes que abandonaram o estudo, observou-se que 84,3% (86/102) pertenciam aos grupos em que foi aplicado o sulfato ferroso (SF).

Observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa quando se comparou as perdas (86 mulheres) com os remanescentes (641 mulheres) em relação à idade e à escolaridade das participantes. Por outro lado, 62,8% (54/86) das perdas pertenciam aos grupos do placebo ($p=0,014$).

1. Caracterização dos grupos de tratamento e da amostra

As 727 mulheres foram distribuídas, por sorteio, entre os seguintes grupos de tratamento: **A** (SF diário e no intervalo das refeições; $n=89$; 12,2% da amostra), **C** (SF diário e na refeição; $n=88$; 12,1%), **E** (SF duas vezes por semana e no intervalo das refeições; $n=94$; 12,9%), **F** (SF duas vezes por semana e na refeição; $n=90$; 12,4%), **B** (placebo no intervalo diário; $n=84$; 11,6%), **D** (placebo diário e na refeição; $n=90$; 12,4%), **G** (placebo duas vezes por semana na refeição; $n=97$; 13,3%) e **H** (placebo, duas vezes por semana no intervalo das refeições; $n=95$; 13,1%).

A média de idade encontrada foi de 34,3 anos ($DP=7,9$). Cerca de 30,0% das mulheres estavam na faixa etária de 20 a 29 anos, 38,4% entre 30 a 39 anos e na faixa de 40-49 anos, 29,7%. Quanto à escolaridade, 10,0% delas não sabiam ler nem escrever, 46,3%

tinham o ensino fundamental incompleto, cerca de 30,0% haviam concluído o ensino médio e apenas 5,1% concluíram ou estavam frequentando curso universitário. Mais da metade das mulheres referiu não exercer atividade remunerada. A cor branca foi referida apenas por 6,1% das mulheres e quase a metade das mulheres tinha o catolicismo como religião, seguido pela evangélica (30,8%).

Mais da metade das mulheres (69,2%) tinha companheiro conjugal morando com elas. Um pouco mais de 15,0% afirmaram ser fumantes e em torno de 1/3 da amostra fazia uso de alguma medicação nos últimos sete dias da entrevista. Cerca de 40,0% das mulheres eram eutróficas, 2,6% estavam com IMC menor que 18,5 kg/m² e 57,3% tinham sobrepeso (39,1%) ou obesidade (18,2%). A variável relacionada à escolaridade apresentou distribuição não homogênea entre os grupos de tratamento ($p < 0,005$).

2. Tempo de duração no estudo em semanas

Em média as 641 mulheres permaneceram no estudo 7,3 semanas (DP=1,8). A média de permanência das 329 mulheres dos quatro grupos do sulfato ferroso (A; C; E; F) foi de 6,8 semanas (DP 2,3) e de 7,8 semanas (DP 0,7) para as 312 mulheres dos grupos que usaram o placebo, sendo esta diferença estatisticamente significativa, $p < 0,001$. O tempo de permanência no estudo, portanto, foi de uma forma geral negativamente influenciada pela presença do princípio ativo contido nos comprimidos.

Dentre as 312 mulheres dos quatro grupos de uso diário (A; B; C; D) quando comparado às 329 mulheres do uso semanal (E; F; G; H) observou-se médias de permanência de 6,9 semanas (DP=2,3) e 7,7 semanas (DP=1,2) respectivamente, sendo

essa diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$). Tomar comprimidos diariamente interferiu negativamente na permanência da mulher no experimento.

Observando-se os quatro grupos da aplicação dos comprimidos durante as refeições (C; F; D; G) com os quatro grupos de aplicação no intervalo das refeições (A; B; E; H) encontrou-se média de 7,3 semanas (DP=1,8) e 7,3 semanas (DP=1,9) respectivamente. As diferenças entre essas médias não foram estatisticamente significantes ($p=0,618$). O ato de ingerir comprimidos relacionando com o horário da tomada não apresentou influência na adesão neste estudo, de forma que de um modo geral, tanto faz tomar comprimido antes ou durante a refeição em relação à adesão da mulher na pesquisa.

Comparando-se o grupo de sulfato ferroso (A e C com média de duração de 6,0 semanas e DP=2,8) com os de placebo (B e D com média de 7,9 semanas DP=0,7), também ambos com administração diária e independentes do horário em relação às refeições, encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$) entre eles quanto ao tempo de permanência no estudo.

Análises semelhantes foram feitas ainda entre sulfato ferroso e placebo, agora entre os grupos de administração semanal (E e F versus G e H), também independentemente do horário das tomadas, observou-se igualmente diferença estatisticamente entre eles quanto à permanência na pesquisa ($p=0,019$). Para o grupo placebo (G e H) a média de duração encontrada foi de 7,8 (DP=0,8) e para o sulfato ferroso (E e F) de 7,5 (DP=1,5). Portanto tomar sulfato ferroso reduziu o tempo de permanência no estudo, independente de ser diário ou semanal e do horário das tomadas.

Confrontando-se ainda placebo e sulfato ferroso, estudou-se a possibilidade dos horários das tomadas em relação às refeições interferirem na duração da permanência no estudo. Observou-se, inicialmente, diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$) quando se comparou os esquemas de sulfato ferroso (C e F) com placebo (D e G), ambos durante a refeição, independentemente da frequência de aplicação, ou seja, tomar sulfato ferroso na refeição interferiu negativamente com a permanência da mulher no estudo (médias e desvios-padrão de respectivamente: 6,0 e 2,8; 7,9 e 0,8).

Em seguida também se observou que houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,01$) entre sulfato ferroso e placebo, quando se comparou a aplicação no intervalo das refeições (A e E versus B e H), independentemente da frequência das tomadas (médias e desvios-padrão de respectivamente: 7,5 e 1,5; 7,8 e 0,8). Portanto tomar sulfato ferroso no intervalo ou durante a refeição, independentemente da frequência de aplicação, interferiu diminuindo a duração da permanência das mulheres no estudo.

Ao se estudar apenas os quatro grupos em que se aplicou o sulfato ferroso, percebeu-se que a diferença entre a média de permanência dos grupos de uso diário, independentemente do horário da tomada (A e C com média de 6,0 e DP=2,8) apresentou diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$) quando se comparou com a média de uso semanal (E e F com média de 7,5 e DP=1,5), conforme mostrado na tabela 1. Portanto, não comparando com placebo, a permanência no estudo foi significativamente maior nos grupos que utilizaram o esquema do sulfato ferroso apenas duas vezes por semana quando comparado com os grupos de aplicação diária, sem levar em conta o horário das tomadas.

Por outro lado quando se comparou focando-se o horário da aplicação (durante e no intervalo das refeições), independente de ser diário ou semanal, não se constatou diferenças estatisticamente significantes entre as médias de permanência, conforme está descrito na tabela 1. Portanto, tomar sulfato ferroso no intervalo ou durante a refeição não interferiu com o tempo de permanência da mulher no estudo.

Estas mesmas comparações foram efetuadas para os grupos que tomaram apenas placebo e não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre as posologias de uso diário e semanal (B e H versus D e G) e/ou durante ou no intervalo das refeições (D e G versus B e H) em relação ao tempo de permanência no estudo neste grupo. Então para quem tomou placebo, não importou as diferentes posologias testadas (diariamente versus 2 vezes por semana e durante versus no intervalo das refeições).

A tabela 2 revela que houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de permanência no estudo quando se comparou a aplicação diária com a semanal, ambas durante e no intervalo das refeições, independentemente da presença do princípio ativo. Tomar comprimidos diariamente (independente de ser sulfato ferroso ou placebo) na refeição ou nos intervalos desta diminui significativamente o tempo de permanência no estudo quando comparado a apenas tomá-los duas vezes por semana.

Confrontando-se as médias de permanência no estudo entre os oito grupos, conforme tabela 3, observou-se que as menores médias de permanência no estudo foram para os grupos da aplicação diária do sulfato ferroso (Grupos A; C). Encontraram-se diferenças estatisticamente significantes quando se comparou o uso do sulfato ferroso diariamente (A) com o uso semanal (E) ambos no intervalo das refeições. Também se observaram

diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de sulfato ferroso diário durante a refeição (C) com o esquema semanal (F), ambos durante a refeição.

3. Classificação do grau de adesão aos esquemas de tratamento

A classificação do grau de adesão foi feita tomando-se como referência a permanência no estudo por oito semanas. Foi considerado como *adesão ótima* o grupo que atingiu um percentual de permanência de oito semanas de 80,0% a 100,0%. *Adesão regular*, o percentual de 60,0% a 79,0%. E, *baixa adesão*, o grupo que menos de 60,0% das mulheres chegaram às oito semanas de tratamento. Tabela 4.

O experimento como um todo apresentou uma adesão classificada como *ótima* ao uso do sulfato ferroso uma vez que 84,1% das mulheres completaram as oito semanas. Considerando-se apenas os grupos do sulfato ferroso observou-se uma *adesão regular* com um percentual de permanência de 74,2%, em contraste com o grupo placebo que alcançou 94,6%.

4. Perfil do abandono em semanas

Nesta secção estudam-se as 102 mulheres que não completaram as oito semanas de estudo e que saíram, principalmente, por efeitos colaterais.

Entre elas 83,3% (85/102) pertenciam aos grupos de sulfato ferroso (A; C; E; F).

Percebeu-se que mais da metade das mulheres que abandonaram o experimento (51,7%), o fizeram nas duas primeiras semanas do estudo. Estas pertenciam

majoritariamente aos grupos de uso diário do sulfato ferroso, grupos A e C, no intervalo e durante a refeição, respectivamente. Tabela 5.

5. Fatores associados à adesão

A escolaridade foi analisada mediante duas possibilidades: saber ou não saber ler e ter concluído etapas de escolaridade. Não se observaram diferenças estatisticamente significante ao nível de 5% nas médias de duração de permanência no estudo em semanas com nenhuma das formas de análises das 641 mulheres como um todo nem isoladamente em cada um dos grupos de experimentação (sulfato ferroso e placebo), nem quando analisado separadamente por frequência de administração semanal e em relação ao horário das tomadas.

Esse fenômeno também foi observado com a variável idade, mensurada em anos completos. O fato de estar ou não exercendo uma atividade remunerada e referir ter ou não companheiro conjugal não interferiu no tempo médio de permanência no estudo, analisando mediante testes de diferença de médias ao nível de significância estatística de 0,05.

Quanto à variável cor, a exemplo das anteriores, não se observou diferença estatisticamente significante nas médias de permanência nos diferentes tratamentos. Estar usando algum medicamento na última semana e ter hábito de fumar também não interferiram no tempo de permanência no estudo nem o fato de pertencer a diferentes níveis de índices de massa corporal.

Discussão

A elevada adesão ao uso dos comprimidos (sulfato ferroso e placebo) neste experimento (84,1%) deve ser considerada levando-se em conta que se tratou de um grupo de mulheres a princípio sadias, não havendo a participação do fator doença incentivando-as ao uso da medicação. Observe-se que quando se foca apenas nos grupos do sulfato ferroso essa adesão reduz-se para 74,2%, em contraste com o grupo placebo que alcançou 94,6%.

Muitas vezes por não se sentir doente, uma pessoa anêmica não tem motivação para tomar o sulfato ferroso. Esta característica diferencia o tratamento da anemia de outras doenças onde a sintomatologia é rica e o prognóstico em termos de qualidade de vida não é bom, como por exemplo, a tuberculose e a Aids. A hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus que mesmo silenciosos em suas fases iniciais, apresentam um prognóstico mais sombrio que os da anemia.

A posologia prescrita muitas vezes é absorvida por influências de pessoas da própria comunidade, que compartilham as mesmas crenças e costumes relativos à saúde, conseguindo através de mitos e paradigmas, interferir na adesão ao uso deste medicamento fazendo com que as recomendações e receitas de vizinhos e parentes sejam mais facilmente atendidas.¹¹

A eficácia da suplementação de ferro na prevenção e no tratamento da deficiência deste mineral no organismo seria, por definição, ótima. No entanto a efetividade em larga escala torna-se limitada por diversos fatores sendo o mais importante deles a baixa

adesão principalmente devido aos efeitos colaterais do ferro com doses diárias administradas por um período relativamente longo mesmo quando fornecido, o que faz os efeitos colaterais surgirem como um fator extremamente relevante.¹¹

Alta adesão também foi encontrada por Knudsen e colaboradores (2007) em estudo de coorte realizado em gestantes na Dinamarca (DNBC - Danish National Birth Cohort). Setenta e sete por cento das gestantes entrevistadas utilizaram o suplemento de ferro adequadamente na gravidez conforme prescrição. Foi encontrada associação positiva entre adesão e idade acima de 20 anos, primiparidade, IMC (índice de massa corpórea) <30 Kg/m², não ser fumante e ter maior escolaridade.

