

RAQUEL ARAÚJO DE SANTANA

PAPEL DO MOLIBDÊNIO NA ANEMIA DA INFÂNCIA

**RECIFE
2004**

RAQUEL ARAÚJO DE SANTANA

PAPEL DO MOLIBDÊNIO NA ANEMIA DA INFÂNCIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição – Doutorado, do Departamento de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Nutrição – Área de Concentração: Bases Experimentais da Nutrição.

**RECIFE
2004**

ORIENTADOR**Hernando Flores,**

Doutor em Bioquímica da Nutrição,
Professor Titular do Departamento de
Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco.

DEDICATÓRIA

A Ângela de Araújo Santana e Jorge Fernando de Santana, meus queridos pais, responsáveis pelo meu aprimoramento moral e profissional, e exemplos diários de força e esperança em minha vida.

A Bóris Farias Couto, pelo companheirismo nos momentos de ansiedade, dedicando-me carinho e paciência, equilíbrio e respeito às horas de dedicação ao estudo.

AGRADECIMENTOS

- Ao Professor **Hernando Flores**, com quem divido os méritos deste trabalho, pela soma constante de aprendizado, na segura orientação e generosa disponibilidade, não obstante sua árdua quota de desafios pessoais.
- À Amiga **Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos**, exemplo de determinação e coragem, pelo incentivo e colaboração, em todos os momentos da minha vida acadêmica e profissional.
- À Amiga **Maria Helena Chagas Barreto Lins**, por sua fortaleza de ânimo e pelo carinho e estímulo durante a minha jornada.
- Às Amigas e colaboradoras **Carmem Lygia Burgos Ambrósio** e **Neide Kasue Sakugawa Shinohara**, cuja participação na disciplina de Bioquímica da Nutrição me propiciou um convívio alegre e um grande incentivo na lida a que me propus.
- À Amiga **Isinete Muniz Barbosa**, pela colaboração e assistência, paciência e disponibilidade nas tarefas diárias, dividindo comigo momentos de trabalho e de descontração.
- Ao Amigo e Professor **Carlos José Caldas Lins**, pela valiosa contribuição no sentido do aprimoramento da informação contida na pesquisa.
- A **Doralice Ferreira da Silva**, pela atenção e colaboração diária.
- Às Nutricionistas **Alyne Cristine Silva**, **Jaíde Almeida da Silva**, **Keila Dourado**, **Eduíla Maria Couto Santos**, **Flávia Nunes Salviano** e **Roseane da Silva Lemos**, pela participação ativa na parte experimental do estudo.
- Às crianças e aos seus responsáveis, bem como aos funcionários das creches **Paulo Guerra**, **Deus é Amor**, **Brasília Teimosa**, **Novo Horizonte**, **Waldir** e **Saber Viver**, pela imprescindível e inestimável participação na pesquisa.
- A todos quantos, em algum momento, contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho, a minha profunda gratidão.

APRESENTAÇÃO

Esta tese está apresentada na forma de dois artigos de revisão e um artigo original.

O primeiro artigo trata de “*Aspectos fisiológicos do metabolismo do molibdênio*”. Foi enviado para os Anais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco, e aprovado para a publicação, em janeiro de 2003.

O segundo artigo aborda o “*Papel do molibdênio na etiologia da anemia*”. Submetido à Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil/Brazilian Journal of Mother and Child Health, em agosto de 2003, aguarda o parecer dos relatores.

Os dois artigos enviados para publicação estão com a formatação exigida pelos veículos a que foram submetidos. O artigo com os dados experimentais da tese – “*Papel do molibdênio na anemia da infância*” – segue as normas da Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.

SUMÁRIO

LISTA DE ANEXOS	9
LISTA DE FIGURAS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1 PRIMEIRO ARTIGO DE REVISÃO: ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO METABOLISMO DO MOLIBDÊNIO	13
RESUMO	15
ABSTRACT	16
1.1 INTRODUÇÃO	17
1.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
<i>1.2.1 Molibdênio no Ambiente</i>	18
<i>1.2.2 Molibdênio no Organismo</i>	18
<i>1.2.2.1 Funções</i>	18
<i>1.2.2.2 Metabolismo</i>	19
<i>1.2.2.3 Armazenamento</i>	20
<i>1.2.2.4. Toxidez</i>	21
<i>1.2.3 Molibdênio na Alimentação</i>	21
<i>1.2.4 Deficiência de Molibdênio</i>	22
1.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
2 SEGUNDO ARTIGO DE REVISÃO: PAPEL DO MOLIBDÊNIO NA ETIOLOGIA DA ANEMIA	30
RESUMO	32
ABSTRACT	33
2.1 INTRODUÇÃO	34
<i>2.1.1 Prevalência da Deficiência de Ferro</i>	34
<i>2.1.2 Causas e Consequências da Deficiência de Ferro</i>	35
2.2 PROGRAMAS DE COMBATE À DEFICIÊNCIA DE FERRO	37
<i>2.2.1 Programas de Suplementação</i>	37
<i>2.2.2 Programas de Fortificação</i>	40
<i>2.2.3 Papel do Molibdênio: Evidências</i>	42
2.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
2.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
3 ARTIGO ORIGINAL: PAPEL DO MOLIBDÊNIO NA ANEMIA DA INFÂNCIA	50
3.1 INTRODUÇÃO	51

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS	54
3.2.1 Crianças	54
3.2.2 Exame Bioquímico	55
3.2.3 Suplemento	55
3.2.4 Procedimentos Estatísticos	56
3.3 RESULTADOS	57
3.4 DISCUSSÃO	62
3.5 CONCLUSÃO	70
3.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ANEXOS	75

LISTA DE ANEXOS

01	FATORES DETERMINANTES DA ANEMIA	75
02	PAPEL DO MOLIBDÊNIO NA ETIOLOGIA E SUPERAÇÃO DA ANEMIA	76
03	TERMO DE CONSENTIMENTO	77
04	PROCESSO DE MOBILIZAÇÃO DO FERRO ORGÂNICO INDUZIDA PELO MOLIBDÊNIO	78
05	PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO CCS/UFPE	79
06	ANAIS DA FACULDADE DE MEDICINA – CCS/UFPE INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES DOS	80
07	PROTOCOLO DE ENVIO PARA PUBLICAÇÃO DO PRIMEIRO ARTIGO DE REVISÃO “ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO METABOLISMO DO MOLIBDÊNIO”.	82
08	CORRESPONDÊNCIA DOS REVISORES DOS ANAIS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFPE	83
09	PROTOCOLO DE ENVIO DA VERSÃO REVISADA DO PRIMEIRO ARTIGO.	84
10	REVISTA BRASILEIRA DE SAÚDE MATERNO INFANTIL INSTRUÇÕES AOS AUTORES	86
11	CORRESPONDÊNCIA DE ENCAMINHAMENTO DO SEGUNDO ARTIGO DE REVISÃO “PAPEL DO MOLIBDÊNIO NA ETIOLOGIA DA ANEMIA”	89
12	CORRESPONDÊNCIA DE ENCAMINHAMENTO DO ARTIGO ORIGINAL “PAPEL DO MOLIBDÊNIO NA ANEMIA DA INFÂNCIA” PARA A REVISTA BRASILEIRA DE SAÚDE MATERNO INFANTIL	90

LISTA DE FIGURAS

01	Efeito da hipoxantina intravenosa sobre o ferro plasmático e o ácido úrico em cães	19
02	Médias de hemoglobina entre 38 e 41 semanas de gestação e 6 semanas após o parto	24
03	Regeneração da hemoglobina nos grupos Teste (Sulfato Ferroso com Molibdênio) e Controle (Sulfato ferroso)	25
04	Aceleração da regeneração da hemoglobina após a terapia de sulfato ferroso com molibdênio	25
05	Prevalência de anemia antes e 30 dias depois da intervenção	58
06	Distribuição da anemia de acordo com o estado nutricional (peso / idade)	59
07	Efeito do tratamento sobre os níveis de hemoglobina em crianças pré-escolares	59
08	Níveis de hemoglobina aos 30 dias de tratamento	60
09	Níveis de hemoglobina aos 30 dias de tratamento com molibdênio	60
10	Níveis de hemoglobina aos 30 dias de tratamento com sulfato ferroso e molibdênio	61
11	Níveis de hemoglobina aos 30 dias de tratamento com sulfato ferroso	61

RESUMO

Trezentas e vinte e nove (329) crianças de 1 a 6 anos de idade, de 6 creches da Prefeitura da Cidade do Recife, foram submetidas a avaliação inicial do estado nutricional de ferro, pelos níveis de hemoglobina, e, divididas em três grupos, receberam, durante 30 dias, suplemento alimentar de 500 μ g de molibdênio (MO – 105 crianças), 500 μ g de molibdênio e 15mg de sulfato ferroso (SFMO – 91 crianças) ou somente 15mg de sulfato ferroso (SF – 133 crianças), de segunda a sexta. Após trinta dias de consumo diário dos esquemas de suplementação, somente foi possível coletar material para avaliação em 159 crianças (50 no grupo MO, 48 no SFMO e 61 no SF), amostra que se tomou para comparação dos dois momentos da pesquisa. No geral, o segundo momento revelou que 81% das crianças apresentaram nível de hemoglobina acima de 11g/dl. O perfil de cada grupo mostrou que a anemia foi controlada em 52%, 82% e 79%, nos grupos MO, SF e SFMO, respectivamente, e a média de hemoglobina aumentou de $10,78 \pm 1,3$ g/dl para $11,73 \pm 1,4$ g/dl no grupo MO, de $9,84 \pm 1,7$ g/dl para $11,75 \pm 0,76$ g/dl no grupo SF e de $10,72 \pm 1,15$ g/dl para $12,14 \pm 0,83$ g/dl no grupo SFMO. Pelo aumento significativo dos níveis de hemoglobina e pelo deslocamento da curva de distribuição de frequência, conclui-se que o molibdênio se revelou biologicamente ativo e eficaz no tratamento da anemia.

Palavras-chaves: Anemia, molibdênio, ferro, xantina-oxidase.

ABSTRACT

Three hundred and twenty nine (329) children of 1 to 6 years of age, of 6 day-care centers of the city of Recife, had been submitted to a initial evaluation of the nutritional state of iron using hemoglobin levels and, divided in 3 groups, received, during 30 days, 500µg of supplements of molybdenum and 15mg of ferrous sulphate (SFMO – 91 children), or 500µg molybdenum (MO – 105 children) or only 15mg of ferrous sulphate (SF – 133 children) from Monday to Friday. After 30 days of daily supplement consumption, it was only possible to collect material for evaluation in 159 children (50 in the MO's group, 48 in SFMO's group and 61 in SF's group), sample took for comparison of the two research's moments. The second evaluation shown that 81% of the children had presented hemoglobin level above of 11g/dL. The profile of each group sample shows that anemia was controlled in 52%, 82% and 79%, in the groups MO, SF and SFMO, respectively and the mean of hemoglobin range from $10,78 \pm 1,3\text{g/dl}$ to $11,73 \pm 1,4\text{g/dl}$ in the MO's group, from $9,84 \pm 1,7\text{g/dl}$ to $11,75 \pm 0,76\text{g/dl}$ in the SF's group and from $10,72 \pm 1,15\text{g/dl}$ to $12,14 \pm 0,83\text{g/dl}$ in the SFMO's group. The significant increase of the hemoglobin level and the displacement of the curve of frequency distribution, concludes that the Molybdenum was a biological active element and efficient in the treatment of anemia.

Key-words: Anemia, molybdenum, iron, xanthine oxidase.