Em contrapartida, Dairo & Lawoyin (2006) através de um estudo de caso controle encontraram uma taxa de adesão de apenas 37,5% ao uso deste mineral em 597 gestantes estudadas. Estes autores defendem a idéia de que apesar do conhecimento de que a suplementação com sais de ferro na gestação seja fundamental para elevar a concentração de hemoglobina, outros fatores interferem fortemente com a adesão ao uso deste medicamento, principalmente em nível de atenção primária na saúde.

No presente experimento o fato de ingerir comprimidos com uma frequência diária diminuiu a adesão das mulheres ao estudo. As menores médias de permanência em semanas foram para os grupos de aplicação diária do sulfato ferroso, fenômeno semelhante foi visto quando se testou o placebo. Desta forma a adesão ficou maior quando o esquema terapêutico envolveu um menor número de tomadas semanais. Estes achados estão em consonância com a literatura médica.^{6, 7, 15}

Em estudo com gestantes anêmicas na Malásia, Young e colaboradores (2000) utilizando 60 mg de ferro elementar diariamente comparado com o uso semanal de 120 mg, encontraram diferenças estatisticamente significante em relação aos efeitos colaterais. Estes foram mais presentes no grupo de uso diário quando comparado com o uso semanal (17,0% e 6,0% respectivamente; $p<0,005$). Estes resultados interferiram na adesão ao tratamento proposto onde o grupo de aplicação apenas semanal apresentou taxa de adesão significativamente mais elevada comparada com o uso diário (76,0% e 60,0% respectivamente; $p<0,005$). Este estudo utilizou como método de mensuração da adesão ao tratamento proposto à entrevista e a contagem dos comprimidos não tomados pelas participantes ao final de oito semanas.

Hyder e colaboradores (2002) estudando 86 gestantes em cada uma das 50 clínicas de pré-natal da região rural de Bangladesh, também encontraram uma maior adesão no grupo que usou o sulfato ferroso em doses semanais quando comparado com o grupo que usou doses diárias desta droga (93,0% e 61,0%, respectivamente; $p<0,001$), durante um período de 14 semanas.

Mediante um ensaio clínico, randomizado, cego do ponto de vista laboratorial, onde foram utilizados três esquemas terapêuticos com sulfato ferroso (60mg) em um total de 150 gestantes atendidas na clínica de pré-natal do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP) em 2000 e 20001, encontrou-se que a adesão diminuiu na medida em que aumentou a frequência das doses prescritas com uma diferença estatisticamente significante. Para as mulheres que utilizaram o sulfato ferroso uma vez por semana a adesão foi de 91,6%. No grupo que utilizou duas vezes por semana, 83,0% e para quem tomou diariamente a adesão foi de 71,4% ($p=0,010$).¹⁷

Em estudo realizado no Senegal na África, Aguayo e colaboradores (2005), investigaram a adesão entre as mulheres grávidas quanto ao uso do sulfato ferroso associado ao ácido fólico comparando com esquemas contendo apenas micronutrientes sem a adição de ferro ou do ácido fólico, ambos com posologia diária. Os autores concluíram que a adesão de um modo geral aos dois esquemas foi considerada alta. Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos onde a presença do sulfato ferroso interferiu negativamente na adesão das mulheres mensurada de acordo com ao registro do número de comprimidos obtidos na dispensação na farmácia comunitária (suplementação com micronutrientes adesão de 95,4 % e esquema com ferro e ácido fólico, adesão de 92,2% ; $p= 0,008$).

Olsen e colaboradores (2006) também encontraram boa adesão em seu estudo duplo cego controlado por placebo, realizado na Dinamarca, sobre efetividade com o uso de sais de ferro no enfrentamento da anemia ferropriva. Após um ano de investigação atribuíram a não-resposta em termos de elevação da concentração de hemoglobina a outros fatores não relacionados à adesão, tais como dose inadequada ou a deficiências do próprio organismo de outros micronutrientes.

Nos estudos sobre adesão, à semelhança do universo das doenças crônicas, os efeitos colaterais são um dos principais fatores associados com a baixa adesão medicamentosa no tratamento das anemias. Em geral, os programas de prevenção e tratamento da anemia apresentam baixa adesão devida entre outros fatores aos efeitos colaterais relacionados ao aparelho gastrointestinal, resultantes da administração oral de compostos contendo ferro.^{7, 18}

O acesso aos medicamentos é outro aspecto relacionado à adesão que tem uma posição de destaque principalmente no nosso meio e deve ser um dos primeiros fatores analisados nestes estudos. Se o paciente não dispõe de recursos ou não tem acesso ao medicamento, então ele provavelmente não irá aderir ao tratamento.¹¹

No caso específico do desenho deste estudo, a adesão de 74,2% das mulheres ao uso do sulfato ferroso poderia estar mais relacionada com os efeitos colaterais ou outros fatores descritos na literatura do que questões econômicas uma vez que o medicamento foi entregue gratuitamente para as mulheres.

A falta de acesso à aquisição do medicamento é ponto de grande importância na adesão ao tratamento, sendo a não adesão, de uma forma geral, mais freqüente em países em desenvolvimento e em comunidades pobres.^{8, 10, 11, 18, 20, 21} O êxito do Programa de luta contra a Aids no Brasil é, devido, entre outros fatores, ao fato do tratamento ser oferecido gratuitamente. Considere-se nesse exemplo que a terapia antiretroviral é de elevado custo e o tratamento é longo.

Alguns estudos na literatura sugerem que os aspectos demográficos e socioeconômicos, caso analisados isoladamente, não são geralmente fatores preditivos da adesão. Relatam que os altos índices de não-adesão não referenciam a questão da disponibilização dos medicamentos como principal agente interferindo com a adesão, demonstrando que, para esses autores, o acesso ao medicamento não é um entrave importante.¹⁵

A complexidade da associação dos fatores relacionados com a adesão se traduz muitas vezes com a interferência de outros aspectos neste fenômeno, fato demonstrado no

estudo de Crape e colaboradores (2005). Estes autores trabalharam com mulheres em idade reprodutiva na Cambódia mediante estudo populacional com fornecimento gratuito de suplemento contendo sais de ferro para populações tanto de alta como de baixa renda. Os resultados revelaram que entre as mulheres de mais alta renda, 58,0% delas apanharam o medicamento e as de mais baixa renda, 49,0%, obtiveram este suplemento, com uma diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$) sugerindo que as mulheres deste grupo biológico com nível socioeconômico mais baixo necessitam ser mais motivadas ao uso dos suplementos de ferro.

Em contrapartida, Hyder e pesquisadores 2002, trabalhando com suplementação de sulfato ferroso nas gestantes em Bangladesh não encontraram associação estatisticamente significativa ($p=0,734$) entre a adesão e fatores socioeconômicos (76,0% de adesão para o grupo socioeconômico mais baixo e 79,0% para os estratos econômicos mais elevados).

Resultados semelhantes foram encontrados no presente estudo, não se evidenciando diferenças nos indicadores de adesão e a situação educacional. Esses resultados podem ter sido influenciados pelo fato de ser uma população de baixo nível socioeconômico. Por outro lado vários autores sugerem que os aspectos educacionais interferem na adesão, isto é, quanto mais elevada à escolaridade, maior a adesão.^{13, 20}

Os resultados apresentados neste estudo não consideram a idade como fator associado à adesão, no entanto, talvez seja devido ao fato de estarmos trabalhando dentro de um mesmo grupo biológico de mulheres em idade reprodutiva. Nesta linha de pensamento observa alguns autores que o fator idade parece ser importante no seguimento das

prescrições, parecendo que a não-adesão pode ser maior em faixas etárias extremas, como as crianças, os adolescentes e em determinados grupos biológicos como os idosos.^{20, 23}

No estudo de Dairo & Lawoyin (2006) as mulheres com idades acima de 35 anos e as adolescentes obtiveram menor adesão ao uso sulfato ferroso com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Diferente de Hyder e colaboradores (2002), que não encontrou a idade como fator importante na adesão ao uso deste sal mineral entre gestantes em seu estudo.

De acordo com Pires e colaboradores (2006) parece haver na literatura uma maior frequência do gênero feminino na procura aos serviços de saúde assim como maior disponibilidade das mesmas em participar de atividades ligadas às unidades de atenção à saúde. Esta reflexão sobre o fato das mulheres possivelmente apresentarem maior participação em pesquisas e experimentos parece também ser observado no presente estudo onde não foi encontrado recusa quando convidadas a participar do mesmo no momento do recrutamento.

Há autores que consideram o gênero como um fator importante, atribuindo ao sexo masculino as maiores prevalências de não-adesão,^{20, 23} enquanto outros não acreditam na influência desta característica.²⁵

Não foi encontrada associação no presente estudo entre adesão e situação conjugal. No entanto segundo alguns autores, os aspectos relacionados com o estado civil e apoio familiar parecem interferir em alguns estudos com a adesão aos medicamentos.^{14, 20} As

mulheres solteiras no estudo de Dairo & Lawoyin (2006) aderiram menos ao uso sulfato ferroso do que as que eram casadas, ($p < 0,001$).

Apenas no grupo que usou placebo neste experimento as mulheres não-fumantes obtiveram maior adesão do que as fumantes. Knudsen e colaboradores (2007) em estudo utilizando sulfato ferroso em gestantes na Dinamarca encontraram maior adesão entre as não-fumantes.

Na presente casuística, não foi encontrada associação estatisticamente significante entre a adesão ao uso do sulfato ferroso e aspectos com a cor, religião, o fato de exercer atividade remunerada, história de uso de medicamentos e o estado nutricional.

Alguns aspectos biológicos e a possível correlação deles com a adesão medicamentosa foram estudados por Hyder e colaboradores (2002). Não foi evidenciado em seu estudo associação estatisticamente significativa entre as variações do IMC com maior ou menor adesão ao uso de suplementação com sulfato ferroso em doses diárias entre gestantes em Bangladesh. No entanto Knudsen e colaboradores (2007) em estudo de coorte realizado Dinamarca encontraram maior adesão em gestantes com baixo índice de massa corpórea ($< 30 \text{ Kg/m}^2$).

Neste estudo utilizou-se apenas a entrevista como avaliação da adesão baseado na literatura, em que questionários padronizados ou conversas informais são muitas vezes isoladamente os únicos instrumentos utilizados como método de avaliação da adesão do paciente ao uso de determinado tratamento medicamentoso.²⁶

O método de entrevista informal utilizado neste estudo com questionários semi-estruturados aplicados para mensurar indiretamente a adesão ao tratamento vem sendo muito utilizado em pesquisas, devido a sua simplicidade e menor custo.⁷ A maior desvantagem deste método parece ser a superestimação do número de pacientes considerados aderentes.^{10, 23} As medidas de mensuração da adesão que priorizam a subjetividade de uma forma geral, como a utilização de questionários abertos, tendem ser menos efetivas do que as medidas mais diretas, de maneira que o relato pessoal tende a ser pouco real e superestimado.²⁶

Uma relevante vantagem deste método é que ele possibilita se trabalhar com os motivos associados à adesão ao medicamento.^{7, 10, 23} Além de que o auto-relato de um paciente não aderente às prescrições médicas tem mais fidedignidade do que a informação de adesão facilitando neste caso ações estratégicas mais eficazes para aumentar a adesão a determinado tratamento.¹⁰

Haynes e colaboradores (2002) admitem uma sensibilidade apenas de 50,0% e uma especificidade de 87,0% em seu artigo de revisão com este tipo de entrevista sobre a adesão e atribui estas limitações a fatores relacionados ao paciente e ao profissional envolvido com a entrevista. O paciente ao omitir as não-tomadas pode ser atribuído à falhas de memória e/ou tentativas de agradar ao médico, no entanto quando ele admite que deixou de tomar uma única dose que seja, já se pode pensar em problemas de adesão. A eficácia deste método também depende do treinamento do profissional que realiza as entrevistas para que as perguntas não sejam indutoras das respostas ou tragam algum constrangimento ao entrevistado mesmo que de forma não intencional.

As perdas de seguimento por falta de contato telefônico somadas às saídas por efeitos colaterais (25,8%) estão de acordo com a literatura em estudos sobre adesão ao uso de sulfato ferroso com várias modalidades terapêuticas.¹⁷

Conclusões e recomendações

Conclui-se que a adesão foi de uma forma geral negativamente influenciada pela presença do princípio ativo do sulfato ferroso contido nos comprimidos principalmente na posologia diária do mesmo. Quanto maior a frequência das tomadas de comprimidos menor a adesão ao tratamento independentemente do horário das aplicações em relação às refeições. Este fenômeno fica mais evidente quando se aplica apenas o sulfato ferroso sem o placebo. A melhor posologia para efeitos de adesão ao uso do sulfato ferroso é a que recomenda o uso duas vezes por semana, independentemente do horário da aplicação.

Katia Maria de Melo Machado: Participou de todas as fases do estudo, da concepção teórica a operacionalização do estudo, incluindo definição do desenho e do marco amostral, coleta de dados, análise e interpretação dos resultados e redação do manuscrito.

Luiz Oscar Cardoso Ferreira: Foi responsável pela definição do desenho do estudo, do marco amostral, da análise estatística, interpretação dos resultados e da redação do manuscrito.

Alcides da silva Diniz: Participou com a análise dos resultados e a da elaboração do manuscrito.