**1 PRIMEIRO ARTIGO DE REVISÃO:
ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO
METABOLISMO DO MOLIBDÊNIO**

Aspectos fisiológicos do metabolismo do molibdênio

Raquel Araújo Santana¹

Hernando Flores²

Maria Helena Chagas³

Florisbela A.C.S. Campos³

Débora Catarine Nepomuceno Pontes Pessôa⁴

Francisca Martins Bion⁴

Maria do Carmo Medeiros⁴

Correspondência: Raquel Araújo de Santana

Laboratório de Bioquímica da Nutrição - Departamento de Nutrição - CCS

Universidade Federal de Pernambuco

Campus Universitário, s/n, Cidade Universitária

Recife - Pernambuco – Brasil, CEP 50670-901

E-mail: rsantana@nutricao.ufpe.br

1 - Prof. Assistente I - Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição,
CCS/UFPE

2 - Prof. Titular - Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição,
CCS/UFPE

3 - Prof. Adjunto IV - Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição,
CCS/UFPE

4 - Prof. Adjunto IV - Laboratório de Nutrição Experimental do Departamento de Nutrição,
CCS/UFPE

RESUMO: O molibdênio é um oligoelemento relativamente ubíquo na Natureza. Sabe-se que faz parte da estrutura de enzimas da cadeia respiratória e participa no mecanismo de oxidação-redução da xantina e hipoxantina no metabolismo das purinas (tendo como produto final o ácido úrico). A importância biológica do molibdênio está em sua participação na remoção do ferro da apoferritina num processo anaeróbico em presença da enzima xantina-oxidase. O molibdênio foi usado como suplemento no tratamento da anemia ferropriva de gestantes no fim da década de 50 do século XX, prática abandonada desde a década de 70. É necessário determinar o papel do molibdênio, separadamente ou em conjunto com o ferro, visto que o molibdênio é um elemento-chave no metabolismo do ferro e na gênese da anemia.

UNITERMOS: Molibdênio, cobre, ferro, xantina oxidase.

ABSTRACT: Molybdenum is an oligoelement relatively ubiquitous in Nature. It makes part of the enzyme structure in the respiratory chain and it participates in the oxido-reduction mechanism of xanthine and hipoxanthine in the metabolism of purines (the uric acid is the final product). Molybdenum was used as supplement for the anemia's treatment in pregnant women at the end of the fifties's decade, but this practice was abandoned two decades later. In short, the molybdenum is a key element in the metabolism of iron and in the genesis of anemia.

KEYWORDS: Molybdenum, copper, iron, xanthine oxidase.

1.1 INTRODUÇÃO

O molibdênio, conhecido desde o século XVIII, deve seu nome ao grego “molybdos” (chumbo), usado para identificar a molibdenite, também chamada de “plumbago” ou chumbo preto, cuja aparência era muito semelhante à grafite. Em 1778, K. W. Scheele mostrou que, ao contrário da grafite, a molibdenite formava uma "terra branca peculiar", quando tratada com ácido nítrico, e, por sua propriedade ácida, chamou-a de ácido molibdênico (H_2MoO_4). Em 1782, Peter Jacob Hjelm obteve o metal isolado impuro, aquecendo o ácido com carvão e, em 1817, Berzelius conseguiu, mediante reação de redução do MoO_3 com o hidrogênio, finalmente o metal puro.¹

O molibdênio existe em seis estados de valência (de 2 a 6) e os mais freqüentes são Mo^{+3} , Mo^{+4} , Mo^{+5} e Mo^{+6} . Sua forma metálica não é encontrada livre na Natureza e facilmente combina-se com cálcio, enxofre, nitrogênio e chumbo, produzindo depósitos minerais, como MoS_2 (molibdenita), $\text{PbMoO}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (wulfenita) e CaMoO_4 (powelita).²

Os métodos de análise e quantificação mais utilizados são os de fotometria e espectrometria de absorção atômica.² A importância biológica do molibdênio foi reconhecida depois da sua identificação na estrutura de enzimas intracelulares, que também contêm ferro: a xantina oxidase e a aldeído-oxidase.³

1.2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.2.1 Molibdênio no Ambiente

O molibdênio é ubíquo na Natureza, embora as melhores fontes na alimentação sejam os vegetais folhosos, legumes, couve-flor, feijões e cereais, cuja concentração pode variar de 10 a 40 $\mu\text{g/g}$, de acordo com a composição do solo. A composição do solo varia bastante, podendo chegar a 4,6 mg de Mo/kg, sendo considerado deficiente o solo que apresenta menos de 0,2mg/kg.² Os solos mais ricos em molibdênio estão na América do Norte e no Chile. Na água e no ar, as quantidades são pequenas. Os valores estão na ordem de 10 a 30 $\mu\text{g/m}^3$ no ar e de 1 a 4 $\mu\text{g/l}$ na água potável, chegando a 400 $\mu\text{g/l}$ em águas subterrâneas.³ O molibdênio é um elemento-traço essencial na nutrição animal, cuja importância só foi reconhecida após sua identificação na estrutura de enzimas intracelulares.

1.2.2 Molibdênio no Organismo

1.2.2.1 Funções

O molibdênio está incorporado em proteínas, como um cofator, coordenado com átomos de enxofre de um derivado de pterina, denominado molibdopterina. Enzimas com molibdênio catalisam a transferência de um átomo de oxigênio entre a água e o substrato, em uma reação de oxi-redução de 2 elétrons. Foram identificadas 4 famílias de enzimas, que apresentam molibdênio como cofator: DMSO (dimetil-sufóxido) redutase, xantina oxidase, sulfato oxidase e aldeído ferredoxina óxido-redutase.⁴

A importância biológica do molibdênio deve-se à sua participação na oxidação da xantina e bases purinas e na redução do nitrato e do nitrogênio molecular. É um componente básico do grupo prostético de flavo enzimas, como a xantina oxidase, aldeído oxidase, nitrato redutase, nitrogenases e xantina-desidrogenase da família XO. A xantina oxidase tem papel

fundamental no catabolismo das purinas, que catalisa a desidrogenação da hipoxantina a xantina e da xantina a ácido úrico. Também catalisa a remoção do ferro da apoferritina num processo anaeróbico em presença da enzima, demonstrado em cães, coelhos e porcos, em 1958, por Mazur e seus colaboradores, que administrou purina ou hipoxantina em 3 doses de 16,7mg/kg de peso do animal (**Figura 1**).⁵

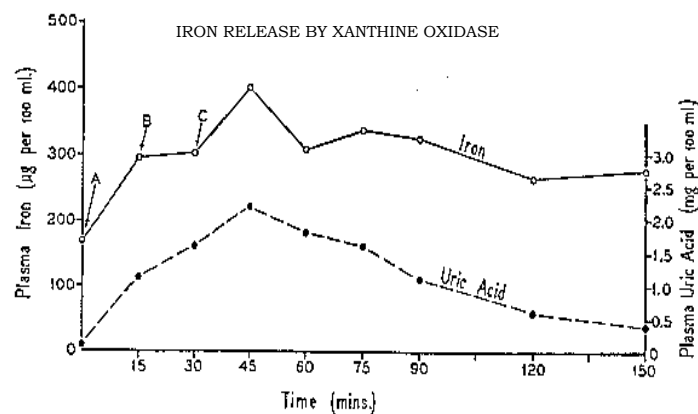


Figura 1 – Efeito da hipoxantina intravenosa sobre o ferro plasmático e o ácido úrico em cães.⁵

1.2.2.2 Metabolismo

O balanço de molibdênio no organismo é controlado pelo trato gastrointestinal, fígado e rins. A crescente ingestão de molibdênio eleva a taxa de filtração glomerular, aumentando a excreção do mineral, sendo o *turnover* lento, à medida em que diminui a quantidade total de molibdênio na dieta.^{6,7} Werner e colaboradores, em seu trabalho sobre o comportamento biocinético do Mo, em humanos, postula que a meia vida dos isótopos mais rápidos está entre 4 e 70 minutos e, para os mais lentos, vai de 3 a 30 horas.⁸ A excreção de 34 % de uma dose pequena ocorre em até 24 horas. De e uma dose 4 vezes maior, 60% são eliminados.⁹

Os ensaios experimentais têm demonstrado que, aproximadamente, 85% de uma dose oral de molibdênio são absorvidos, mas isso depende da espécie e da idade do animal, bem como da dose e da via de administração. A presença de sulfatos e nitratos

pode diminuir a absorção a menos de 10%.^{3,10} O sulfato também diminui a utilização de molibdênio pelos tecidos e aumenta a excreção urinária do mineral.¹⁰

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a dieta de americanos jovens fornece entre 300 e 400 µg/dia de molibdênio. A eficiência da absorção está em torno de 5 % para o sulfato de molibdênio e 80% para a maioria dos outros compostos, na dieta típica americana. Dados do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos revelam que essa dieta fornece entre 120 a 240µg de Mo/dia.¹¹ Os sais solúveis de molibdênio podem permanecer no lume intestinal até por 14 dias.¹²

1.2.2.3 Armazenamento

No homem, o molibdênio é armazenado principalmente no fígado, em concentrações de 1,3 a 2,9 mg/kg de peso seco. Encontra-se também – em menor quantidade – nos rins, pulmões, cérebro e músculos.¹²

Animais de diferentes espécies apresentam variações quanto ao acúmulo de molibdênio. Ratos, que receberam uma dose única de 13,34mg de Mo, apresentaram acúmulo do metal no trato gastrointestinal, rins e fígado. Vacas com suplementação de 53mg diários, por 6 meses, apresentaram acúmulo de Mo também no baço, rins e fígado (95µg/g, 42,3µg/g e 10,4µg/g respectivamente). Cabras, que receberam 1,5mg de Mo, incorporaram 42,3% nos ossos, 19,9% no fígado e 3,4% nos rins. Tais cifras demonstram que animais de diferentes espécies apresentam variações quanto à retenção do molibdênio no organismo.³

1.2.2.4 Toxidez

Os testes de toxicidade em ruminantes e animais de laboratório demonstram que o molibdênio é um mineral particularmente inócuo, mas ainda não existe uma recomendação de níveis máximos de ingestão.

A ingestão elevada de molibdênio pode causar sintomas de gota. Por outro lado, animais alimentados com excesso de molibdênio apresentam retardo do crescimento, anemia e diarreia.³ Nesses casos, a adição de cobre resulta no completo desaparecimento dos sinais de intoxicação por molibdênio. Em ratos, a ingestão excessiva de Mo (800 ppm) provoca redução da atividade da sulfato-oxidase, sugerindo que o acúmulo pode contribuir para a toxicidade do Mo.¹³

1.2.3. Molibdênio na Alimentação

Existem grandes variações nas estimativas de consumo desse mineral, devido, provavelmente, às dificuldades técnicas na determinação do molibdênio na dieta, além das variações regionais que afetam sua distribuição no solo cultivado, o uso de fertilizantes e o conteúdo de Mo na água.

Na Alemanha, um estudo sobre fórmulas infantis revelou que o conteúdo de molibdênio em alimentos para prematuros está entre 0,125 e 2,704 $\mu\text{mol/L}$. As crianças recém nascidas com “baixa ingestão” de Mo recebiam, em média, 0,024 $\mu\text{mol/kg/dia}$ e apresentavam uma excreção urinária de 0,02 e retenção de 0,0006 $\mu\text{mol/kg/dia}$. Aquelas com “alta ingestão” de Mo recebiam 0,284 $\mu\text{mol/kg/dia}$ e apresentavam valores de excreção e retenção de 0,243 e 0,022 $\mu\text{mol/kg/dia}$ respectivamente, demonstrando que mais de 60% do Mo ingerido foi excretados e se conseguiu retenção mínima com uso das fórmulas, sugerindo que houve

superexposição de Mo em suas dietas e que devem ser estabelecidos os limites máximo e mínimo para fórmulas infantis para prematuros.¹⁴

Os recém-nascidos amamentados entre 0 e 3 meses recebem de 0,1 a 0,5µg de Mo/kg de peso corporal/dia, o que, dependendo do conteúdo de Mo no leite materno, pode estar abaixo do mínimo recomendado pela OMS (2µg de Mo/kg/dia).^{12,15}

O conteúdo de molibdênio no leite materno diminui de 15µg/L, no início da lactação para 2µg/L, depois de um mês.¹⁵ Bougle e seus colaboradores sugerem que, para compensar a diminuição no suprimento de Mo no leite materno, para crianças prematuras, seja iniciada uma suplementação de 2 a 3 µg/kg/dia.¹⁶

Nos três primeiros anos de vida, o consumo de molibdênio parece estar entre 5 e 7µg/kg/dia e declinar para 1,5 a 3µg/kg, nos anos seguintes. A ingestão é aparentemente maior nos países asiáticos, devido à dieta rica em vegetais.¹²

Na antiga União Soviética, a ingestão diária de molibdênio em adultos foi estimada em 329-376µg. Na década de 80, o consumo era de até 500µg e, na Inglaterra, entre $128 \pm 34\mu\text{g}$.^{3,12} Já entre mulheres jovens, na Nova Zelândia, o conteúdo na dieta estava em torno de 48 – 96µg e a biodisponibilidade, entre 38 e 72%.^{3, 12}

1.2.4 Deficiência de Molibdênio

Animais desnutridos, com dieta livre de molibdênio e adequada em outros elementos, não desenvolveram níveis adequados de xantina oxidase, no fígado ou no intestino, sem manifestar sinais de deficiência de ferro ou anemia.¹⁷

Higgins e colaboradores conseguiram intensificar os efeitos da deficiência de molibdênio, adicionando tungstênio (W) à dieta de frangos e ratos, e observaram uma

diminuição da taxa de crescimento, aumento da taxa de mortalidade em 25% e grande diminuição do conteúdo de Mo e XO nos tecidos, num período de 5 semanas.¹⁷

Dietas adequadas em ferro e cobre, mas não em molibdênio, provocaram alterações na formação de hemoglobina e xantina oxidase em frangos novos, normalizando os valores após suplementação com 5 ppm de molibdênio. O mecanismo de liberação do ferro pela XO foi observado pelo aumento de ácido úrico no plasma, em cães submetidos a hemorragia. A administração de ácido úrico diminui o ferro plasmático.¹⁸

A suplementação com ferro, em ratos com deficiência de molibdênio, produziu acúmulo hepático de ferro não-hemínico, provavelmente pela ausência da atividade normal da xantina oxidase.¹⁹

O fígado de ratos com deficiência de molibdênio oxida acetaldeído mais lentamente, talvez por dependência da aldeído oxidase. Awai e Brown, em 1969, demonstraram que a deficiência de ferro, em ratos, estava associada à diminuição na atividade da xantina oxidase, na mucosa intestinal, mas com aumento da atividade no fígado.²⁰

Shirley e colaboradores, em 1954, observaram que o conteúdo de Mo, no útero e na placenta, era de duas a cinco vezes maior que o nível hepático do feto. Observaram também uma captação placentária maior de Mo na segunda gestação, enquanto fígado, baço e coração maternos apresentaram, na segunda gestação, níveis mais baixos do que na primeira.²¹

Existe evidência de interação de cobre e molibdênio no metabolismo do ferro, sendo possível que o excesso de um leve ao déficit relativo do outro.¹³

A elevação dos níveis séricos de cobre, durante a gestação e na idade pré-escolar, e a diminuição simultânea do ferro sérico parecem ser de natureza fisiológica.²²

O cobre competiria com o molibdênio na formação da XO, resultando em uma enzima inativa, com o acúmulo conseqüente de ferro, no fígado, e menor disponibilidade para a periferia.²³

1.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No feto, o baixo nível de molibdênio e um alto nível de cobre podem ser parcialmente responsáveis pela diminuição da xantina oxidase hepática, que impediria ou retardaria a conversão de Fe^{+++} (férico) na ferritina em Fe^{++} (ferroso) e levaria a um contínuo armazenamento de ferro na ferritina, bloqueando a liberação. A adição de molibdênio a suplementos de sulfato ferroso para o tratamento da anemia, em mulheres grávidas, foi uma medida utilizada, na década de 50 do século XX com bons resultados (Figuras 2, 3 e 4), abandonada, porém, desde os anos 70.

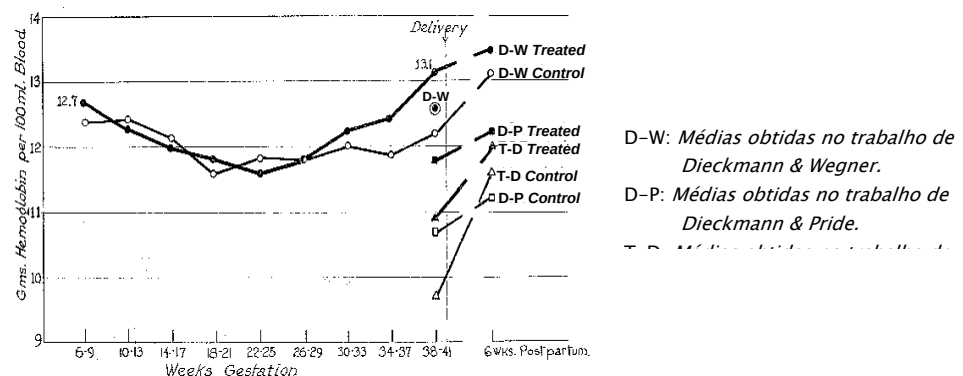


Figura 2 – Médias de hemoglobina entre 38 e 41 semanas de gestação e 6 semanas após o parto.²⁵

A um grupo de 22 pacientes gestantes diagnosticadas com anemia ($\text{Hb} < 10\text{g/dL}$), Neary ofereceu, durante 50 dias, suplementos de ferro (*grupo controle*) e suplementos combinados de ferro e molibdênio (*grupo teste*), obtendo melhores resultados neste último grupo, com média inicial e final de 8,9 e 13,5g de Hb/dL, respectivamente, ao passo que no grupo controle a média, que antes era de 9,4g Hb/dL, subiu para 11,2g Hb/dL. (Figura 3).²⁴

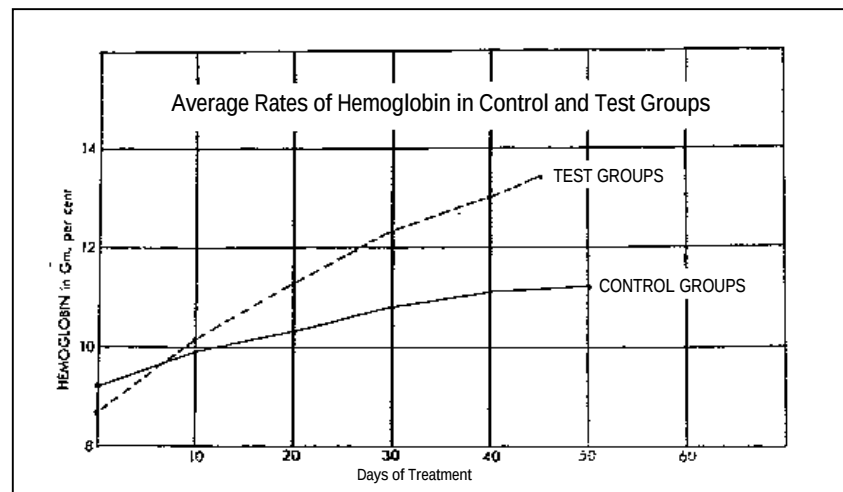


Figura 3 – Regeneração da hemoglobina nos grupos Teste (Sulfato Ferroso com Molibdênio) e Controle (Sulfato ferroso).²⁴

A resposta terapêutica ao molibdênio pôde ser observada, no mesmo trabalho de Neary, em uma paciente do grupo controle, com a substituição do tratamento convencional (sulfato ferroso isolado) por molibdênio com sulfato ferroso. Após 70 dias do tratamento convencional, a suplementação com molibdênio favoreceu uma renovação maior de hemoglobina, aumentando o nível sérico de 11,0 para 14g Hb/dL (Figura 4).²⁴

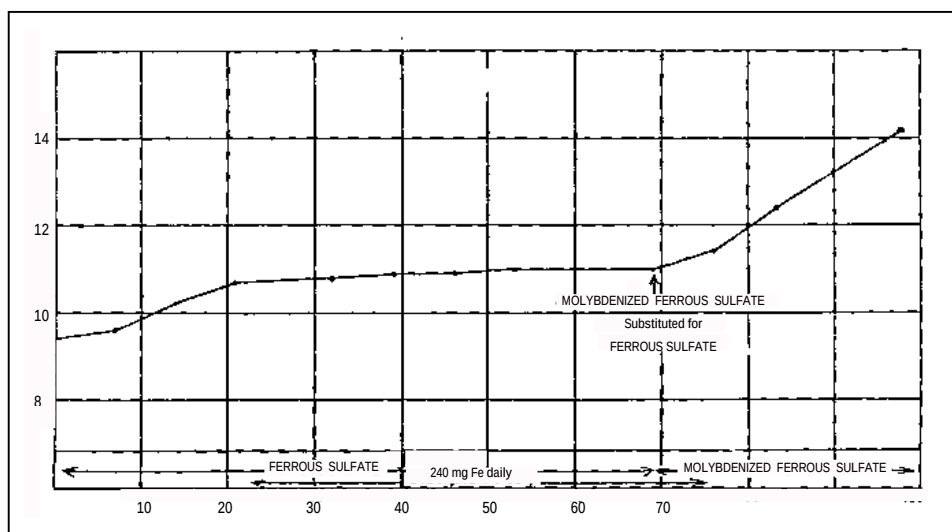


Figura 4 – Aceleração da regeneração da hemoglobina após a Terapia de Sulfato Ferroso com Molibdênio.²⁴

A suplementação com sulfato ferroso é uma medida de rotina nos serviços de saúde, especialmente para crianças e gestantes, apesar de existir abundante evidência de que a anemia hipocrômica ferropriva da gravidez não responde satisfatoriamente a esse tratamento.

A prevalência global da anemia entre mulheres, em países em desenvolvimento, é estimada em 42%, o que equivale a mais de 370 milhões e, entre gestantes, em 51%. No Brasil, estima-se que a anemia atinge quase a metade das crianças pré-escolares e das gestantes.^{27,28,29}

Na literatura, não há registros de insucesso ou de efeitos colaterais que justifiquem o abandono da terapia com molibdênio para o tratamento da anemia da gestante ou do infante.

Se um preparado, contendo molibdênio (com ou sem ferro), foi efetivo no tratamento e na prevenção da anemia gravídica, permitirá também aumentar a eficiência e eficácia dos programas de intervenção nutricional, nessa área, levando à erradicação da anemia, em largos segmentos da população.