José Natal Figueiroa: Participou da descrição e análise dos resultados e da modelagem estatística.

Referências

- 1 - Carvalho MC, Baracat ECE, Sgarbieri VC, 2006. Anemia Ferropriva e Anemia de Doença Crônica: Distúrbios do Metabolismo de Ferro. *Segurança Alimentar e Nutricional*. Campinas, 13(2):54-63.
- 2 - WHO (World Health Organization). *Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers*. Geneva: WHO, 2001.
- 3 - Paiva AA, Rondo PHC, Pagliusi RA, 2007. Relação entre o estado nutricional de ferro de parturientes e seus recém-nascidos. *Rev. Saúde Públ.* 41(3):321-327.
- 4 - Souza AI, Batista Filho M, Ferreira LOC, Figuerôa JN, 2004. Efetividade de três esquemas com sulfato ferroso para tratamento de anemia em gestantes. *Rev Panam Salud Publica*, 15(5):313-319.
- 5 - Haynes RB, 2004. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2.
- 6 - Lopes MCS, Ferreira LOC, Batista Filho, M, 1999. Uso diário e semanal de sulfato ferroso no tratamento de anemia em mulheres no período reprodutivo. *Cad. Saúde Pública*, 15(4):799-808.
- 7 - Young MW, Lupafya E, Kapenda E, Bobrow EA, 2000. The effectiveness of weekly iron supplementation in pregnant women of rural northern Malawi. *Trop Doct*, 30(2):84-88.
- 8 - Olivares GM, 2004. Iron Supplementation. *Rev. chil. nutr.*, 31(3): 272-275.
- 9 - Vitolo MR, Boscaini C, Bortolini GA, 2006. Baixa escolaridade como fator limitante para o combate à anemia entre gestantes. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 28 (6):331-339.
- 10 - WHO (World Health Organization). *Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action*. Geneva: WHO, 2003. 198 p.
- 11 - Leite SN, Vasconcelos MPC, 2003. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciênc. saúde coletiva*, 8(3).

- 12 - Jiménez EG, 2003. *Incumplimiento como causa de problema relacionado com medicamentos en el seguimiento farmacoterapéutico*. Tese (Doutorado em Farmácia) - Universidade de Granada, Granada.
- 13 - Knudsen VK, Hansen HS, Ovsen L, Mikkelsen TB, Olsen SF, 2007. Iron supplement use among Danish pregnant women. *PublicHealth Nutr*, 10 (10): 1104-10.
- 14 - Dairo MD, Lawoyin TO, 2006. Demographic factors determining compliance to iron supplementation in pregnancy in Oyo State, Nigeria. *Niger J Med*, 15(3):241-4.
- 15 - Morasso M del C, Molero J, Vinocur P, Acosta L, Paccussi N, Raselli S, Falivene G, Viteri FE, 2002. Iron deficiency and anemia in pregnant women from Chaco, Argentina. *Arch Latinoam Nutr*, 52(4): 336-343.
- 16 - Hyder SMZ, Persson LA, Ekström EC, 2002. Do side - effects reduce compliance to iron supplementation? A study of daily-and weekly-dose regimens in pregnancy. *J Health Popul Nutr*, 20(2): 175-179.
- 17 - Souza AI, Batista Filho M, Ferreira LOC, Figuerôa JN, 2004. Efetividade de três esquemas com sulfato ferroso para tratamento de anemia em gestantes. *Rev Panam Salud Publica*, 15(5):313-319.
- 18 - Aguayo VM, Koné D, Bamba SI, Diallo B, Sidibé Y, Traoré D, Signé P, Baker SK, 2005. Acceptability of multiple micronutrient supplements by pregnant and lactating women in Mali. *Public Health Nutr*, 8 (1):33-37.
- 19 - Olsen A, Nawiri J, Magnussen P, Krarup H, Friis H, 2006. Failure of twice-weekly iron supplementation to increase blood haemoglobin and serum ferritin concentrations: results of a randomized controlled trial. *Ann Trop Med Parasitol*, 100 (3):251-263.
- 20 - Téllez A, 2004. Prevención y adherencia: dos claves para el enfrentamiento de las enfermedades crónicas. *Rev. Méd. Chile*, 132:1453-1455.
- 21 - Aikawa R, Jimba M, Noguen KC, Zhao Y, Binns CW, Lee MK, 2006. Why do adult women in Vietnam take iron tablets? *BMC Public Health*, 6:144.
- 25 - Crape BL, Kenefick E, Cavalli-Sforza T, Busch-Hallen J, Milani S, Kanak K, 2005. Positive impact of a weekly iron-folic acid supplement delivered with social marketing to Cambodian women: compliance, participation, and hemoglobin levels increase with higher socioeconomic status. *Nutr Rev*, 63(12) 134-138.
- 23 - Alfonso LM, Agramonte, MS, Vea H D B, 2003. Frecuencia de cumplimiento del tratamiento médico en pacientes hipertensos. *Rev. Cuba. Med. Gen. Integr*, 2(19).
- 24 - Pires CF et al, 2006. Demanda del servicio de atención farmacéutica en una farmacia comunitaria privada. *Pharmacy Practice* (Granada), 4(1).
- 25 - Cramer JA, 2002. Effect of partial compliance on cardiovascular medication effectiveness. *Heart*, 88: 203-206.

26 - Alfonso LM, 2004. Acerca del concepto de adherencia terapéutica. *Rev. Cubana Salud Pública*, 30(4).

27- Haynes RB, Mcdonald HP, Garg AX, 2002. Helping patients to follow prescribed treatment. *JAMA*, 288(22):2880-2883.

Tabela 1 Comparação entre os grupos de suplementação com sulfato ferroso (SF) quanto à frequência e o horário das tomadas, por tempo médio de permanência em semanas das mulheres no estudo. Recife, 2006.

SF	n	%	Média de semanas	DP	<i>p</i>
<i>Frequência</i>					
diário (A e C)	166	49,1	6,0	2,8	< 0,001
2x semana (E e F)	163	50,9	7,5	1,5	
<i>Horário</i>					
durante (C e F)	166	49,3	6,8	2,3	0,930
intervalo (A e E)	163	50,7	6,8	2,4	

DP=desvio padrão

p = resultado da probabilidade do teste estatístico *t* de *student* para dados não-pareados

Grupos de suplementação com SF: A (sulfato ferroso diário e no intervalo das refeições), C (sulfato ferroso diário e na refeição), E (sulfato ferroso duas vezes por semana e no intervalo das refeições), F (sulfato ferroso duas vezes por semana e na refeição).

Tabela 2 Comparação entre o uso diário e semanal, segundo horário de tomada dos comprimidos, independentemente da presença do princípio ativo, por tempo médio de permanência das mulheres no estudo em semanas. Recife, 2006.

Posologia	n	%	Média / semanas	DP	<i>p</i>	<i>t</i>
<i>Durante</i>						
diário (C e D)	158	48,7	7,0	2,2	<0,001	3,487
semanal (F e G)	162	51,3	7,7	1,2		
<i>Intervalo</i>						
diário (A e B)	154	47,8	6,8	2,4	<0,001	4,304
semanal (E e H)	167	52,2	7,7	1,2		

DP=desvio padrão

p = resultado da probabilidade do teste estatístico *t* de *student* para dados não-pareados

Grupos: **A** (sulfato ferroso diário e no intervalo das refeições), **C** (sulfato ferroso diário e na refeição), **E** (sulfato ferroso duas vezes por semana e no intervalo das refeições), **F** (sulfato ferroso duas vezes por semana e na refeição), **B** (placebo no intervalo diário), **D** (placebo diário e na refeição), **G** (placebo duas vezes por semana na refeição) e **H** (placebo , duas vezes por semana no intervalo das refeições).

Tabela 3 Comparação entre os grupos de experimentos quanto à frequência e o horário das tomadas em relação à refeição e suas médias de permanência no estudo em semanas. Recife, 2006.

Grupos	n	Média	DP	<i>p</i>	<i>t</i>
A	84	6,0	2,8	<0,001	4,464
E	79	7,6	1,4		
C	82	6,1	2,7	<0,001	4,123
F	84	7,5	1,5		
B	70	7,8	1,1	0,873	0,171
H	88	7,8	0,9		
D	76	7,9	0,2	0,168	1,407
G	78	7,9	0,6		
Total	641	7,3	1,8		

DP=desvio padrão

p = resultado da probabilidade do teste estatístico *t* de *student* para dados não-pareados

Grupos: **A** (sulfato ferroso diário e no intervalo das refeições), **C** (sulfato ferroso diário e na refeição), **E** (sulfato ferroso duas vezes por semana e no intervalo das refeições), **F** (sulfato ferroso duas vezes por semana e na refeição), **B** (placebo no intervalo diário), **D** (placebo diário e na refeição), **G** (placebo duas vezes por semana na refeição) e **H** (placebo , duas vezes por semana no intervalo das refeições).

Tabela 4 Número de participantes no início (n_i) e no final (n_f) do experimento, percentual e classificação do grau de adesão por grupo de estudo. Recife, 2006.

Grupos	n_i	n_f	%	Adesão
A	84	50	59,5	Baixa
C	82	53	64,6	Regular
E	79	70	88,6	Ótima
F	84	71	84,5	Ótima
B	70	66	94,3	Ótima
D	76	75	98,7	Ótima
G	78	73	93,6	Ótima
H	88	81	92,0	Ótima
Total	641	539	84,1	Ótima

Grupos: **A** (sulfato ferroso diário e no intervalo das refeições), **C** (sulfato ferroso diário e na refeição), **E** (sulfato ferroso duas vezes por semana e no intervalo das refeições), **F** (sulfato ferroso duas vezes por semana e na refeição), **B** (placebo no intervalo diário), **D** (placebo diário e na refeição), **G** (placebo duas vezes por semana na refeição) e **H** (placebo , duas vezes por semana no intervalo das refeições).

Tabela 5 Número de mulheres que não completaram as oito semanas do estudo, de acordo com a semana de abandono, por grupos de aplicação do sulfato ferroso. Recife, 2006.

Semana	1		2		3		4		5		6		7		Total	
Grupo	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A	10	29,4	12	35,3	1	2,9	1	2,9	1	2,9	6	17,6	3	8,8	34	40,0
C	7	24,1	9	31,0	7	24,1	4	13,8	1	3,4	1	3,4	-	-	29	34,1
E	1	11,1	2	22,2	2	22,2	-	-	-	-	1	11,0	3	33,3	9	10,6
F	2	15,4	1	7,7	1	7,7	2	15,4	2	15,4	-	-	5	38,5	13	15,3
Total	20	23,5	24	28,2	11	12,9	7	8,2	4	4,7	8	9,4	11	12,9	85	100,0

A (sulfato ferroso diário e no intervalo das refeições), C (sulfato ferroso diário e na refeição), E (sulfato ferroso duas vezes por semana e no intervalo das refeições), F (sulfato ferroso duas vezes por semana e na refeição).

➤ **ARTIGO 2**

**“Efeitos colaterais do sulfato ferroso,
administrado em diferentes
posologias, em mulheres em idade
reprodutiva – 2006”**

Revista de Saúde Pública

Efeitos colaterais do sulfato ferroso, administrado em diferentes posologias, em mulheres em idade reprodutiva - 2006

Side effects of ferrous sulfate, administered in different posologies, in reproductive age women - 2006

Katia Maria de Melo Machado¹; Luiz Oscar Cardoso Ferreira¹; Alcides da Silva Diniz²; José Natal Figueiroa³.

¹ Departamento de Medicina Social - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade de Pernambuco (FCM/ UPE).

² Departamento de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

³ Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira.

Endereço para correspondência:

Katia Maria de Melo Machado

Av. Visconde de Jequitinhonha Nº 2544 apto 101 Ed. Itaberaba Village Boa Viagem, Recife-PE. CEP: 51.130.021

E-mail: kmmmachado@hotmail.com

Telefones para contato: 81-33419950 / 81-34238631/ Cel: 81-99712722

Efeitos colaterais do sulfato ferroso, administrado em diferentes posologias, em mulheres em idade reprodutiva – 2006

Resumo

Objetivo: Conhecer os efeitos colaterais e os motivos do abandono ao uso do sulfato ferroso (SF) aplicado em diferentes posologias.

Métodos: Realizou-se ensaio populacional, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, com duração de oito semanas, em 727 mulheres (20 a 49 anos), entre outubro/05 a outubro/06, recrutadas por amostra probabilística sistemática e alocadas randomicamente em oito grupos de experimento com aplicações diárias ou duas vezes por semana e durante (DR) ou no intervalo das refeições (IR). Mediante questionário aplicado por telefone semanalmente registrou-se informações sobre o uso dos comprimidos.