1.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JARRELL, W.M.; PAGE, A.L.; ELSEEWI, A.A. Molybdenum in the environment. **Residue Review**, 74, 1-43. 1980.
2. BARCELOUX, D.G. Molybdenum. **Clinical Toxicology** 37 (2), 231-237. 1999.
3. LENER, J.; BÍBR, B. Effects of molybdenum on the organism (a review). **Journal Hyg Epidemiol Microbiol Immunol**, 28 (4), 405-19. 1984.
4. KISKER, C.; SCHINDELIN, H.; REES, D.C. Molybdenum-cofactor-containing enzymes: structure and mechanism. **Annual Reviews Biochemistry**, 66, 233-267. 1997.
5. MAZUR, A.; GREEN, S; SAHA, A.; CARLETON, A. Mechanism of release of ferritin iron in vivo by xanthine oxidase. **Journal of Clinical Investigation**, 37, 1809-1817. 1958.
6. TURNLUND, J.R.; KEYES, W.R.; PEIFFER, G.L.; CHIANG G. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men during depletion and repletion. **American Journal of Clinical Nutrition**, 61, 1102-1109. 1995.
7. TURNLUND, J.R.; KEYES, W.R.; PEIFFER, G.L. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. **American Journal of Clinical Nutrition**, 62, 790-796. 1995.
8. WERNER, E.; GIUSSANI, A.; HEINRICHS, U.; ROTH, P.; GREIM, H. Biokinetic studies in humans with stable isotopes as tracers. Part 2: Uptake of molybdenum from aqueous solutions and labeled foodstuffs. **Isotopes in Environmental and Health Studies**, 34 (3), 297-301. 1998.
9. WERNER, E.; ROTH, P.; HEINRICHS, U.; GIUSSANI, A.; CANTONE, M.C., ZILKER, T.H.; FELGENHAUER, N.; GREIM, H. Internal biokinetic behavior of molybdenum in humans studied with stable isotopes as tracers. **Isotopes in Environmental and Health Studies**, 36 (2), 123-32. 2000.
10. MARCILESE, N.A.; AMMERMAN, C.B.; VALSECCHI, R.M.; DUNAVANT, B.G.; DAVIS, G.K. Effect of dietary molybdenum and sulfate upon copper metabolism in sheep. **The Journal of Nutrition**, 99, 177-183. 1969.
11. TSONGAS, T.A.; MEGLEN, R.R.; WALRAVENS, P.A.; CHAPPELL, W.R. Molybdenum in the diet: an estimate of average daily intake in the United States. **American Journal of Clinical Nutrition**, 33, 1103-1107. 1980.
12. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Elementos traço na nutrição e saúde humanas. **Editora Roca**, São Paulo 125-134. 1998.
13. HALVERSON, A.W.; PHIFER, J.H.; MONTY, K.J. A mechanism for the copper-molybdenum interrelationship. **The Journal of Nutrition**, 71, 95-100. 1960.
14. SIEVERS, E.; OLDIGS, H.D.; DÜRNER, K.; KOLLMANN, M.; SCHAUB, J. Molybdenum balance studies in premature male infants. **Europe Journal of Pediatric**,

160 (2), 109-113. 2001.

15. CASEY, C.E.; NEVILLE, M.C. Studies in human lactation 3: molybdenum and nickel in human milk during the first month of lactation. **American Journal of Clinical Nutrition**, 45, 921-926. 1987.
16. BOUGLE, D.; BUREAU, F; FOUCAULT, P; DUHAMEL, J.F.; MULLER, G.; DROSDOWSKY, M. Molybdenum content of term and preterm human milk during the first 2 months of lactation. **American Journal of Clinical Nutrition**, 48, 652-654. 1988.
17. HIGGINS, E.S.; RICHERT, D.A.; WESTERFELD, W.W. Molybdenum deficiency and tungstate inhibition studies. **Journal of Nutrition**, 59, 539. 1956.
18. SEELIG, M.S. Review: relationships of copper and molybdenum to iron metabolism. **American Journal of Clinical Nutrition**, 25, 1022-1037. 1972.
19. KELLEY, M.K.; AMY, N.K. Effect of molybdenum-deficient and low iron diets on xanthine oxidase activity and iron status in rats. **Journal of Nutrition**, 114 (9), 1652-1659. 1984.
20. AWAI, M.; BROWN, E.B. Examination of the role of xanthine oxidase in iron absorption by the rat. **Journal Laboratory of Clinical Medicine**, 73, 366-378. 1969.
21. SHIRLEY, R.L.; JETER, M.A.; FEASTER, J.P.; MCCALL, J.T.; OUTLER, J.C.; DAVIS, G. K. Placental transfer of Mo99 and Ca45 in swine. **Journal of Nutrition**, 54, 59-64. 1954.
22. SEELIG, M.S. Proposed role of copper-molybdenum interaction in iron-deficiency and iron-storage diseases. **American Journal of Clinical Nutrition**, 26, 657-672. 1973.
23. KINNEY, T.D.; KAUFMAN, N.; KLAVINS, J.V. Xanthine oxidase activity and iron storage in the liver. **Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine**, 108, 22-24. 1961.
24. NEARY, E.R. The use of molybdenized ferrous sulfate in the treatment of true iron deficiency anemia of pregnancy. **American Journal of Clinical Nutrition**, 212, 76-82. 1946.
25. DIECKMANN, WJ.; PRIDDLE, H.D.; KING, J.A.; FORMAN, J. B. The prophylactic use of molybdenum-iron complex in pregnant patients. **American Journal of Clinical Nutrition**, 59(2), 442-444. 1950.
26. DIECKMANN, W.J.; PRIDDLE H.D. Anemia of pregnancy treated with molybdenum-iron complex. **The American Journal of Obstetric & Gynecology**, 57(3), 541-546. 1949.
27. SALZANO, A.C.; BATISTA-FILHO, M; FLORES, H.; CALADO, C.L.A. Prevalência da anemia no ciclo gestacional em dois Estados do Nordeste brasileiro, Pernambuco e Paraíba. **Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas**, v. 13 (4-6), p. 211-214. 1980.

28. SALZANO, A.C.; TORRES, M.A.; BATISTA-FILHO, M.; ROMANI, S.A.M. Anemias em crianças de dois serviços de saúde de Recife, PE (Brasil). **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 9, p. 499-507. 1985.
29. SZARFARC, S.C. Anemia ferropriva em populações da Região Sul do Estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 6, p. 125-133. 1972.

2 SEGUNDO ARTIGO DE REVISÃO: PAPEL DO MOLIBDÊNIO NA ETIOLOGIA DA ANEMIA

Papel do molibdênio na etiologia da anemia

Raquel Araújo Santana¹, Hernando Flores², Maria Helena Chagas³, Florisbela A.C.S. Campos⁴

- 1 - Prof. Assistente II - Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição, CCS/UFPE
End.: Av. Raimundo Diniz, 237, IPSEP, Recife, PE. CEP- 51190-720
- 2 - Prof. Titular - Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição, CCS/UFPE
End. Rua Mamanguape, 555 ap. 502, Boa Viagem, Recife, PE. CEP - 51020-250
- 3 - Prof. Adjunto IV - Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição, CCS/UFPE
End. Estrada do Encanamento, 350, ap. 303-A, Parnamirim, Recife, PE. CEP 520060-210
- 4 - Prof. Adjunto IV - Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição, CCS/UFPE
End. Rua Carlos Pereira Falcão , 743, ap. 1.104, Boa Viagem, Recife, PE. CEP 51021-350

Correspondência: Raquel Araújo de Santana

Laboratório de Bioquímica da Nutrição - Departamento de Nutrição - CCS

Universidade Federal de Pernambuco

Campus Universitário, s/n, Cidade Universitária

Recife - Pernambuco – Brasil, CEP 50670-901

E-mail: rsantana@nutricao.ufpe.br

Apoio Institucional:

- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (Bolsas de Iniciação Científica)
- Programme for Appropriate Technology in Health - PATH Canada (Apoio financeiro)

RESUMO:

A anemia costuma ser considerada carência de ferro, embora nem sempre haja razões científicas para isso, portanto há meio século se sabe, tanto de experiências clínicas quanto de desapontadores resultados de observações epidemiológicas, que o ferro não é o único responsável pela manutenção da eritropoese. O molibdênio faz parte da estrutura de enzimas da cadeia respiratória e participa no mecanismo de oxi-redução da xantina e hipoxantina, no metabolismo das purinas. Em certos estados fisiológicos, principalmente na infância e na gestação, a concentração de cobre pode aumentar a ponto de torná-lo competidor do molibdênio, essencial para a síntese de uma enzima, a xantina oxidase, que cumpre uma função indispensável no manejo dos estoques orgânicos de ferro. O molibdênio foi usado como suplemento, no tratamento da anemia ferropriva de gestantes, no fim da década de 50 do século XX, prática abandonada desde a década de 70.

UNITERMOS: Molibdênio, cobre, ferro, xantina oxidase.

ABSTRACT:

Anaemia use to be considered lack of iron. Although not often exist scientific reasons for that, for half century we know, from clinic experiences whit disappointing results to epidemiological observation, that iron is not the only responsible for the maintenance of erythrocyte synthesis. It's known that the molibdênio belongs to the structure of the respiratory chain enzymes and participate on the mechanism of oxi-reduction to the xanthine and the hypoxanthine on the purine's metabolism. On certain physiologic states, mainly in the childhood and the pregnancy, the concentration of copper may increase the level that turns it competitor for molybdenum, essential for the synthesis of one enzyme, the xanthine oxidase, which performance an indispensable function on the management to the iron organic stock. The molibdênio was used as supplement on the treatment to the anaemia cause by iron deficiency in pregnant women at the end of 50's and XX century, practice abandoned since 70's.

KEYWORDS: Molybdenum, copper, iron, xanthine oxidase

2.1 INTRODUÇÃO

2.1.1 *Prevalência da Deficiência de Ferro*

A deficiência de ferro é, nos primórdios do século XXI, o problema nutricional de maior prevalência no mundo. Ela constitui – há mais de quatro décadas – preocupação prioritária da Organização Mundial da Saúde (IAEA, USAID & WHO, 1975). Por causa da magnitude e das conseqüências da anemia no mundo, a FAO/OMS, em 1990 e 1992, patrocinaram um acordo, na Conferência Internacional de Nutrição, em Roma, visando a reduzir em 1/3 a prevalência da deficiência de ferro até o ano 2000 (FAO/WHO, 1992).

A deficiência de ferro, considerada a principal causa da anemia, em nível epidemiológico, atinge cerca de 1/3 da população mundial (2 bilhões de pessoas), sobretudo gestantes, lactantes e pré-escolares (SZARFARC & SOUZA, 1997). Em países desenvolvidos, como os EUA e o Japão, e na Europa, acomete de 10 a 20% das mulheres em idade reprodutiva e, em países em desenvolvimento, 2/3 das crianças sofrem de anemia por deficiência de ferro (WEST, 1996). Na Índia, a prevalência da anemia é estimada em 60% das crianças menos favorecidas (JAIN et al., 2000). Tal cifra varia pouco entre regiões e países em vias de desenvolvimento.

No Brasil, estima-se que a anemia atinge 50% das gestantes e das crianças pré-escolares. Na Zona da Mata de Pernambuco, estudos identificaram a afecção em 54,5% dos casos, com déficit de hemoglobina em mais de 80% na faixa etária de 6 meses a 2 anos de idade (SALZANO et al., 1980; SALZANO et al, 1985; ROMANI et al., 1991;). Cifras semelhantes foram encontradas no Estado de São Paulo, considerado afluyente, onde se associou o baixo peso dos recém-nascidos à deficiência de ferro (NEUMAN et al., 2000).

2.1.2 Causas e Consequências da Deficiência de Ferro

Os aspectos mais importantes do metabolismo do ferro, para o desenho de Programas de Intervenção, seriam: o controle da absorção e excreção do ferro, a biodisponibilidade (inclusive na presença de outros componentes da dieta), o transporte e armazenamento, o aumento da demanda (em certos estados fisiológicos e patológicos) e o estado dos estoques no organismo. A absorção e a excreção do ferro são controladas com muita precisão pelo próprio organismo. A absorção é o fator primário, que controla a quantidade de ferro orgânico (FAO, 1988). As células da mucosa intestinal estão “programadas” para reter certa quantidade de ferritina, que guarda uma relação direta com o nível de ferro no organismo. Na descamação da mucosa intestinal, essa porção é eliminada e a quantidade de ferritina fecal depende da quantidade na mucosa e no sangue. Quando os estoques de ferro no organismo estão normais, a quantidade de ferritina fecal é um indicador do nível de absorção de ferro (HUNT & ROUGHHEAD, 2000; MONSEN, 1999).

Refeições com quantidades similares de ferro podem apresentar biodisponibilidades muito diferentes, dependendo da relação entre ferro orgânico (hemínico) e inorgânico, e dos efeitos específicos de facilitadores e bloqueadores da absorção (HUNT, 2001).

A dieta típica ocidental fornece em torno de 15mg de ferro inorgânico e até 5 mg de ferro hemínico por dia, uma relação de aproximadamente 6/3,5. As concentrações de fitatos, fosfatos e ácido oxálico reduzem a biodisponibilidade do ferro inorgânico, porque se ligam ao ferro, formando compostos que não são absorvidos. A presença de carne na dieta, por sua vez, aumenta a biodisponibilidade do ferro inorgânico (MONSEN et al., 1978; HENRY & MILLER, 1995). Assim, os compostos que promovem e reduzem a absorção são fatores importantes na biodisponibilidade do ferro ingerido.

O ferro inorgânico, principalmente dos vegetais, representa a maior fonte de ferro da dieta, em países em desenvolvimento. Acredita-se que a baixa biodisponibilidade desse tipo de ferro seja a maior causa da deficiência (BENITO & MILLER, 1998).

O aumento da demanda de ferro, durante as fases de crescimento e gestação, decorre da necessidade de expandir a massa de células vermelhas e tecidos. A demanda de ferro também aumenta nas infecções parasitárias, diminuindo a absorção, o que contribui para a depleção dos estoques orgânicos, provocando anemia.

A anemia parece não ter uma definição universal. De fato, para muitos, a prevalência da deficiência de ferro (Iron Deficiency-ID) equivale à prevalência de anemia por deficiência de ferro (Iron Deficiency Anemia - IDA). Isso se deve à utilização da concentração de hemoglobina como indicador quase universal de anemia e de deficiência de ferro, tomada esta como causa virtualmente única daquela. No entanto, a concentração de hemoglobina pode ser afetada por vários outros fatores, se bem que de importância epidemiologicamente menor, tais como desidratação, tabagismo, inflamações crônicas, infecções crônicas, hemorragias, desnutrição protéico-calórica, deficiência de vitamina B₁₂, deficiência de ácido fólico, hemoglobinopatias e outros (BEARD et al., 1996).

A sequência de eventos na depleção dos estoques de ferro começa pela redução da ferritina plasmática, levando à diminuição da concentração da hemoglobina, diminuição do volume do eritrócito e redução da mioglobina, e, por outro lado, ao aumento da protoporfirina eritrocitária, no plasma, e da transferrina, na superfície das células e no plasma. Quando a saturação da transferrina atinge 15-16%, reduz-se a quantidade de ferro disponível para os tecidos e diminui o suprimento de ferro para a medula óssea, o que resulta na incapacidade de manter a eritropoese em níveis normais (BEARD et al., 1996).

A anemia, em estágios iniciais da gestação, resulta, com frequência, em parto prematuro e baixo peso das crianças, ao nascer. A anemia severa contribui para o aumento das taxas de mortalidade materna (FAO, 1988; SCHOLL & HEDIGER, 1994). Por outro lado, em crianças com deficiência de ferro, tem-se observado comprometimento do desempenho mental, incluindo apatia, irritabilidade e redução da atenção e da capacidade de aprendizagem. Deve-se isso à menor participação do ferro na composição de hemoproteínas, enzimas e citocromos, que fazem parte do metabolismo energético (SCHOLL & HEDIGER, 1994). No adulto, a deficiência causa de 5 a 10% de redução na capacidade de trabalho, seja físico, seja mental.

2.2 PROGRAMAS DE COMBATE À DEFICIÊNCIA DE FERRO

A OMS e o Grupo Internacional Consultor de Anemia Nutricional (INACG) definiram quatro estratégias, para erradicar as carências específicas, como a de ferro: a *fortificação de alimentos de consumo universal*, a *suplementação oral ou intramuscular de ferro*, a *diversificação dietética e medidas de saúde pública*, para combater fatores ambientais, que podem afetar a absorção e/ou aumentar as necessidades metabólicas de ferro (SIMMONS, 1984; TROWBRIDGE et al., 1993; VIJAYARAGHAVAN, 1995).

2.2.1 Programas de Suplementação

A suplementação é a estratégia de intervenção mais utilizada no combate à carência de ferro. Sem embargo, há muita controvérsia quanto à sua eficiência. Os programas de suplementação são justificados pela tentativa de reduzir-se a alta prevalência de IDA no mundo, em curto prazo, principalmente em gestantes e crianças menores de 2 anos, os grupos mais afetados por aumento das taxas de morbidade e mortalidade, em decorrência da anemia

(SZARFARC & SOUZA, 1997). No entanto, tais programas geralmente apresentam problemas operacionais, como a baixa aderência. Entre as causas, poderiam estar os efeitos colaterais, atribuídos ao tratamento, sobretudo os distúrbios gastrointestinais.

Outro problema com respeito aos programas de suplementação é o prazo de repleção dos estoques hepáticos, após o término da distribuição periódica, especialmente em países onde o risco de doenças infecciosas é alto e a ingestão diária de ferro é reduzida, em qualidade e quantidade (PONSDOMENECH et al., 1993).

Recentemente, tem-se proposto um esquema de suplementação semanal, que reduziria os custos de operação, causaria menor influência sobre a absorção e o balanço de outros micronutrientes, reduziria os riscos de superdosagem e poderia aumentar a aderência, exigindo menor envolvimento do pessoal de saúde (VITERI, 1999). Os estudos sobre essa estratégia indicam que os programas de suplementação intermitente são tão sustentáveis e eficazes, quanto os de suplementação diária, embora esta última tenha maior eficiência na correção dos níveis de hemoglobina. Em condições não bem controladas, a suplementação, particularmente com frequência semanal, não parece ser eficiente no tratamento da anemia (BEATON & MCCABE, 1999). Na Indonésia e na China, crianças pré-escolares apresentaram um aumento da ferritina sérica maior no grupo de suplementação diária, o que poderia ser devido à superdosagem de ferro, ao longo do período de tratamento (SCHULTINK & DILLON, 1998).

Um estudo transversal com crianças de 1 a 2 anos, na Índia, mostrou que o nível socioeconômico e a escolaridade materna, o peso ao nascer, o número de irmãos e o tipo de alimento no desmame não têm relação com a prevalência da anemia, ao passo que a época do desmame, o estado nutricional e a suplementação precoce com ferro parecem ter impacto positivo sobre a prevalência da anemia (JAIN et al., 2000).

Um estudo desenvolvido em crianças mexicanas pré-escolares, utilizando a suplementação com sulfato ferroso, durante um ano, demonstrou que a hemoglobina não respondeu à suplementação com o ferro. Após 12 meses de suplementação, não houve diferença significativa entre o grupo suplementado e o placebo, quanto à prevalência da anemia, associada à desnutrição crônica e a múltiplas deficiências em micronutrientes (ALLEN et al., 2000).

Diversos estudos em gestantes, crianças e adultos, na Indonésia, mostraram a importância dos programas de suplementação para a melhoria do rendimento escolar e do trabalho, reduzindo a morbidade e a mortalidade e melhorando a produtividade nas atividades domésticas e profissionais, com reflexos nos índices econômicos e sociais (KOSEN et al., 1998). Uma pesquisa com mulheres operárias, na China, revelou que a suplementação com sulfato ferroso melhorou o rendimento das anêmicas e diminuiu o estresse cardíaco, durante o trabalho. A participação do ferro em enzimas mitocondriais de transferência de elétrons, que têm impacto na eficiência do trabalho muscular, pode explicar como o aumento nos valores de hemoglobina melhora a capacidade física (LI et al., 1994).

Os programas de distribuição de suplementos de ferro têm sido eficientes na redução dos índices de anemia, apenas quando aliados a outros fatores, como controle dos serviços médico-laboratoriais, controle de aderência, conscientização bem sucedida da população-alvo etc.

2.2.2 Programas de Fortificação

Uma alternativa válida, e geralmente bem sucedida, para suprir carências alimentares específicas, é a fortificação de alimentos, que pode ser considerada redistribuição de micronutrientes pouco ubíquos na Natureza, mediante sua incorporação em alimentos-vetores, de largo consumo. Isso minimiza os problemas de controle de aderência ao programa, dosagem e periodicidade.

O ferro hemínico, como se denomina o incorporado numa proteína (hemoglobina, mioglobina etc.), chega a ser 10 vezes mais biodisponível que o ferro inorgânico, principalmente porque é absorvido com maior facilidade e está menos sujeito à interação com outros componentes da dieta, dado que se encontra na forma de um complexo porfirínico. Isso também permite períodos de prateleira ou de armazenamento maiores que o de alimentos enriquecidos com ferro inorgânico (SCHUMANN & ELSENHANS, 1998).

Apesar da sua menor biodisponibilidade, o ferro inorgânico é a matéria prima mais utilizada para a fortificação, por seu baixo custo e pela existência de tecnologia adequada à fortificação de diversos alimentos com vários compostos de ferro. Contudo, reações catalíticas de oxidação podem levar a alterações do aspecto do alimento-vetor, principalmente rancidez, com conseqüências para a cor, o aroma e o sabor (SCHUMANN & ELSENHANS, 1998).

O sulfato ferroso é uma das formas de ferro mais utilizadas na fortificação da farinha de trigo para panificação, de consumo relativamente rápido após a produção, e em fórmulas infantis, sem alterações organolépticas com efeito prático (ZIEGLER & FOMON, 1996). O lactato e o glutamato ferroso são utilizados na fortificação do leite e produtos à base de soja, apesar do seu alto custo. O complexo ferro-sódio-etilenodiaminotetra-acetato (Fe-Na-EDTA) é utilizado em subprodutos do pescado e no açúcar. A adição de ascorbato aumenta significativamente a biodisponibilidade do ferro (SCHUMANN & ELSENHANS, 1998).

A escolha do alimento-vetor é fundamental para a eficiência do programa. Esse alimento deve ser produzido e distribuído localmente, para facilitar o processo de adição do fortificante e deve assegurar a integridade das características organolépticas. Além disso, deve-se escolher um alimento que faça parte das principais refeições dos grupos de alto e baixo nível socioeconômico (SALZANO et al., 1980)

A fortificação de alimentos é uma medida largamente utilizada nos países desenvolvidos, há mais de meio século, no combate e prevenção de carências específicas de micronutrientes. Nos Estados Unidos, o consumo de ferro tem aumentado, entre 1960 e 1980, de 9,1 mg/dia, para 15,5 mg/dia. Em 1971, 32% das crianças norte-americanas recebiam alimentos fortificados com ferro, já nos primeiros meses de vida, um percentual que, nos últimos 20 anos, aumentou para 77% (ZIEGLER & FOMON, 1996). Esse aumento no consumo de alimentos industrializados fortificados pode ser explicado pela criação e desenvolvimento de programas federais de assistência a famílias de baixa renda, com especial atenção às mulheres e crianças. As fórmulas à base de leite são os alimentos-vetores de preferência para crianças, porque são consumidos em quantidades pré-determinadas e podem incorporar o sulfato ferroso sem alteração de cor ou sabor (rancificação). Algumas fórmulas incluem também ácido ascórbico, para aumentar a biodisponibilidade do ferro. Os laticínios e, em geral, os produtos à base de soja e os cereais também são vetores adequados (ZIEGLER & FOMON, 1996). A biodisponibilidade nessas fórmulas é tal, que a incorporação de ferro no eritrócito chega a 10,3% do conteúdo de ferro no alimento e as melhores concentrações para fortificação estão em torno de 8 a 12 mg/L, nas fórmulas à base de leite de vaca. As crianças respondem bem aos alimentos fortificados, tanto em termos de tratamento, quanto de prevenção (ZIEGLER & FOMON, 1996).