Resultados: O abandono do experimento ocorreu em 15,9% das mulheres, principalmente por efeitos colaterais, onde 83,3% pertenciam aos grupos de SF ($p<0,001$). Diarréia (55,5%), náusea (22,5%) e constipação (19,6%) motivaram os abandonos em todos os grupos. Dentre os grupos do SF, o abandono foi mais freqüente no uso diário no IR (40,0%). Diarréia foi mais freqüente com o uso do SF na refeição e constipação, no intervalo desta ($p<0,001$). Registraram-se 8,2% relatos de queixas nos telefonemas (principalmente mal estar e diarréia) sendo 85,7% para o grupo de SF. O uso do SF interferiu positivamente na presença de queixas quando comparado com placebo, ($p<0,001$). Nos grupos de uso apenas de SF, 72,6% das queixas pertenciam ao uso diário quando comparadas com o semanal, ($p<0,001$). Náusea e diarréia foram as únicas queixas que apresentaram diferenças estatisticamente significantes quando comparadas com os horários das tomadas do SF, sendo náusea no intervalo e diarréia durante a refeição.

Conclusões: O uso diário do SF apresentou mais relatos de queixas, efeitos colaterais e abandono ao tratamento do que o semanal. Diarréia foi uma variável que esteve presente em todas as formas de uso do SF.

Palavras-chave: Efeitos colaterais; sulfato ferroso; saúde da mulher; anemia ferropriva/terapia; anemia ferropriva; ferro.

Side effects of ferrous sulfate, administered in different posologies, in
reproductive age women – 2006

Abstract

Objective: To know the side effects and reasons for abandonment of Ferrous Sulfate (FS) use applied in different posologies.

Methods: A population trial was carried out, randomized, double blinded, controlled by placebo, during eight weeks, in 727 women (20 to 49 years old), between October/05 and October/06, recruited by systematic probabilistic sample and allocated randomly in eight groups of experimentation with daily or twice a week applications, during (DM) or between meals (BM). Information about the tablets use was registered in a questionnaire applied by phone weekly. The study was approved by UPE Ethical Committee and data were analyzed by Epi Info 6.04.

Results: Abandonment of the experiment occurred in 15.9% of the women, mainly because of side effects, and almost 84% of them were from FS groups ($p<0.001$). Diarrhea (55.5%), nausea (22.5%) and constipation (19.6%) motivated the abandonments in all groups. Among FS groups, daily use between meals had the highest level of abandonment of the experiment (40.0%). Diarrhea was more frequent with the use of FS during meals and constipation, between meals ($p<0.001$). We registered 8.2% complaints in the phone calls (mostly malady and diarrhea) 85.7% from the FS group. The use of FS interfered positively in the presence of complaints when compared to placebo, with a statistical significant difference. In groups using only FS, 72.6% of the complaints were from the daily use group, compared to weekly use group, with statistical significant differences ($p<0.001$). Nausea and diarrhea were complaints that presented statistical significant differences when compared to applications timetable, with nausea in the BM group and diarrhea in the DM group.

Conclusions: Daily use of FS presented more complaints, side effects and abandonment of treatment then weekly use. Diarrhea was a present variable in all forms of FS use.

Keywords: Side effects; ferrous sulfate; women's health; iron deficiency anemia /therapy; iron deficiency anemia; iron.

INTRODUÇÃO

A implementação de políticas e programas de saúde objetivando minimizar a elevada prevalência da anemia ferropriva em escala populacional tem sido há muitos anos uma meta de formuladores e gestores de saúde em âmbito nacional, bem como de organismos internacionais.^{2, 20} A melhoria dos padrões dietéticos, o combate aos parasitos espoliadores de sangue, o enriquecimento de alimentos e a suplementação com sais de ferro utilizando diferentes posologias são estratégias que vêm sendo utilizadas desde a década de 50 do século passado como medidas de enfrentamento deste agravo nutricional.¹⁹

A eficácia da suplementação de ferro na prevenção e no tratamento da deficiência deste mineral é tema amplamente reconhecido por estudiosos do assunto,^{7, 20, 21} no entanto, as medidas de controle da carência específica de ferro, apesar de bem estabelecidas em termos teóricos, não têm se mostrado efetivas para a resolução do problema.²³

Questões relacionadas à biodisponibilidade do ferro dos alimentos, às dietas ricas em substâncias que dificultam o seu aproveitamento biológico (inclusive em alimentos enriquecidos) e os problemas da absorção e da baixa adesão ao tratamento, principalmente pelos efeitos colaterais deste mineral, têm sido apontados como fatores limitantes à eficácia dos programas de prevenção e tratamento da anemia em larga escala.^{6, 20, 21}

Novas possibilidades terapêuticas com o uso dos sais de ferro têm sido investigadas, mais especificamente através da redução das doses, como uma alternativa para minimizar os efeitos indesejáveis. Em tese, estas novas propostas de tratamento otimizariam a absorção do medicamento por um mecanismo de redução do bloqueio desta absorção provocado pela doses habituais consideradas "elevadas" e, por outro lado, aumentariam a adesão ao tratamento ao reduzir os efeitos colaterais.^{10, 11, 20}

Existe uma grande variedade de compostos contendo ferro, todos eles com o propósito de melhorar a eficácia, a tolerância e a adesão ao seu uso. No entanto, o sulfato ferroso ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), que contém 20,0% de ferro elementar, ainda é o medicamento de escolha para o tratamento da anemia ferropriva, por ser eficaz, ser de baixo custo e ter uma absorção cerca de três vezes maior quando comparada aos sais férricos. Sua efetividade para corrigir a anemia e restabelecer os depósitos de ferro supera, segundo a maioria dos autores, os outros compostos.^{18, 23}

O uso terapêutico dos sais de ferro é prática conhecida desde a mais remota antiguidade, havendo relatos de tratamentos de pacientes com palidez acentuada de pele com a utilização de água potável ou vinho, onde uma espada havia sido enferrujada com a intenção de passar para o paciente o vigor do mineral acreditando-se que Marte, o deus da guerra, havia atribuído ao ferro, forças sobrenaturais.²⁴

No entanto, os primeiros registros concretamente descritos na literatura clássica sobre o uso terapêutico do ferro datam do século XVI, com a investigação de uma doença chamada *Clorose*, que acometia jovens moças com sintomas de dispnéia, taquicardia, edemas de membros inferiores, queixas gastrintestinais e perversão do apetite. Para as moças cloróticas eram prescritas limalhas de ferro ou aço banhadas em vinho, com uma concentração em torno de 0,5 a 1,0 g de ferro por dia.²⁴

A perspectiva de um esquema terapêutico eficiente, com menor custo, melhor cobertura e maior adesão com o uso de sulfato ferroso para o tratamento das anemias constituem objeto de pesquisa prioritário para a assistência à saúde nas diversas áreas de atuação, ressaltando as mulheres em idade reprodutiva.^{20, 21}

Apesar de o tratamento de eleição da anemia ferropriva ser feito com sais de ferro, principalmente o sulfato ferroso, sendo este a referência contra o qual se mede a eficácia de todos os outros compostos, a intolerância gastrintestinal que muitas vezes ele provoca, tem limitado sua efetividade.¹⁸

O clássico trabalho de investigação científica realizado por Sölvell (1970) na década de 70 do século passado, utilizando doadores de sangue como população de estudo, mostrou, àquela época, uma relação positiva entre a dose terapêutica e os efeitos colaterais. Foram investigados aproximadamente 5.000 doadores de sangue. O ensaio terapêutico, duplo cego, controlado por placebo, comparou efeitos colaterais do grupo placebo com grupos submetidos

a diferentes sais de ferro (sulfato, fumarato e carbonato) administrados durante duas semanas, com tomadas de 2 ou 3 vezes por dia, numa dosagem que variou de 180 mg a 400 mg de ferro elementar. Neste estudo não houve diferenças estatisticamente significantes entre o uso dos três tipos de sais de ferro, sendo a constipação intestinal, a causa mais comum da desistência ao tratamento.

Também nesta pesquisa, observou-se que com o incremento diário da quantidade de ferro, houve um aumento de efeitos colaterais, principalmente náusea e dor epigástrica, enquanto que os valores de constipação e diarreia não sofreram variações, mesmo quando a dose administrada elevou-se de 180 mg para 400 mg.

Os efeitos colaterais atribuídos ao uso dos sais de ferro na literatura ocorrem em uma frequência de 6,0% a 31,0% dos casos e os sinais e sintomas mais comumente encontrados são gostos metálicos na boca, náusea, pirose, dor abdominal, diarreia ou constipação.¹⁸ O mecanismo responsável por estes efeitos adversos parece estar relacionado a um fenômeno de produção de radicais livres, desencadeado pelo ferro iônico produzindo danos na mucosa gastrintestinal.¹⁸

O aumento no teor do ferro medicamentoso parece que além de produzir elevação de efeitos colaterais a nível gástrico como pirose, náusea, dor epigástrica e dispepsia, aumentam a possibilidade de se ter efeitos

indesejáveis na absorção e no metabolismo de outros nutrientes.¹⁸ Os efeitos colaterais presentes nas aplicações, tanto profiláticas quanto terapêuticas, de sais de ferro, têm produzido uma tendência de se utilizar doses progressivamente menores de ferro medicinal, tentando-se assim reduzir a incidência de efeitos gastrintestinais indesejáveis.^{14, 18}

A relevância da pesquisa se verifica pela extensão da anemia, tanto do ponto de vista geográfico, como populacional, pelos malefícios biológicos e pelas repercussões sociais causadas por esta carência e, também, principalmente, pela possibilidade da contribuição para o conhecimento e para a redução do problema.

Objetivou-se, com este estudo, conhecer os efeitos colaterais ao tratamento com sulfato ferroso em diferentes posologias, assim como os motivos do abandono do experimento entre as mulheres não-grávidas, em idade reprodutiva, atendidas em um serviço de saúde, em uma universidade no Recife.

METODOLOGIA

Entre outubro de 2005 a outubro de 2006, foi realizado um ensaio populacional, randomizado, duplo cego, controlado por placebo em 727 mulheres atendidas no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM) pertencente à Universidade de Pernambuco (UPE).

Foram incluídas no experimento mulheres não-grávidas com idades entre 20 e 49 anos, residentes na Região Metropolitana do Recife (RMR) e que dispusessem de telefone para os contatos semanais posteriores. Excluíram-se as mulheres com história de doenças do trato digestivo (esofagites, gastrites e retocolites), as que estavam com concentração de hemoglobina maiores ou iguais a 15 mg/dL, quando sorteadas para os grupos com sais de ferro e, também, aquelas mulheres com concentração de hemoglobinas iguais ou abaixo de 11 mg/dL, quando sorteadas para o grupo placebo.

O valor encontrado para o tamanho da amostra em cada um dos grupos foi de 73 indivíduos que incluindo as possíveis perdas, foi aproximado para 80, utilizando a fórmula matemática baseada na diferença de proporção (Kirkwood,1988), considerando-se uma adesão de 90,0% e 70,0%, respectivamente, para os grupos de uso semanal e diário e, probabilidade de Erro tipo I de 0,5 e Erro tipo II de 0,8.

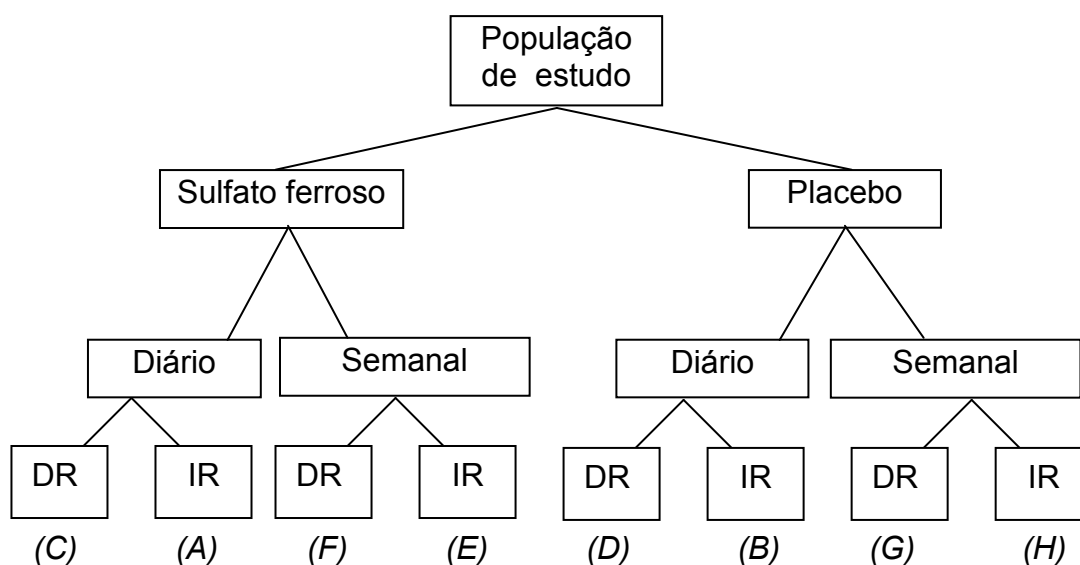
O recrutamento das mulheres para a inserção no estudo ocorreu de forma aleatória mediante técnica sistemática. A abordagem e o convite para participar do experimento foram realizados obedecendo a uma ordem sistemática de 1 para cada 4 fichas enumeradas por ordem de chegada de cada mulher no serviço.

Após atender aos critérios de inclusão do estudo, as mulheres foram novamente randomizadas e alocadas, para os oito grupos de experimentos, conforme esquema estratégico para a investigação epidemiológica: sulfato

ferroso diário durante uma refeição (C), sulfato ferroso diário no intervalo das refeições (A), sulfato ferroso duas vezes por semana durante uma refeição (F) e sulfato ferroso duas vezes por semana no intervalo das refeições (E).

Os outros quatro grupos foram formados semelhantemente utilizando-se placebo ao invés do princípio ativo, portanto utilizaram-se dois tratamentos com o sulfato ferroso, com a mesma duração (oito semanas) e duas posologias: sete comprimidos por semana (diariamente) ou dois comprimidos por semana a cada três e quatro dias (semanal).

Esquema estratégico para a investigação epidemiológica



Um questionário para caracterizar a população do estudo foi aplicado no momento do recrutamento coletando-se dados sociodemográfico, incluindo-se o número de telefones para os contatos semanais posteriores, além de breve

anamnese relacionada ao aparelho gastrointestinal, uso de medicamentos e doenças pré-existentes.

Acompanhado de um receituário explicativo, foi entregue, no momento do recrutamento, para cada uma participante de um dos oito grupos, um frasco rotulado, de mesmas características físicas, contendo os medicamentos (comprimidos de 300 mg de sulfato ferroso, equivalendo a 60 mg de ferro elementar) e os placebos suficientes para as oito semanas de duração do estudo.

Também após o recrutamento, foi entregue a cada mulher um cartão contendo nomes e telefones do grupo envolvido na pesquisa. Neste cartão ainda continha orientações sobre como proceder a caso surgissem efeitos colaterais e qual hospital se dirigir, caso necessário. Obteve-se uma amostra de sangue para determinar a concentração da hemoglobina mensurada através do contador automático *Coulter* de modelo *T 890*.

Outro questionário foi aplicado por telefone a cada sete dias, durante oito semanas, com o objetivo de realizar o acompanhamento periódico da aplicação dos comprimidos de cada participante do estudo, ou seja, verificar o cumprimento da posologia e registrar possíveis queixas e motivos do abandono do estudo.

Para garantir um estudo duplamente cego, apenas o pesquisador responsável pela captação das mulheres conhecia o tipo de tratamento aplicado; o

entrevistador (por telefone) e a mulher (sujeito do estudo), não sabiam que tipo de medicamento era fornecido, isto é, eles não sabiam se era placebo ou sulfato ferroso. Todos os grupos receberam frascos semelhantes que possuíam rótulos com o nome “*Projeto Micronutrientes*”, indicando a posologia a ser seguida, universidades envolvidas (UFPE e UPE), a quantidade total de comprimidos e a data de validade do produto.

As variáveis relativas aos efeitos colaterais atribuídos ao uso dos comprimidos foram: náusea, inapetência, dor tipo cólica intestinal, prurido, vômito, dor epigástrica, diarreia, cefaléia, gosto metálico, mal estar geral, constipação intestinal, falta de apetite e tonturas. E ainda os de âmbito geral, como cefaléia, e aqueles relacionados ao ganho ou aumento de peso.

Todas as participantes foram informadas sobre os objetivos, a importância e a justificativa deste estudo, mediante o Consentimento Livre e Esclarecido, seguindo-se as diretrizes da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sobre pesquisa envolvendo seres humanos (Ministério da Saúde, 1997). Este estudo foi previamente encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco. Os Programas do Epi Info versão 6.04 e SPSS armazenaram e efetuaram as análises dos dados.

RESULTADOS

Dentre as 727 mulheres que iniciaram o experimento, 86 (11,8%) saíram do estudo por perdas de seguimento. Observou-se que não houve diferença

estatisticamente significativa quando se comparou as perdas com os remanescentes (641 mulheres) em relação à idade e à escolaridade das participantes. Por outro lado 62,8% (54/86) das perdas pertenciam aos grupos do placebo ($p=0,014$).

Das 641 mulheres remanescentes, 539 (84,1%) foram acompanhadas durante as oito semanas do estudo e 102 (15,9%) abandonaram o experimento devido, principalmente, a efeitos colaterais, sendo que 7 destas mulheres (6,9%), o fizeram por motivos alheios aos aspectos relativos aos objetivos do estudo. Observou-se que destas 102 mulheres, 83,3% (85/102) pertenciam aos grupos em que foi aplicado apenas o sulfato ferroso.

O grupo de mulheres alocadas para o tratamento com sulfato ferroso diário no intervalo das refeições foi o que mais abandonou o experimento dentre os oito grupos de experimentação, com 33,3% (34/102) do total das mulheres, elevando-se para 40,0% (34/85) quando se considerou apenas os quatro grupos do sulfato ferroso (Tabela 1).

Diarréia com 55,5%, náusea com 22,5% e constipação intestinal com 19,6% foram isoladamente os motivos mais relatados pelas 102 mulheres para não continuarem no experimento. Entre as 85 mulheres que abandonaram o estudo, pertencentes aos grupos do sulfato ferroso, quase três quartos (74,1%) estavam alocadas nos grupos de aplicação diária.

Para as mulheres que tomaram o sulfato ferroso diariamente no intervalo das refeições (o grupo que mais abandonou o experimento), a constipação intestinal foi o principal motivo do abandono do estudo, com 38,2% (13/34), enquanto que a diarreia foi o motivo mais relatado para o abandono entre o grupo do sulfato ferroso diário durante a refeição, com 44,8% (13/29). Nos grupos de aplicação semanal (duas vezes por semana) também se registrou que a diarreia foi o principal motivo de abandono para o grupo de aplicação durante as refeições com 30,8% (4/13), enquanto que no intervalo das refeições, náusea foi o motivo mais relatado, com 55,5% (5/9), para o abandono ao estudo.

Foram realizados 4.661 contatos telefônicos durante as oito semanas do experimento, dos quais 2.221 (47,7%) foram para o grupo do sulfato ferroso e 2.440 (52,3%) para o grupo que recebeu o placebo. Registraram-se 8,2% (384/4.661) relatos de queixas nos contatos telefônicos dos quais 7,0% para o sulfato ferroso e 1,2% para os placebos, ou seja, 85,7% (329/384) pertenciam ao grupo de uso do sulfato ferroso e apenas 14,3% (55/384) pertenciam ao grupo placebo ($p < 0,001$).

Mal estar geral e diarreia foram as queixas mais relatadas nos contatos telefônicos com o uso dos comprimidos, tanto de sulfato ferroso como de placebo. Constatou-se que houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que usou o sulfato ferroso e placebo, em relação as queixas apresentadas (náusea, mal estar geral, diarreia, constipação, dor epigástrica,

gosto metálico e cólica intestinal), sendo estas mais freqüentes com o uso do sulfato ferroso, conforme pode ser visto na tabela 2.

Estudando-se os 329 relatos de queixas dos grupos do sulfato ferroso observou-se que 72,6% delas (239/329) pertenciam aos esquemas de aplicação diária e 27,4% (90/329) aos de uso semanal, constatando-se diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

As queixas de náusea, mal estar geral, diarreia, constipação intestinal, dor epigástrica, gosto metálico e cólica intestinal estiveram de forma estatisticamente significativa mais associadas com o uso diário, quando comparadas com o uso semanal deste sal (Tabela 3). Constipação e mal estar geral foram as queixas mais freqüentes no esquema diário, enquanto que diarreia e dor epigástrica foram mais observadas no esquema semanal (duas vezes por semana).

Quando se comparou o relato de queixas entre os grupos de tratamento com sulfato ferroso aplicados na refeição com os que tomaram nos intervalos desta, não se detectou diferença estatisticamente significativa entre eles ($p = 0,590$).

Entretanto náusea e diarreia foram isoladamente as únicas queixas que apresentaram diferenças estatisticamente significativa quando comparadas com o uso deste sal no intervalo das refeições ($p < 0,001$; $p = 0,040$, respectivamente), sendo que o relato de náusea foi mais freqüente quando aplicado no intervalo das refeições e diarreia, durante a refeição. (Tabela 4).

Estudando-se apenas os contatos do subgrupo das 102 mulheres que abandonaram o experimento, observou-se que em 76,3% (284/372) destes contatos foram em mulheres que pertenciam aos grupos de uso do sulfato ferroso e 23,7% (88/372) para os de uso do placebo. Mal estar geral com 19,4% (72/372), diarreia com 12,9% (48/372) e constipação com 12,4% (46/372) foram as queixas mais freqüentemente relatadas pelas mulheres que abandonaram o experimento.

Entre os 284 contatos telefônicos realizados nos grupos que utilizaram apenas o sulfato ferroso, registraram-se queixas em 51,8% deles (147/284). Sendo que mal estar com 24,3% (69/284), diarreia com 16,9% (48/284) e constipação com 16,2% (46/284) foram as principais queixas relatadas.

Na tabela abaixo estão sumarizados o relato da presença das queixas de acordo com o uso diário e semanal (duas vezes por semana) bem como durante e no intervalo das refeições. Detectou-se uma diferença estatisticamente significativa na comparação entre o tratamento diário e o semanal, fenômeno este não observado quando da comparação entre as aplicações durante e no intervalo das refeições (tabela 5).

Ainda avaliando-se os 284 contatos telefônicos realizados nos grupos que utilizaram apenas o sulfato ferroso, detectou-se que as queixas de náusea, mal estar, constipação e gosto metálico foram mais freqüentes no esquema de uso diário quando comparado com o semanal e com diferenças estatisticamente significantes. A presença destas queixas não apresentou diferenças

estatisticamente significativa entre os esquemas de uso durante ou no intervalo das refeições. Tabela 6.

DISCUSSÃO

Os estudos encontrados na literatura sobre adesão e efeitos colaterais ao uso dos sais de ferro, apresentam uma grande diversidade entre eles. Diferem quanto à população de estudo, à duração do experimento, à posologia utilizada, o horário de aplicação e principalmente aos conceitos e aos métodos de mensuração para a adesão, o abandono aos tratamentos e para as queixas relatadas, caracterizando uma das principais dificuldades para a interpretação e análise dos achados aqui relatados. Por outro lado os estudos são unânimes na escolha do sulfato ferroso como modalidade terapêutica de escolha para o enfrentamento da anemia ferropriva.

Uma particularidade a ser considerada no presente estudo refere-se ao fato de se ter realizado o acompanhamento mediante entrevistas por telefone, recurso pouco utilizado nos estudos de adesão consultados para o propósito desta pesquisa. Estudos relatam que esta técnica pode dar resultados similares a entrevistas *face-a-face* em termos de confiabilidade.^{9, 12}

Um fato que chamou atenção foi que mesmo sendo uma população usuária de serviço público de saúde, com baixo poder aquisitivo, quase não se observou a não-inclusão no experimento devido às mulheres não possuírem linhas telefônicas. Por outro lado as perdas de seguimento foram ocasionadas devido

à falta de contatos telefônicos com as mulheres, mesmo considerando-se a anotação de mais de um número de telefone no recrutamento, entretanto o registro de menos de 12,0% de perdas permite supor que elas não enviesaram o experimento.¹⁷

A duração do estudo aqui estabelecida com seguimento de oito semanas está em conformidade com a maioria das pesquisas desenvolvidas (excetuando-se os estudos em clínicas de pré-natal), confrontando-se os esquemas de aplicação diárias e semanais do sulfato ferroso, que variaram entre oito e 16 semanas.^{11, 20}

As mulheres deste experimento, a princípio, não tinham conhecimento de serem portadoras ou não de anemia, este fato poderia interferir negativamente na adesão por não existir o fator doença motivando-as a fazer uso dos medicamentos. No entanto o fornecimento gratuito da medicação bem como a curta duração do estudo, conforme observou Cramer (2002) pode ter interferido na elevada adesão. Ainda como justificativa para o baixo percentual de não-adesão ao uso dos comprimidos pode ser admitida por uma possível superestimação da adesão devido à vulnerabilidade do método de entrevistas utilizado neste estudo para mensurá-la.⁵

Outro fator que poderia ter contribuído para esta elevada adesão seria a flexibilidade em relação às tomadas dos medicamentos, uma vez que foi permitido escolher a refeição para a tomada dos comprimidos. A elevada

adesão ao tratamento com sais de ferro também é relatada na literatura por outros ensaios clínicos e populacionais.^{1, 20, 15}

Em contrapartida, achados de baixa adesão ao uso de ferro obtiveram Morasso e cols (2002). Estes autores trabalhando de forma randomizada com 364 gestantes pertencentes a uma província da Argentina, onde 35,8% delas eram anêmicas por deficiência de ferro, encontraram que apesar de 75,0% das gestantes freqüentarem o pré-natal assiduamente, apenas 13,0% delas, apanharam o suplemento de ferro disponibilizado gratuitamente na farmácia do próprio serviço até o final do pré-natal. Os pesquisadores concluíram que o foco de tratamento da anemia ferropriva deveria estar antes do período gestacional e que medidas para aumentar a adesão ao uso dos sais de ferro se fazem necessárias nesta região de forma emergencial.