De acordo com um estudo desenvolvido na China, um grupo de crianças incorporou à dieta tradicional um cereal enriquecido com 40 mg de ferro/100g. Ao final de 3 meses, a

concentração média de hemoglobina aumentou discretamente de $13,3 \pm 1,0$ g/dL para $13,6 \pm 1,0$ g/dL. No entanto a prevalência da anemia ($Hb < 12$ g/dL) caiu de 26,3% para 8,2% no grupo experimental. No grupo-controle, a média de hemoglobina caiu de $13,8 \pm 1,05$ g/dL para $13,2 \pm 1,0$ g/dL e a incidência de anemia permaneceu inalterada em 19,0% (LI & WANG, 1988). Esse estudo, além de mostrar a eficiência do alimento fortificado, mostra que a média não é um bom indicador de “impacto”.

No Brasil, a utilização de leite fortificado com quelato de ferro e aminoácidos foi eficaz em reduzir a prevalência da anemia de 62% para 41%, depois de 6 meses de tratamento, e para 26%, após um ano (TORRES; LOBO et al., 1996). O leite em pó fortificado com ferro e ácido ascórbico alcançou resultados ainda melhores: uma redução da anemia de 72% para 38%, em 3 meses, e para 18%, em 6 meses (Torres; Sato et al, 1996).

A fortificação de alimentos básicos é uma medida de baixo custo, eficaz e eficiente na recuperação dos casos de deficiência sub-clínica não-severa, por ser facilmente adaptada à dieta do grupo-alvo, atingindo quase a totalidade dos indivíduos afetados pela deficiência e prevenindo novos casos. O fortificante não apresenta efeitos colaterais ou riscos de superdosagem, e o alimento pode ser armazenado sem risco de perdas da disponibilidade do elemento na fórmula.

2.2.3 Papel do Molibdênio: Evidências

Na tentativa de otimizar o uso de fortificantes ou suplementos, têm-se utilizado combinações de nutrientes, para aumentar a biodisponibilidade ou corrigir o nível de outros metabólitos, que podem estar associados à deficiência de ferro. Vitamina A, ácido ascórbico, Vit B12, ácido fólico, zinco e cobre estão entre os micronutrientes que se acrescentam aos alimentos fortificados com o ferro (ASH et al., 2000; ZAVALETA et al., 2000).

Existe evidência de interação de cobre e molibdênio no metabolismo do ferro, sendo possível que o excesso de um leve ao déficit relativo do outro (SEELIG, 1973).

O cobre é transportado por uma proteína plasmática (carregadora), a ceruloplasmina, ligada ao metabolismo do ferro, acelerando sua oxidação a férrico, e parece determinar a formação de transferrina- Fe^{+3} (SEELIG, 1972). Na ausência de cobre, a oferta de transferrina para os tecidos não é adequada. Animais de laboratório, com deficiência de cobre, mas recebendo ferro, desenvolvem hipoferremia, com estoques normais de ferro hepático. O excesso de cobre na alimentação também conduz a estados de anemia microcítica, anemia hemolítica, hemoglobinúria e dano hepático, em ratos. No homem, leva a estados de anormalidades similares (SEELIG, 1972).

A importância do molibdênio foi reconhecida depois da sua identificação na estrutura de enzimas intracelulares, que também contêm ferro: a xantina oxidase e a aldeído-oxidase (MAZUR et al., 1958; LENER & BÍBR, 1984). O molibdênio é responsável pelo aumento do nível de xantina oxidase no fígado e na mucosa intestinal. Tal enzima promove a redução do ferro da ferritina, liberando-o para o plasma (LENER & BÍBR, 1984).

A elevação dos níveis séricos de cobre, durante a gestação e na idade pré-escolar, e a diminuição simultânea do ferro sérico parecem ser de natureza fisiológica (SEELIG, 1972; SEELIG, 1973). O cobre competiria com o molibdênio na formação da xantina oxidase, produzindo uma enzima inativa, com acúmulo conseqüente de ferro no fígado e menor disponibilidade para a periferia (SEELIG, 1972; SEELIG, 1973).

A suplementação com ferro, em ratos com deficiência de molibdênio, produziu acúmulo hepático de ferro não-hemínico (KELLEY, 1984).

No feto, um baixo nível de molibdênio e um alto nível de cobre podem ser parcialmente responsáveis pela diminuição da atividade da xantina oxidase hepática, que

impediria ou retardaria a conversão de Fe^{+++} (férico) na ferritina em Fe^{++} (ferroso) e levaria a um contínuo armazenamento de ferro na ferritina, bloqueando sua liberação (DIECKMANN et al., 1949; DIECKMANN et al., 1950).

Na hipóxia, condição que estimula a síntese de eritrócitos e aumenta a incorporação de ferro na hemoglobina, Mazur e colaboradores observaram *in vivo* o aumento no nível dos substratos da *xantina oxidase* e a posterior redução do ferro da ferritina com a conseqüente liberação do ferro para o plasma (MAZUR et al., 1958).

A liberação do ferro da ferritina hepática ocorre após a sua redução de férico a ferroso, pela xantina oxidase, e a ceruloplasmina interfere na sua oxidação, quando se liga à transferrina. Essas duas enzimas, fundamentais para a homeostase do ferro no organismo, são dependentes de molibdênio e cobre, respectivamente (NEARY, 1946; DIECKMANN et al., 1950; MAZUR et al., 1958; SEELIG, 1972; SEELIG, 1973; KELLEY, 1984).

2.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Se um preparado contendo molibdênio (com ou sem ferro) for efetivo no tratamento e prevenção da anemia gravídica, permitirá aumentar várias vezes a eficiência e eficácia dos programas de intervenção nutricional, nessa área, levando, eventualmente, à erradicação da anemia, em largos segmentos da população.

Sabe-se, de longa data, que o tratamento da anemia na gravidez responde melhor à combinação de suplementos de ferro e molibdênio (DIECKMANN et al., 1949), de modo que se torna necessário, anos depois que tais observações foram deixadas de lado, determinar o papel do molibdênio, separadamente ou em conjunto com o ferro, na anemia da infância.

2.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEN, L. H.; ROSADO, J. L.; CASTERLINE, J. E.; LOPEZ, P.; MUNOZ, E.; GARCIA, O. P.; MARTINEZ, H. Lack of hemoglobin response to iron supplementation in anemic Mexican preschoolers with multiple micronutrient deficiencies. **American Journal of Clinical Nutrition**, 71(6), 1485-1494. 2000.
2. ASH, D. M.; LATHAM, M. C.; TATALA, S. R.; MEHANSHO, H.; NDOSSI, G. D.; FROGILLO, E. A. Effect of a multiple micronutrient fortified beverage on anemia, vitamina A status and growth in tanzanian school children. **INACG Symposium**. USA, INACG. 2000.
3. BEARD, J. L.; DAWSON, H.; PINERO, D. J. Iron metabolism: A comprehensive review. **Nutrition Reviews**, 54(10), 295-317. 1996.
4. BEATON, G.H & MCCABE, G.P. Efficacy of intermittent iron supplementation in the control of iron deficiency anemia in depeveloping countries. Canada: **The Micronutrient Initiative**, 1999.
5. BENITO, P. & MILLER, D. Iron absorption and bioavailability: An updated review. **Nutrition Research**, 18(3), 581-603. 1998.
6. DIECKMANN, W.J.; PRIDDLE, H.D.; KING, J.A.; FORMAN. J.B. The prophylactic use of molybdenum-iron complex in pregnant patients. **American Journal of Clinical Nutrition**; v.59 (2) :442-4. 1950.
7. DIECKMANN, W. J.; PRIDDLE, H. D.; TURNER, R.; TREPTOW, B. Anemia of pregnancy treated with molybdenum-iron complex. **American Journal of Obstetric and Gynecologic**, 57(3), 541-546. The University of Chicago. 1949.
8. FAO. Requirements of vitamin A, Iron, folate and vitamin B12. Report of a Joint FAO/WHO Exper Consultation. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1988.
9. FAO/WHO. International Conference on Nutrition: World Declaration and Plan of Action for Nutrition. Rome: FAO/WHO, 1992.
10. HENRY, P. R. & MILLER, E. R. Iron bioavailability. Ammerman, C. B., Baker, D. H., and Lewis, A. J. Bioavailability of Nutrients for Animals. 169-199. 525 B Street/Suite 1900/San Diego/CA 92101-4495, Academic Press Inc. 1995.
11. HUNT, J.H. How important is dietary iron bioavailability? **American Journal of Clinical Nutrition**. 73:3-4. 2001.
12. HUNT, J. R. & ROUGHEAD, Z. K. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. **American Journal of Clinical Nutrition**, 71(1), 94-102. 2000.
13. IAEA, USAID & WHO. Control of nutritional anaemia with special reference to iron

deficiency. Report of an IAEA/USAID/WHO joint meeting. Geneva, Switzerland, World Health Organization. 1975.

14. JAIN, S.; CHOPRA, H.; GARG, S.K.; BHATNAGAR, M.; SINGH, J.V. Anemia in children: early iron supplementation. **Indian Journal of Pediatric**, 67 (1):19-21. 2000.
15. KELLEY, M. K.; AMY, N. K. Effect of molybdenum-deficient and low iron diets on xanthine oxidase activity and iron status in rats. **Journal of Nutrition**, 114, 1652-59. 1984.
16. KOSEN, S.; HERMAN, S.; SCHULTINK, W. An overview of studies on iron deficiency in Indonesia. **Nutrition Research**, 18(12), 1935-1941. 1998.
17. LENER, J. & BÍBR, B. Effects of molybdenum on the organism (a review). **Journal of Hygiene Epidemiology Microbiology and Immunology**, 405-419. 1984.
18. LI, R. W.; CHEN, X. C.; YAN, H. C.; DEURENBERG, P.; GARBY, L.; HAUTVAST, J. G. A. J. Functional Consequences of Iron Supplementation in Iron-Deficient Female Cotton Mill Workers in Beijing, China. **American Journal of Clinical Nutrition**, 59(4), 908-913. 1994.
19. LI, T. & WANG, W.M. Efficacy of iron-fortified infant cereals in the prevention of iron deficiency in infants in China. **Nutrition Reports International**; 37:695-701. 1988.
20. MAZUR, A.; GREEN, S.; SAHA, A.; CARLETON, A. Mechanism of release of ferritin iron in vivo by xanthine oxidase. **Journal of Clinical Investigation**; 37:1809-17. 1958.
21. MONSEN, E. R. The ironies of iron. **American Journal of Clinical Nutrition**; 69:831-2. 1999.
22. MONSEN, E. R.; HALLBERG, L.; LAYRISSE, M.; HEGSTED, D. M.; COOK, J. D.; MERTZ, W.; FINCH, C. A. Estimation of available dietary iron. **American Journal of Clinical Nutrition**, 8;31(1):134-41. 1978.
23. NEARY, E. R. The use of molybdenized ferrous sulfate in the treatment of true iron deficiency anemia of pregnancy. **American Journal of Clinical Nutrition**, 212, 76-82. 1946.
24. NEUMAN, N.A.; TANAKA, O.Y.; SZARFARC, S.C.; GUIMARAES, P.R.; VICTORA, C.G. Prevalencia e fatores de risco para a anemia no Sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**; 34 (1):56-63. 2000.
25. PONSDOMENECH, G.M.A.; GONZÁLEZ, J.B.; AFONSO, R.A.; CORREA, M.A.G.; GONZÁLEZ, F.Y.P. Efectos de la suplementación con hierro en un grupo de escolares. **Revista Cubana de Alimentación e Nutrición**; 7:26-31. 1993.
26. ROMANI, S.A.M.; LIRA, P.I.C.; BATISTA FILHO, M.; SEQUEIRA, L.A.S.; FREITAS, C.L.C. Anemias em pré-escolares: diagnóstico, tratamento e avaliação; Recife, PE, Brasil. **Archivos Latinoamericanos Nutrición**; 41 :159-67. 1991.
27. SALZANO, A. C.; BATISTA-FILHO, M.; FLORES, H.; CALADO, C. L. A. Prevalência da anemia no ciclo gestacional em dois Estados do Nordeste brasileiro,