Achado semelhante a este obtiveram Piammongkol e colaboradores (2006) em estudo desenvolvido na zona rural da Tailândia com gestantes anêmicas. Esta região possui uma estimativa de prevalência de anemia ferropriva entre as gestantes em torno de 37,8%. Os autores relatam que apesar de 97,0% das mulheres que realizaram pré-natal neste estudo terem recebido os comprimidos de suplementação com sulfato ferroso, a adesão a este mineral foi de apenas 12,0 % no final da gestação.

Dairo & Lawoyin (2006) defendem a idéia de que apesar do conhecimento de que a suplementação com sais de ferro na gestação seja fundamental para o aumento da concentração de hemoglobina, outros fatores interferem

fortemente com a adesão ao uso deste medicamento, principalmente no nível de atenção primária na saúde. Através de um estudo de caso-controle, os autores encontraram uma taxa de adesão de apenas 37,5% ao uso de sais de ferro em 597 gestantes estudadas.

Os relatos mais freqüentes de queixas neste estudo com o uso do sulfato ferroso no esquema diário, quando comparados com o uso semanal (duas vezes por semana) deste mineral, estão em consonância com diversos autores na literatura.^{11, 20, 21} A recomendação da administração de doses intermitentes ou semanais (uma ou duas vezes por semana), além de se mostrarem mais eficazes no tratamento da anemia, também apresentam menor freqüência de efeitos colaterais.^{11, 20, 21}

Em estudo com gestantes anêmicas na Malásia, Young e colaboradores (2000) utilizando 60 mg de ferro elementar diariamente comparado com o uso de 120 mg de forma semanal, encontraram diferenças estatisticamente significante em relação a efeitos colaterais. Estes foram mais presentes no grupo de uso diário quando comparado com o uso semanal, 17,0% e 6,0%, respectivamente ($p < 0,005$).

Vitolo e colaboradores (2006) acompanharam 197 gestantes através de ensaio clínico utilizando 60 mg de ferro elementar por dia em forma de sulfato ferroso. Por meio de análise multivariada com regressão logística utilizando modelo hierárquico encontraram que 67,7% dos participantes interromperam o uso em

algum momento e os motivos principais para o abandono do tratamento foram: esquecimento (43,2%) e náusea e/ou vômito (27,2%).

Mediante um ensaio clínico randomizado, onde foram utilizados três esquemas terapêuticos com sulfato ferroso (60mg de ferro elementar) em gestantes atendidas na clínica de pré-natal do Instituto Materno Infantil Prof.Fernando Figueira, Souza (2002) encontrou que a adesão diminuiu na medida em que aumentou a frequência das doses prescritas, com diferenças estatisticamente significantes. Para as mulheres que utilizaram o sulfato ferroso uma vez por semana, a adesão foi de 91,6%, duas vezes por semana 83,0% e para quem tomou diariamente, a adesão foi de 71,4%, ($p=0,010$).

Estudo sobre adesão ao uso de sulfato ferroso por um período de 14 semanas desenvolvido por Hyder e colaboradores (2002) em 50 centros de saúde de clínicas de pré-natal na região rural de Bangladesh encontrou maior adesão no grupo que usou o sulfato ferroso em doses semanais (93,0%) quando comparado com o grupo que usou doses diárias desta droga (61,0%), com diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$).

Os principais motivos isoladamente relatados pelas mulheres para abandonar o experimento foram diarreia (55,5%), náusea (22,5%) e constipação intestinal (19,6%). Estes achados estão de acordo com estudos na literatura que destacam a presença de efeitos gastrintestinais interferindo na adesão ao tratamento da anemia.^{14, 18, 20, 25}

No grupo que utilizou o sulfato ferroso durante a refeição, tanto no esquema diário como no semanal, a diarreia foi o motivo isolado mais freqüente de abandono ao experimento. Curiosamente, no intervalo destas, a constipação intestinal foi o mais freqüente no esquema diário, enquanto que náusea foi o motivo de abandono do esquema semanal. No experimento de Sölvell (1970), a constipação intestinal foi o motivo mais freqüente de abandono ao uso dos sais de ferro entre doadores de sangue.

O percentual de 8,2% de relatos de queixas bem como de 15,9% de abandono ao tratamento com sulfato ferroso, principalmente por efeitos colaterais, encontram-se dentro do intervalo de valores relatados na literatura.¹⁸

Muito comumente se indica administração de ferro junto com uma refeição, pois se acredita que as queixas gastrintestinais são mais comuns com o estômago vazio, no entanto a absorção pode reduzir-se em até 40,0% a 50,0%.⁷ Muitas vezes com a intenção de aumentar a absorção deste sal se administra vitamina C (ácido ascórbico) juntamente com o ferro, o que pode aumentar a freqüência de dores abdominais. O ácido ascórbico aumenta em 30,0% a absorção do ferro no organismo, no entanto, parece também estar associado a uma elevação de outros efeitos colaterais indesejáveis.⁷

Souza e colaboradores (2004) encontraram abandono do tratamento por queixa de diarreia ou dor epigástrica apenas no grupo de gestantes que tomou 60 mg

de sulfato ferroso diariamente quando comparado aos grupos de uso semanal e de duas vezes por semana. No entanto este grupo de aplicação diária do ferro foi o único que não apresentou diminuição da concentração de hemoglobina sendo esta modalidade terapêutica mais eficaz na elevação dos índices hematimétricos estudados. Percebe-se que a ocorrência de efeitos colaterais, principalmente dor epigástrica e diarreia, foi diretamente proporcional à frequência do uso do ferro medicamentoso com diferença estatisticamente significativa.

Os sintomas mais frequentes encontrados por pelos autores no estudo anterior foram dor epigástrica, diarreia e constipação. Também observaram sintomas de azia e náusea, mas não foi identificado se estes ocorreram devido aos sais de ferro ou à gravidez. Não houve perda por abandono do tratamento das gestantes estudadas devido a efeitos colaterais nos grupos de tomada de 60 mg de sulfato ferroso semanal ou duas vezes por semana.

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

A administração de sulfato ferroso em todas as formas de aplicação desenvolveu diarreia como efeito colateral mais frequente, sendo este mais presente nos esquemas diários. Portanto recomendam-se os esquemas de tomada duas vezes por semana ao invés do uso diário, uma vez que este apresenta menor adesão e, portanto maior abandono por efeitos colaterais, principalmente os gastrintestinais.

A suposição de que os sais de ferro administrados em doses menores e semanais poderiam diminuir os efeitos colaterais mostrou-se uma hipótese validada neste estudo. Concluindo-se que a melhor prescrição para o uso de sulfato ferroso em termos de presença de queixas e efeitos colaterais seriam as aplicações semanais deste sal. Desta forma ter-se-ia uma maior adesão ao tratamento estimulada por menores efeitos colaterais, mais baixo custo e maiores chances de resultados mais promissores no controle da anemia ferropriva, principalmente entre mulheres em idade fértil.

Entretanto estudos mais aprofundados tornam-se ainda oportunos e relevantes quanto a possível diferença entre os efeitos colaterais apresentados nas tomadas do sulfato ferroso relacionadas com o horário da refeição.

Uma vez que as mulheres em idade reprodutiva representam um grupo biológico com maior risco de desenvolver anemia ferropriva devido às menstruações e gestações, entre outras etiologias, recomenda-se aprofundar-se nos estudos desse agravo nutricional para que medidas estratégicas de controle e prevenção se estabeleçam evitando que uma gravidez se inicie em indivíduos com reservas baixas de ferro no organismo trazendo consigo uma série de consequências negativas ao binômio materno infantil.

Katia Maria de Melo Machado: Participou de todas as fases do estudo, da concepção teórica a operacionalização do estudo, incluindo definição do

desenho e do marco amostral, coleta de dados, análise e interpretação dos resultados e redação do manuscrito.

Luiz Oscar Cardoso Ferreira: Foi responsável pela definição do desenho do estudo, do marco amostral, da análise estatística, interpretação dos resultados e da redação do manuscrito.

Alcides da Silva Diniz: Participou com a análise dos resultados e a da elaboração do manuscrito.

José Natal Figueiroa: Participou da descrição e análise dos resultados e da modelagem estatística.

REFERÊNCIAS

- 1- Aguayo VM, Koné D, Bamba SI, Diallo B, Sidibé Y, Traoré D, Signé P, Baker SK. Acceptability of multiple micronutrient supplements by pregnant and lactating women in Mali. *Public Health Nutr.* 2005;8(1):33-37.
- 2 - Batista filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad. Saúde Pública.* 2003;19(1Supl);81-91.
- 3 - Cramer JA. Effect of partial compliance on cardiovascular medication effectiveness. *Heart.* 2002;88:203-206.
- 4 - Dairo MD, Lawoyin TO. Demographic factors determining compliance to iron supplementation in pregnancy in Oyo State, Nigeria. *Niger J Med.* 2006;15(3):241-244.

- 5 - Haynes RB. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004.
- 6 - Haas JD, Brownlie T IV. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001;131(suppl 2).
- 7- Hillman, RS - Agentes hematopoiéticos: Fatores de crescimento, sais minerais e vitaminas. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS & Taylor P. Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 8ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 851-873.
- 8 - Hyder SMZ, PErsson LA, Ekström EC. Do side-effects reduce compliance to iron supplementation? A study of daily-and weekly-dose regimens in pregnancy. *J Health Popul Nutr*. 2002;20(2):175-179.
- 9 - Lima FEL, Slater B, Latorre MRDO, Fisberg RM. Validade de um questionário quantitativo de frequência alimentar desenvolvido para população feminina no nordeste do Brasil. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2007;10(4).
- 10 - Lira PIC, Ferreira LOC. Epidemiologia da anemia ferropriva In: Kac, G.; Sichieri R, Gigante DP. *Epidemiologia Nutricional*. 2ª ed. Fiocruz / Atheneu, 2007. Cap. 17, p.297-323.
- 11- Lopes MCS, Ferreira LO, Batista Filho M. Uso diário e Semanal de Sulfato Ferroso no tratamento da anemia em mulheres no período reprodutivo. *Cad. Saúde Pública*. 1999;15(4):799-808.
- 12 - Monteiro CA, Erly CM, Patrícia CJ, Alessandra L, Alex AF, Iramaia CRF, Regina B, Nilza NS. Monitoramento de fatores de risco para doenças crônicas por entrevistas telefônicas. *Rev Saude Publica*. 2005; 39 (1).

- 13 - Morasso MC, Molero J, Vinocur P, Acosta L, Paccussi N, Raselli S, Falivene G, Viteri FE. Iron deficiency and anemia in pregnant women from Chaco, Argentina. *Arch Latinoam Nutr.* 2002; 52(4):336-343.
- 14 - Olivares GM. Iron Supplementation. *Rev. chil. nutr.* 2004;31(3):272-275.
- 15 - Olsen A, Nawiri J, Magnussen P, Krarup H, Friis H. Failure of twice-weekly iron supplementation to increase blood haemoglobin and serum ferritin concentrations: results of a randomized controlled trial. *Ann Trop Med Parasitol.* 2006;100(3):251-263.
- 16 - Piammongkol S, Chongsuvivatwong V, Williams G, Pornpatkul M. The prevalence and determinants of iron deficiency anemia in rural Thai-Muslim pregnant women in Pattani Province. Southeast Asian. *J Trop Med Public Health*, 2006; 37(3):553-558.
- 17- Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Boston: Little Brown and Company, 1987. 383 p.
- 18 - Sölvell L - Oral iron therapy - side effects. In: Halberg, L; Harwerth, HG; Vannotti, A. *Iron Deficiency. Pathogenesis. Clinical Aspects. Therapy*. London: Academic Press. p. 573-583, 1970.
- 19 - Souza, A I. *Estudo comparativo da efetividade de três esquemas de tratamento de anemia em gestantes utilizando sulfato ferroso*. 2002. Tese (doutorado) - Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco-Recife, Pe.
- 20 - Souza AI de, Batista Filho M, Ferreira LOC, Figuerôa JN. Efetividade de três esquemas com sulfato ferroso para tratamento de anemia em gestantes. *Rev Panam Salud Publica.* 2004; 15(5):313-19.
- 21 - Viteri FE. Iron supplementation for the control of iron deficiency in populations at risk. 1997. *Nutr Rev*; 55(6):195-209.

- 22 - Vitolo MR, Boscaini C, Bortolini, GA. Baixa escolaridade como fator limitante para o combate à anemia entre gestantes. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2006;28(6);331-339.
- 23 - WHO (World Health Organization). Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Geneva: WHO, 2001.
- 24 - Wintrobe MM, Lukens JN, Lee R. The approach to the patient with anemia. In: Lee GR; Bithell TC; Foerster, J; Athens JW; Lukens, JN. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9th. Ed. London: Lea & Febinger. p 715-744, 1993.
- 25 - Young MW, Lupafya E, Kapenda E, Bobrow E A. The effectiveness of weekly iron supplementation in pregnant women of rural northern Malawi. *Trop Doct*.2000;30(2):84-88.