- Pernambuco e Paraíba. **Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas** 13(4-6), 211-214. 1980.
28. SALZANO, A. C.; TORRES, M A.; BATISTA-FILHO, M.; ROMANI, S. A. M. Anemias em crianças de dois serviços de saúde de Recife, PE (Brasil). **Revista de Saúde Pública**, 9, 499-507. 1985.
 29. SCHOLL, T. O. & HEDIGER, M. L. Anemia and Iron-Deficiency Anemia - Compilation of Data on Pregnancy Outcome. **American Journal of Clinical Nutrition** 59(2 Suppl.), S492-S501. 1994.
 30. SCHULTINK, W. & DILLON, D. Supplementation strategies to alleviate iron deficiency: Experiences from Indonesia. **Nutrition Research**, 18(12), 1943-1952. 1998.
 31. SCHUMANN, K. & ELSENHANS, B., Maurer, A. Iron supplementation. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology** 12(3), 129-140. 1998.
 32. SEELIG, M. S. Proposed role of copper-molybdenum interaction in iron-deficiency and iron-storage diseases. **American Journal of Clinical Nutrition**; 26:657-72. 1973.
 33. SEELIG, M. S. Review: relationship of copper and molibdenum to iron metabolism. **American Journal of Clinical Nutrition** 25, 1022-1037. 1972.
 34. SIMMONS, W. K. Control of anaemia in the English-speaking Caribbean. **West Indies Medical Journal**; 33:213. 1984.
 35. SZARFARC S. & SOUZA S. Prevalence and risk factor in iron deficiency and anemia. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**; 47 (2 suppl):35-8. 1997.
 36. TORRES, M. A.; LOBO, N. F.; SATO, K.; QUEIROZ, S. S. Fortificação do leite fluido na prevenção e tratamento da anemia carencial ferropriva em crianças menores de 4 anos. **Revista Saúde Pública** 30(4), 350-357. 1996.
 37. TORRES, M. A.; SATO, K.; JULIANO, Y.; QUEIROZ, S. S. O leite em pó fortificado com ferro e vitamina C como medida de intervenção no combate a anemia carencial ferropriva em crianças atendidas em Unidade Básica de Saúde. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición** 46(2), 113-117. 1996.
 38. TROWBRIDGE, F.L.; HARRIS, S.S.; COOK, J.; DUNN, J.T.; FLORENTINO, R. F; KODYAT, B.A.; MANNAR, M.G.V.; REDDY, V.; TONTISIRIN, K.; UNDERWOOD, B.A.; YIP, R.. Coordinated strategies for controlling micronutrient malnutrition - A technical workshop. **Journal of Nutrition** 1993;123:775-87 (abstr). 1993.
 39. VIJAYARAGHAVAN, K. Strategies for control of micronutrient malnutrition. **Indian Journal of Medical Research** 102, 216-222. 1995.
 40. VITERI, F.E. Iron supplementation as a strategy for the control of iron deficiency and ferropenic anemia. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**; 49 (3 Suppl 2):15S-22S. 1999.
 41. WEST, C. E. Strategies to control nutritional anemia. **American Journal of Clinical**

Nutrition, 64(5), 789-790. 1996.

42. ZAVALETA, N., CAULFIELD, L. E., GARCIA, T. Changes in iron status during pregnancy in Peruvian women receiving prenatal iron and folic acid supplements with or without zinc. **American Journal of Clinical Nutrition** 71(4), 956-961. 2000.
43. ZIEGLER, E. E. & FOMON, S. J. Strategies for the prevention of iron deficiency: Iron in infant formulas and baby foods. **Nutrition Reviews** 54(11), 348-354. 1996.

3 ARTIGO ORIGINAL: PAPEL DO MOLIBDÊNIO NA ANEMIA DA INFÂNCIA

3.1 INTRODUÇÃO

As deficiências de micronutrientes são, na atualidade, o problema nutricional de maior prevalência no mundo. A OMS identifica a deficiência de ferro como um dos problemas de saúde pública mais comuns, afetando mais de dois bilhões de pessoas, sobretudo gestantes, lactantes e pré-escolares em países em desenvolvimento.

Acredita-se que essa deficiência resulte de um consumo insuficiente de ferro biodisponível, podendo acentuar-se com o aumento da demanda, durante a gravidez e as fases de crescimento, e/ou com as perdas devidas a infecções parasitárias¹, que levam à depleção das reservas orgânicas de ferro e, em consequência, à anemia, pela diminuição do ferro sérico e pelo aumento da transferrina e protoporfirina eritrocitária livre (Anexo 1).²

A anemia diagnosticada precocemente, na gestação, está associada ao aumento do risco de baixo peso, no nascimento e parto prematuro, assim como ao ganho de peso inadequado, durante a gestação.³

A absorção de ferro é um processo regulado pela transferrina, cuja síntese depende do nível de ferro no organismo. A ceruloplasmina – também conhecida como ferroxidase I – é uma proteína que contém cobre e tem a função de catalisar a oxidação do ferro, para ligar-se à transferrina plasmática. Um estudo em humanos demonstrou que a ceruloplasminemia é responsável pelo acúmulo maciço de ferro no fígado e cérebro, interferindo na distribuição do ferro nos demais tecidos.⁴

O molibdênio, elemento-traço essencial na nutrição animal, teve sua importância reconhecida, após a identificação na estrutura de enzimas intracelulares. Ele está incorporado em proteínas, como um cofator, coordenado com átomos de enxofre de um derivado de pterina, denominado molibdopterina. Enzimas com molibdênio catalisam a transferência de um átomo de oxigênio entre a água e o substrato, em uma reação de oxi-redução de dois elétrons. Identificaram-se quatro famílias de enzimas que apresentam molibdênio como

cofator: DMSO (dimetil-sufóxido) redutase, xantina oxidase, sulfato oxidase e aldeído ferredoxina óxido-redutase.⁵

Animais com dieta livre de molibdênio e adequada em outros elementos não desenvolveram níveis esperados de xantina oxidase, no fígado ou no intestino.⁶

Alguns autores postulam que a xantina-oxidase (XO) e a ceruloplasmina têm um papel importante no metabolismo do ferro, por interferir na sua oxidação, quando se liga à transferrina, e na liberação do ferro, na ferritina.^{7,8,9,10}

A xantina-oxidase é uma metaloflavoproteína, que contém molibdênio, um oligoelemento essencial, encontrado em todos os tecidos e líquidos orgânicos.⁹

As doenças associadas com a deficiência de ferro podem refletir não apenas a insuficiência dietética, mas também a presença de fatores fisiológicos e o nível de outros metabólitos, como o cobre e o molibdênio.¹⁰ A elevação dos níveis séricos de cobre, durante a gestação e em crianças em idade pré-escolar, e a diminuição simultânea do ferro sérico parecem ser de natureza fisiológica.¹⁰ O cobre competiria com o molibdênio na formação da XO, resultando em uma enzima inativa, com o acúmulo conseqüente de ferro no fígado e menor disponibilidade para a periferia.¹⁰

A suplementação medicamentosa com sulfato ferroso constitui medida rotineira nos serviços de saúde, especialmente para crianças e gestantes, apesar da reiterada evidência de que a anemia hipocrômica ferropriva da gravidez não responde satisfatoriamente a esse tratamento.^{7,8,10,11}

Embora esses fatos sejam conhecidos há bastante tempo, a deficiência relativa de molibdênio não tem sido investigada como fator determinante ou contribuinte da anemia (Anexo 2).

A formulação de um preparado contendo molibdênio (com ou sem ferro) – efetiva no tratamento e prevenção da anemia gravídica – permitiria aumentar várias vezes a eficiência e

eficácia dos programas de intervenção nutricional nessa área, levando, eventualmente, à erradicação da anemia, em largos segmentos da população.

Em face disso, estruturou-se o presente trabalho com o objetivo de identificar o papel do molibdênio na etiologia e no tratamento da anemia, em crianças em idade pré-escolar e escolar.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.2.1 Crianças

O presente estudo foi realizado com 329 crianças de 6 creches da Prefeitura da Cidade do Recife, selecionadas aleatoriamente por um representante do Departamento de Creches da Secretaria de Educação, distribuídas por vários bairros da Cidade, foram elas: Paulo Guerra (Imbiribeira), Saber Viver (Ilha de Deus), Brasília Teimosa (Barsília Teimosa), Novo Horizonte (Mustardinha), Waldir Savluschinske (Engenho do Meio) Deus é Amor (Torrões). Tais creches atendem em média 60 crianças de ambos sexos, de 6 meses a 6 anos de idade.

O estudo contou com o consentimento expresso dos responsáveis pelas creches e pelos pais ou responsáveis pelas crianças, neste último caso em formulário “*ad hoc*”, devidamente assinado (Anexo 3).

Durante o tempo em que passam na creche, as crianças recebem entre 80 e 90% de sua alimentação diária (desjejum, almoço e merenda). No período do estudo (30 dias), não houve alteração na alimentação fornecida pelas respectivas creches.

As crianças foram divididas em 3 grupos: o primeiro (105 crianças) recebeu suplementação de 500µg de molibdênio (grupo MO); o segundo (91 crianças) recebeu combinação de 15mg de sulfato ferroso e 500µg de molibdênio (grupo SFMO); ao terceiro (133 crianças), administrou-se dose de 15mg de sulfato ferroso (grupo SF).

No momento inicial da pesquisa (T0), procedeu-se a coleta de sangue nas 329 crianças. Esses resultados do Tempo Zero (T0) serviram como parâmetro de controle. No segundo momento, porém, 30 dias após a administração do tratamento (T30), somente se pôde coletar material para avaliação em 159 crianças: 50 no grupo MO, 61 no SF e 48 no

SFMO. Foi essa nova amostra que se tomou para efeito de comparação dos dois momentos do estudo. As razões da redução da amostra estão citadas no capítulo de resultados (3.3).

3.2.2 Exame Bioquímico

A hemoglobina (Hb) foi analisada no início do estudo e depois de 30 dias de consumo dos já referidos suplementos nutricionais. Em cada um dos momentos, coletaram-se 5mL de sangue venoso, cuja análise obedeceu aos procedimentos recomendados como padrão.¹² Avaliou-se o impacto da suplementação de ferro e molibdênio mediante as curvas de distribuição de valores de hemoglobina circulante, definindo-se a anemia a partir de níveis de hemoglobina abaixo de 11mg/100mL de sangue.

3.2.3 Suplemento

Os suplementos de sulfato ferroso foram formulados pelo LAFEPE. Os de molibdênio, preparados pelo Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco.

O nível de adição de molibdênio à refeição servida em cada creche correspondeu a 500µg/dia/criança. No grupo com suplemento de sulfato ferroso e molibdênio, a proporção era de 0,5:15 (500µg de molibdênio para 15mg de ferro). Nas creches em que se ofereceu o molibdênio, todas as crianças (anêmicas e não-anêmicas) receberam o suplemento na alimentação. O sal de molibdênio foi incorporado em uma das preparações servidas às crianças, uma vez ao dia, durante 30 dias. A impossibilidade de separar o alimento que seria destinado apenas às crianças anêmicas fez com que todas elas recebessem o suplemento de molibdênio. Já o sulfato ferroso, oferecido via oral por conta-gotas, foi administrado apenas às crianças anêmicas.