Tabela 1 Distribuição entre os oito grupos de experimentos com sulfato ferroso (SF) e placebo, das 102 mulheres que abandonaram o estudo. Recife, 2006.

Grupos	SF		Placebo		Total	
	n	%	n	%	n	%
diário / intervalo das refeições	34	40,0	4	23,5	38	37,3
diário / durante a refeição	29	34,1	1	5,9	30	29,4
duas X por semana / intervalo	9	10,6	7	41,2	16	15,7
duas X por semana / durante	13	15,3	5	29,4	18	17,6
Total	85	83,3	17	16,7	102	100,0

Tabela 2 Principais queixas relatadas nos grupos de aplicação do sulfato ferroso (SF) e placebo entre os 4.656* contatos telefônicos realizados no experimento. Recife, 2006.

Queixas	SF		Placebo		Total		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
náusea							
sim	78	90,7	8	9,3	86	1,8	< 0,001
não	2430	53,2	2140	46,8	4570	98,2	
mal estar							
sim	94	93,1	7	6,9	101	2,2	< 0,001
não	2124	46,6	2431	53,4	4555	97,8	
diarréia							
sim	97	97,0	3	3,0	100	2,1	< 0,001
não	2121	46,6	2435	53,4	4556	97,9	
constipação							
sim	76	97,4	2	2,6	78	1,7	< 0,001
não	2142	46,8	2436	53,2	4578	98,3	
dor epigástrica							
sim	33	94,3	2	5,7	35	0,8	< 0,001
não	2185	47,3	2436	52,7	4621	99,2	
gosto metálico							
sim	32	97,0	1	3,0	33	0,7	< 0,001
não	2186	47,3	2437	52,7	4623	99,3	
cólica intestinal							
sim	70	98,6	1	1,4	71	1,5	< 0,001
não	2148	46,8	2437	53,2	4585	98,5	
Total	2438	52,4	2218	47,6	4656	100,0	

Em cinco contatos telefônicos não se obteve informações de queixas.

p = resultado da probabilidade do teste estatístico *t* de *student* para dados não-pareados

Tabela 3 Distribuição das queixas nos grupos de aplicação do sulfato ferroso, diário e semanal (duas vezes por semana), entre os 2.218* contatos telefônicos realizados no experimento. Recife, 2006.

Queixas	Diário		Semanal		Total		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
náusea							< 0, 001
sim	66	84,6	12	15,4	78	3,5	
não	940	43,9	1200	56,1	2140	96,5	
mal estar							< 0, 001
sim	78	83,0	16	17,0	94	4,2	
não	928	43,7	1196	56,3	2124	95,8	
diarréia							< 0, 001
sim	66	68,0	31	32,0	97	4,4	
não	940	44,3	1181	55,7	2121	95,6	
constipação							< 0, 001
sim	71	93,4	5	6,6	76	3,4	
não	935	43,7	1207	56,3	2142	96,6	
dor epigástrica							< 0, 001
sim	20	60,6	13	39,4	33	1,5	
não	986	45,1	1199	54,9	2185	98,5	
gosto metálico							< 0, 001
Sim	29	90,6	3	9,4	32	1,4	
Não	977	44,7	1209	55,3	2186	98,6	
cólica intestinal							< 0, 001
sim	48	68,6	22	31,4	70	3,2	
não	958	44,6	1190	54,6	2148	96,8	
Total	1006	45,4	1212	54,6	2218	100,0	< 0, 001

* Em três contatos telefônicos não se obteve informações de queixas.

p = resultado da probabilidade do teste estatístico *t* de *student* para dados não-pareados

Tabela 4 Distribuição das queixas nos grupos de aplicação do sulfato ferroso na refeição e no intervalo desta, entre os 2.218* contatos telefônicos realizados no experimento. Recife, 2006.

Queixas	Refeição		Intervalo		Total		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
náusea							
sim	20	25,6	58	74,4	78	3,5	< 0,001
não	1103	51,5	1037	48,5	2140	96,5	
mal estar							
sim	41	43,6	53	56,4	94	4,2	0,164
não	1082	50,9	1042	49,1	2124	95,8	
diarréia							
sim	59	60,8	38	39,2	97	4,4	0,040
não	1064	50,2	1057	49,8	2121	95,6	
constipação							
sim	39	51,3	37	48,7	76	3,4	0,903
não	1084	50,6	1058	49,4	2142	96,6	
dor epigástrica							
sim	17	51,5	16	48,5	33	1,5	0,918
não	1106	50,6	1079	49,4	2185	98,5	
gosto metálico							
sim	20	62,5	12	37,5	32	1,4	0,176
não	1103	50,5	1083	49,5	2186	98,6	
cólica intestinal							
sim	36	51,4	34	48,6	70	3,2	0,892
não	1087	50,6	1061	49,4	2148	96,8	
Total	1123	50,6	1095	49,4	2218	100,0	

* Em três contatos telefônicos não se obteve informações de queixas

p = resultado da probabilidade do teste estatístico *t* de *student* para dados não-pareados

Tabela 5 Presença de queixas com o uso do sulfato ferroso (SF), quanto à frequência e horário das tomadas, entre os 284 contatos telefônicos realizados com as 102 mulheres que abandonaram o estudo. Recife, 2006.

SF	Queixas				p
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
<i>Frequência</i>					
diário	72	39,3	111	60,7	< 0,001
semanal	75	74,3	26	25,7	
<i>Horário</i>					
durante a refeição	72	50,7	70	49,3	0,721
intervalo das refeições	75	52,8	67	47,2	

p = resultado da probabilidade do teste estatístico *t* de *student* para dados não-pareados

Tabela 6 Distribuição das queixas entre os grupos de uso do sulfato ferroso diário e semanal, durante (DR) e no intervalo das refeições (IR), entre os 284 contatos telefônicos, das 102 mulheres que abandonaram o experimento. Recife, 2006.

Queixas	Diário		Semanal		<i>p</i>	DR		IR		<i>p</i>
	n	%	n	%		n	%	n	%	
náusea					< 0,001					0,048
sim	3	88,1	5	11,9		15	35,7	27	64,3	
não	146	60,3	96	39,7		127	52,5	115	47,5	
mal estar					< 0,001					0,213
sim	5	85,5	10	14,5		30	43,5	39	56,5	
não	12	57,7	91	42,3		112	52,1	103	47,9	
diarréia					0,093					0,011
sim	6	75,0	12	25,0		32	66,7	16	3,0	
não	14	62,3	89	37,7		110	46,6	126	53,4	
constipação					< 0,001					0,197
sim	46	100,0	0	0,0		19	41,3	27	58,7	
não	137	57,6	101	42,4		123	51,7	115	48,3	
dor epigástrica					0,493					0,393
sim	17	70,8	7	29,2		10	41,7	14	58,3	
não	166	63,8	94	36,2		132	50,8	128	49,2	
gosto Metálico					< 0,001					1,000
sim	16	100,0	0	0,0		8	50,0	8	50,0	
não	167	62,3	101	37,7		134	50,0	134	50,0	
cólica intestinal					0,088					0,295
sim	20	80,0	5	20,0		15	60,0	10	40,0	
não	163	62,9	96	37,1		127	49,0	132	51,0	

p = resultado da probabilidade do teste estatístico *t* de *student* para dados não-pareados

➤ **CAPÍTULO V**

➤ **CONSIDERAÇÕES**
FINAIS

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente ensaio populacional randomizado realizado no ano de 2006 em mulheres não-grávidas em idade reprodutiva sobre adesão e efeitos colaterais ao uso do sulfato ferroso quando aplicado em oito grupos de diferentes posologias, diário ou duas vezes por semana e durante ou no intervalo das refeições, utilizando 60 mg de ferro elementar, ressaltou, após análise dos resultados, as seguintes considerações:

1. Aspectos relacionados à adesão, associações e perfil ao uso do sulfato ferroso

- O experimento apresentou uma *adesão* ao uso dos comprimidos (SF e Placebo) de 84,1%, mensurada mediante o do total de mulheres que completaram as oito semanas do estudo.
- Considerando todos os grupos de mulheres que tomaram apenas o SF, observou-se uma *adesão* de 74,2%.
- Observando todas as mulheres que usaram placebo, a adesão foi de 94,6%.
- As mulheres que utilizaram sulfato ferroso *diariamente no intervalo das refeições* foram as que *mais* abandonaram o experimento, caracterizando esta posologia como a de *pior adesão* e a posologia de *melhor adesão* foi aquela que aplicou o sulfato ferroso *duas vezes por semana, independentemente do horário de aplicação*.
- A presença do sulfato ferroso nos comprimidos interferiu negativamente na adesão, diminuindo o tempo de permanência em semanas das mulheres no experimento com diferenças estatisticamente significantes.
- O uso diário de comprimidos quando comparado com o semanal, não importando o horário das tomadas, diminuiu a adesão das mulheres no experimento. Sendo a adesão mensurada pelo tempo de permanência em semanas no estudo.

- As mulheres que usaram o sulfato ferroso diariamente no intervalo das refeições foram classificadas como tendo uma baixa adesão ao uso deste sal uma vez que apenas 59,5% delas completaram as oito semanas do experimento.
- As mulheres que utilizaram o sulfato ferroso diariamente durante a refeição foram classificadas como tendo uma adesão regular ao uso deste mineral, uma vez que 64,6% delas completaram as oito semanas do estudo.
- Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre adesão ao uso do sulfato ferroso com nenhuma das variáveis estudadas (idade, cor, atividade remunerada, tabagismo, IMC, uso de medicamentos, estado marital e escolaridade) em nenhuma das formas de análise estudada como um todo nem isoladamente, em cada um dos grupos de experimentação.
- Mais da metade das mulheres que abandonaram o estudo o fez nas duas primeiras semanas do experimento.

2. Aspectos relacionados com os efeitos colaterais do sulfato ferroso

- Os principais efeitos colaterais que isoladamente motivaram o abandono do experimento foram: *diarréia* (55,5%), *náusea* (22,5%) e *constipação intestinal* (19,6%).
- Os efeitos colaterais que motivaram o abandono do experimento por cada grupo de tratamento com o sulfato ferroso estão sintetizados no quadro 2.

Quadro 2 Efeito colateral que motivou o abandono do experimento, por grupo de tratamento com sulfato ferroso entre mulheres. Recife, 2006.

<i>Grupo de uso do sulfato ferroso</i>	<i>Efeito colateral</i>
Diariamente no intervalo das refeições	Constipação intestinal
Diariamente durante a refeição	Diarréia
Duas vezes por semana no intervalo das refeições	Náusea
Duas vezes por semana durante as refeições	Diarréia

3. Aspectos relacionados às queixas com o uso do sulfato ferroso

- *Mal estar geral* (19,4%), *diarréia* (12,9%) e *constipação* (12,4%) foram as queixas mais freqüentes relatadas nos contatos telefônicos entre todas as mulheres que abandonaram o experimento.
- De uma forma geral houve um *baixo registro de queixas* atribuídas ao uso dos comprimidos durante todo o experimento nos contatos telefônicos semanais (8,2%). No entanto a maioria das queixas pertencia às mulheres que estavam tomando *sulfato ferroso diariamente* quando comparado com a aplicação semanal.
- O *horário de aplicação* do sulfato ferroso, se durante ou no intervalo das refeições, *não interferiu* na presença de queixas entre as mulheres do experimento, independentemente da freqüência da tomada (esquema diário ou semanal).
- Houve mais registro de queixas, com destaque para náusea, mal estar, constipação e gosto metálico, com o *uso diário* do sulfato ferroso quando comparado com o semanal entre as mulheres que abandonaram o experimento. Fato *não* observado em relação ao *horário* de aplicação.

Quadro 3 Principais queixas relacionadas à modalidade de uso do sulfato ferroso relatadas pelas mulheres. Recife, 2006.

<i>Modalidade de uso do sulfato ferroso</i>	<i>Queixas</i>
Uso diário	Constipação intestinal e mal estar geral
Uso duas vezes por semana	Diarréia e dor epigástrica
Intervalo das refeições	Náusea
Durante a refeição	Diarréia

Mediante revisão da literatura sobre o tema associada aos resultados da presente intervenção, torna-se oportuna as seguintes recomendações:

- Recomenda-se como posologia de melhor adesão e menos efeitos colaterais o uso semanal do sulfato ferroso independentemente do horário da aplicação.
- Realizar estudos que comparem o método de entrevistas por telefone, utilizado no presente experimento, com outras formas de obtenção da informação nos estudos de adesão. Desta forma a acurácia do método poderá ser mais bem estimada e, possivelmente, configurada como uma boa alternativa para entrevistas em estudos clínicos e populacionais.
- Realizar estudos mais aprofundados sobre a adesão ao uso do sulfato ferroso utilizando diferentes métodos de mensuração, assim como, aplicá-los em uma população de mulheres com anemia com o propósito de obter maiores conhecimentos sobre a efetividade das posologias empregadas, uso diário e semanal, no intervalo ou durante as refeições.



ANEXO A: Regulamentação da Defesa e Normas de Apresentação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade de Pernambuco.

“2.4 Resultados — Artigos Originais

Neste capítulo deverão ser colocados os artigos originais resultantes do trabalho de Tese ou de Dissertação, tendo como autor principal o aluno da Pós-Graduação. Estes trabalhos deverão ser submetidos ou publicados em revistas científicas indexadas (formatados de acordo com as normas do periódico que foi/será submetido pelo doutorando ou mestrando como autor principal).”

ANEXO B: Parecer do Comitê de Ética da Universidade de Pernambuco / UPE

ANEXO C: Parecer de Aprovação do **Artigo 4** para Publicação pela Comissão Científica da Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil

- Cópia de e-mail acusando o recebimento do manuscrito “*Estado nutricional e fatores associados no sobrepeso e obesidade em mulheres em idade reprodutiva – Recife – 2006*” pela Revista Brasileira de Saúde Materna Infantil enviada no dia 01 de novembro de 2007.

Protocolo número 1011/2007

trab. 1011_07 RBSMI

De: **Leila Martins** (leilamartins@imip.org.br)



Você pode não conhecer este remetente. [Marcar como confiável](#) | [Marcar como não confiável](#)

Enviada: quinta-feira, 1 de novembro de 2007 14:53:16

Para: kmmmachado@hotmail.com

Prezada Dra. Katia Machado

Acusamos o recebimento do seu manuscrito n.º 1011/2007:

Estado nutricional e fatores associados no sobrepeso e obesidade em mulheres em idade reprodutiva - Recife- 2006, submetido à Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.

O mesmo entrará no fluxo de trabalhos recebidos e enviados aos pareceristas para avaliação quanto a pertinência de publicá-lo.

Solicitamos a especial gentileza de registrar o número do mesmo, uma vez que em nossa correspondência deverá constar este número.

Agradecemos a sua colaboração com a Revista, e subscrevemo-nos,

Atenciosamente

Leila Martins
Editora Assistente
Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil
Rua dos Coelho, 300
Recife, PE CEP 50.070-550
Tel. / Fax (81) 21224141
E mail leilamartins@imip.org.br

➤ **APÊNDICE**

APÊNDICE A: Encaminhamento do artigo intitulado “*Adesão ao uso do sulfato ferroso em diferentes posologias, em mulheres em idade reprodutiva no Recife-2006*” aos Cadernos de Saúde Pública.

Este manuscrito foi encaminhado e postado nos Correios para os Cadernos de Saúde Pública no dia 29 de agosto de 2008.

APÊNDICE B: Encaminhamento do artigo intitulado “*Efeitos colaterais do sulfato ferroso, administrado em diferentes posologias, em mulheres em idade reprodutiva*” à Revista de Saúde Pública

Este manuscrito foi encaminhado e postado nos Correios para a Revista de Saúde Pública no dia 29 de agosto de 2008.

APÊNDICE C: Consentimento Livre e Esclarecido

Universidade Federal de Pernambuco - Universidade de Pernambuco / CISAM

Apresentação do entrevistador com o consentimento livre e esclarecido

Bom dia! / Boa tarde! Senhora _____ meu nome é Kátia Machado. Eu sou médica e trabalho aqui neste serviço. Poderíamos conversar um pouco?

A anemia por deficiência de ferro é um grave problema de saúde pública e representa entre nós severas conseqüências adversas à saúde da população. O tratamento é feito através de medicamento contendo ferro. Nós estamos desenvolvendo uma pesquisa para conhecer a adesão ao tratamento com o sulfato ferroso quando tomado em diferentes formas, pois percebemos que muitas vezes as pessoas não chegam ao fim do tratamento da anemia.

Nosso estudo vai ser assim: vamos trabalhar com aproximadamente 800 mulheres que estão fazendo o exame de prevenção de câncer de colo de útero e que concordarem em participar do estudo. Serão formados, por meio de sorteio, oito grupos de 100 mulheres cada um. Teremos grupos que irão tomar comprimidos contendo o sulfato ferroso e grupos que tomarão os comprimidos sem o sulfato ferroso. As observações realizadas em quem tomou o remédio serão comparadas àquelas que tomaram os comprimidos sem o sulfato ferroso. Os comprimidos serão administrados diariamente ou em duas vezes por semana. Algumas de vocês tomarão os comprimidos durante a refeição e outras, no intervalo desta. O estudo terá uma duração total de oito semanas.

Uma vez por semana uma pessoa do nosso grupo vai telefonar para você, caso você queira participar do estudo, para fazer algumas perguntas sobre os comprimidos que a senhora está tomando.

Gostaria de convidá-la para participar desta pesquisa que tem por título “Adesão e efeitos colaterais ao uso do sulfato ferroso em diferentes posologias em mulheres em idade reprodutiva: um ensaio populacional”.

A senhora responderá a um questionário confidencial, onde ficará garantido por mim o sigilo e a privacidade das respostas, as quais ficarão exclusivamente em meu poder. Seu atendimento nesta instituição não depende da sua participação nesse estudo, quer dizer, concordando ou não em participar, a atenção dedicada à senhora será exatamente a mesma. Acrescento ainda que a senhora pode se quiser suspender a sua participação no estudo a qualquer momento. Vou deixar com a senhora um cartão com os telefones do grupo caso a senhora necessite de algum esclarecimento. A senhora aceita participar da pesquisa? () sim () não Obrigada pela atenção.

Recife, de _____ de 2006.

APÊNDICE D: Questionário de RecrutamentoProjeto Micronutrientes 2005 UFPE - UPE - CISAM

Grupo []

Questionário Nº [] [] [] Data: ___/___/2005 Registro CISAM [] [] [] [] [] [] []

A - Identificação:

1.Nome: _____ 2 -Data do Nascimento ___/___/19___

3.End. Residencial: _____

4.FoneRes: _____ 5.FoneTrab.: _____ 6.Cel: _____ 7.Recado: _____

8.Dia do contato semanal: _____ 9.Hora: _____ 10. Telefones: _____

B - Fatores socioeconômicos e epidemiológicos:

11. Como você se classifica em relação à sua cor/raça? [1]branca [2]negra

[3]parda/morena [4]amarela [5] indígena [6]outra .Qual? _____

12. Qual a sua religião? [1]católica [2]evangélica [3]espírita [4]umbanda [5]não tem [6] _____

13. Qual o seu Estado Civil? [1]solteira [2]casada [3]separada, desquitada ou divorciada [4]viúva

14. Qual a sua situação conjugal atual? [1] mora com companheiro(a) [2] sem companheiro(a)

15. Sabe ler e escrever um bilhete? [1] sim [2] não 16. Está estudando? [1]sim → (18) [2]não

17. Frequentou escola? [1] sim [2] não → (19) 18. Até que série estuda ou completou? [1] alfabetização

[2] ensino fundamental incompleto [3] ensino fundamental completo [4] ensino médio incompleto

[5] ensino médio completo [6] universitário incompleto [7] universitário completo [8] Pós-graduado

19. Qual a sua profissão? _____ 20. Você trabalha? [1]sim [2]não

21. Qual a sua ocupação? _____ 22. Você fuma? [1]sim [2]não

23. Quais e quantos dos seguintes itens existem na casa onde você mora?

Máquina de lavar	0	1	2	3	4+		TV a cabo	0	1	2	3	4+
Videocassete/DVD	0	1	2	3	4+		Ar condicionado	0	1	2	3	4+
Geladeira	0	1	2	3	4+		Computador	0	1	2	3	4+
Freezer	0	1	2	3	4+		TV em cores	0	1	2	3	4+
Automóvel de passeio	0	1	2	3	4+		Rádio	0	1	2	3	4+
Empregada mensalista	0	1	2	3	4+		Banheiro	0	1	2	3	4+

24. Usa método contraceptivo? [1]sim [2]não 25. Qual método usa (últimos 3 meses)? _____

C- Sinais e sintomas:

28. Qual a frequência de sua evacuação? [1]1vez/dia [2]2xdia [3]3xdia [4]2em2dias [5]3em3dias [6] _____

29. Tipo de evacuação: [1]sólidas [2]amolecidas ou pastosas [3]líquidas

Nos últimos 7 dias apresentou:

30.náusea? [1]sim [2]não 31.vômitos? [1]sim [2]não 32.gosto metálico? [1]sim [2]não

33.inapetência? [1]sim [2]não 34.dor epig.? [1]sim [2]não 35.mal estar? [1]sim [2]não

36.cólica intestinal? [1]sim [2]não 37.diarréia? [1]sim [2]não 38.prisão de ventre? [1]sim [2]não

D.Exame físico e laboratorial:

41.Peso: [] [] [] kg 42.Altura: [] [] [] cm 43.Hb:[] [] [] g/dL 44.PA [] [] [] x [] [] mmHg

E.Uso de medicamentos:

45.Tomou ou está tomando alguma medicação nestes últimos 7 dias? [1]sim [2] não

46.Serespondeu“sim”,qual o(s) edicamento(s)? _____

APÊNDICE E: Questionário das Entrevistas Telefônicas Semanais

APÊNDICE F: ARTIGO 3 (Resumo):

Prevalência de anemia em mulheres em idade reprodutiva e sua associação com métodos contraceptivos em um serviço universitário em Recife – 2006

Objetivos: Conhecer a prevalência de anemia entre as mulheres em idade reprodutiva e sua associação com métodos contraceptivos utilizados. *Métodos:* Realizou-se um estudo de corte transversal com 598 mulheres recrutadas mediante amostra probabilística sistemática entre outubro/05 a outubro/06 no CISAM/Universidade de Pernambuco. As variáveis foram agrupadas considerando os aspectos reprodutivos, sociodemográficos, culturais, biológicos e comportamentais. Encontrou-se anemia em 40,0% das mulheres. Não foi observada associação significativa entre anemia e variáveis como idade, cor, trabalhar, estado conjugal, escolaridade, hipertensão, tabagismo, gestações e estado nutricional. Quanto à contracepção, a laqueadura tubária foi o mais utilizado (41,0%), seguida pelo contraceptivo oral (12,9%), condon (9,5%) e DIU (8,7%). Quase 70,0% das usuárias de DIU apresentaram hemoglobina <12 g/dL. Apenas o uso do DIU na análise multivariada, mostrou-se significativo como fator de risco para anemia quando comparado com métodos hormonais, controlando-se por idade, cor e escolaridade (OR: 4,06; IC95 %:1,98 -8,33; $p < 0,001$). Considerando a indicação de contracepção, sugere-se optar por métodos que contribuam para a prevenção da anemia entre mulheres.

Palavras-chave: anemia; idade reprodutiva; saúde da mulher; métodos contraceptivos; dispositivo intrauterino.

APÊNDICE G: Encaminhamento do **ARTIGO 3** à Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Este manuscrito foi encaminhado e postado nos Correios para a Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia no dia 29 de agosto de 2008.

APÊNDICE H: ARTIGO 4 (Resumo): Estado Nutricional e Fatores Associados ao Sobrepeso e Obesidade em Mulheres em Idade Reprodutiva - Recife – 2006

Estado nutricional e fatores associados ao sobrepeso e obesidade em mulheres em idade reprodutiva - Recife – 2006

A obesidade, um significativo problema nutricional da atualidade, vem apresentando expressivo aumento entre mulheres.

Objetivos: Determinar a magnitude do sobrepeso e obesidade em mulheres em idade reprodutiva e sua associação com variáveis socioeconômicas, reprodutivas, comportamentais e biológicas.

Métodos: Estudo de corte transversal entre outubro/2005 a outubro/2006, com 784 mulheres de 20 a 49 anos no CISAM/ Universidade de Pernambuco. O estado nutricional foi classificado pelo IMC. Para análise estatística foi utilizado o *odds ratio* e respectivos IC a 95% e o OR ajustado por regressão múltipla.

Resultados: Mais da metade das mulheres (57,9%) tinham o IMC acima de 25 kg/m². Quase 10% delas eram analfabetas e menos da metade (42,1%) exerciam atividade remunerada. Dois terços da amostra (68,7%) possuíam companheiro e houve uma média de 2,3 filhos por mulher. A laqueadura tubária foi o contraceptivo mais utilizado (39,8%), seguido pelo hormonal oral (13,6%). Quase um quarto delas (23,8%) eram hipertensas e 15,8% fumavam. Houve associação significativa entre o estado nutricional e idade (OR: 2,42; IC95%: 1,66-3,50). O sobrepeso e a obesidade foram também associados com a baixa escolaridade (OR: 1,76; IC95%: 1,27-2,45), hipertensão, maior número de gestações (OR:1,87 ; IC95 %:1,21 -2,88) e o uso de contracepção hormonal (OR: 0,53 ; IC95 %: 0,37 -0,76). Após a regressão múltipla, mantiveram-se associados à idade, uso de contracepção hormonal, hipertensão e ter companheiro conjugal.

Conclusões: A prevalência de obesidade e sobrepeso neste estudo foi alta e associada à idade elevada, uso de contraceptivos hormonais, hipertensão e ter companheiro conjugal.

Palavras-chave: obesidade, atenção primária, idade reprodutiva, estado nutricional, mulheres e contracepção hormonal.