3.2.4 Procedimentos Estatísticos

Utilizaram-se procedimentos estatísticos convencionais para a descrição dos resultados (medidas de tendência central e dispersão) e geração das curvas de distribuição de frequência, com a ajuda de programas estatísticos para computador, a fim de calcular e gerar tais curvas.^{13,14,15}

3.3 RESULTADOS

As observações, no início e ao final do estudo, permitiram a determinação do nível de hemoglobina em 329 crianças, na linha-base, e em 159, 30 dias depois. As razões da diminuição do grupo de estudo não decorreram de motivos ligados à hipótese. O não-comparecimento de crianças à creche, no dia da avaliação e nos dias marcados para a segunda coleta, e, em alguns casos, o insucesso na primeira tentativa de punção venosa, nessa segunda coleta, justificam as diferenças apresentadas (os técnicos de campo eram instruídos a não repetir a punção).

O consumo de molibdato de sódio correspondeu, aproximadamente, a 1,25mg por dia, equivalente a 0,5µg de molibdênio. A ingestão do alimento a que se adicionava o molibdênio foi registrada com uma aproximação de 5g.

No início do estudo, 149 crianças (45%) do total das 329, apresentaram hemoglobina abaixo do ponto de corte (11g/dL). Tomando-se, porém, como amostra inicial e final apenas as 159 crianças que completaram o estudo, o percentual de anêmicos aumenta para 68,55%. Após o período de 30 dias, esse percentual caiu para 19% (Tabela 1 e Figura 5), enquanto os níveis de hemoglobina inferiores a 7g/dL desapareceram, sem alterar significativamente a média geral, que de $11,02 \pm 1,50$ g/dL, passou a $11,79 \pm 1,05$ g/dL, o que faz da média um parâmetro estatístico impróprio para esse tipo de população.

Tabela 1 – Índice de anemia antes e 30 dias depois do tratamento

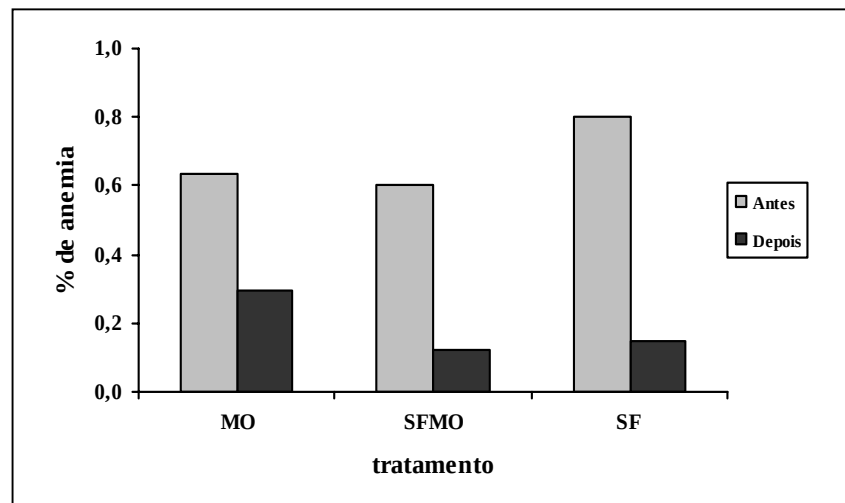
GRUPO	T0				T30		
	n	anemia	%	grau	anemia	%	grau
MO	50	31	62,00	Moderado	15	30,0	Leve
SF	61	49	80,33	Severo	9	14,8	Leve
SFMO	48	29	60,42	Moderado	6	12,5	Leve
TOTAL	159	109	68,55	-----	30	18,87	-----

MO: GRUPO MOLIBDÊNIO

SF: GRUPO SULFATO-FERROSO

SFMO: GRUPO SULFATO-FERROSO E MOLIBDÊNIO

Os dados revelam que a anemia foi controlada em, aproximadamente, 52% no grupo MO, 82% no SF e 79% no SFMO (Tabela 1 e Figura 5).

**Figura 5** – Prevalência de anemia antes e 30 dias depois da intervenção.

As médias de hemoglobina, a princípio e 30 dias depois, variaram, respectivamente de $10,78 \pm 1,3\text{g/dL}$ a $11,73 \pm 1,4\text{g/dL}$ no grupo MO; de $9,84 \pm 1,7\text{g/dL}$ a $11,75 \pm 0,76\text{g/dL}$, no grupo SF e de $10,72 \pm 1,15\text{g/dL}$ a $12,14 \pm 0,83\text{g/dL}$, no grupo SFMO.

O estado nutricional geral das crianças não interferiu na resposta ao molibdênio ou sulfato ferroso. Com efeito, todas as que revelaram carência, independentemente dos seus parâmetros antropométricos iniciais, apresentaram uma elevação significativa dos níveis de hemoglobina (Figura 6).

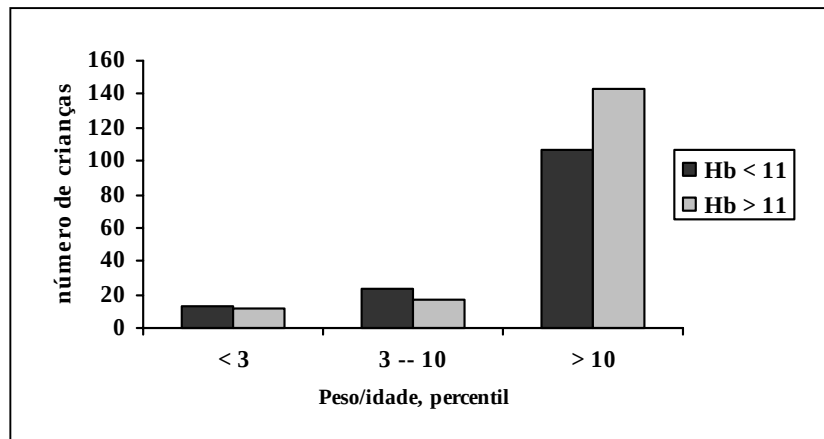


Figura 6 – Distribuição da anemia de acordo com o estado nutricional (peso / idade)

A curva de frequência relativa dos níveis de hemoglobina mostra um deslocamento para a direita (Figura 7), indicando que os valores muito baixos variaram significativamente, sem alterar os valores normais.

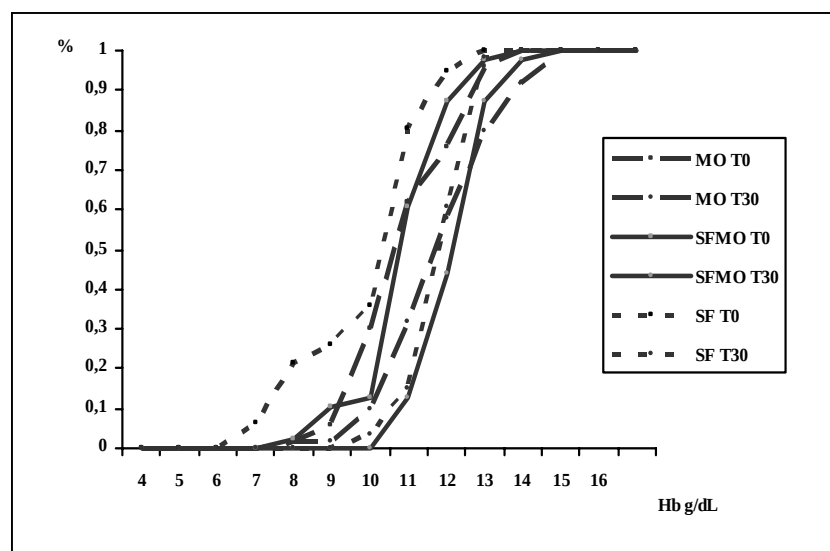


Figura 7 – Efeito do tratamento sobre os níveis de hemoglobina em crianças pré-escolares

A análise de regressão (Figura 8) demonstra que o tratamento com molibdênio foi tão eficaz quanto a suplementação de ferro isolado ou de ferro combinado com molibdênio.

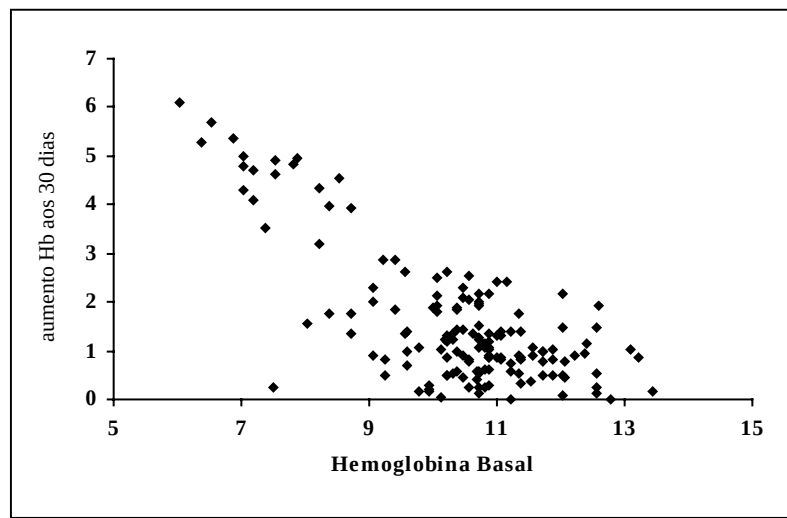


Figura 8 – Níveis de hemoglobina aos 30 dias de tratamento.

Todos os grupos registraram ganhos de hemoglobina: as crianças do grupo MO apresentaram uma média de ganho de $1,08 \pm 0,9\text{g/dL}$ de Hb; no grupo SFMO, essa média ficou em $1,69 \pm 1,24\text{g/dL}$; enfim, o grupo SF obteve ganho médio de $2,36 \pm 2,08\text{g/dL}$ (Figuras 9, 10 e 11).

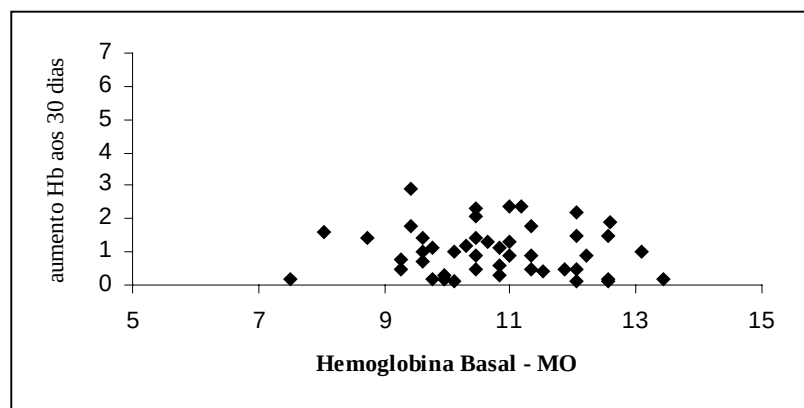


Figura 9 – Níveis de hemoglobina aos 30 dias de tratamento com molibdênio.

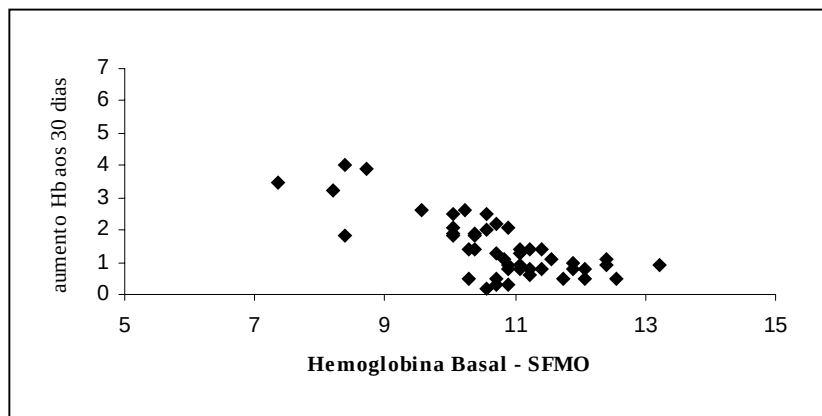


Figura 10 – Níveis de hemoglobina aos 30 dias de tratamento com sulfato ferroso e molibdênio.

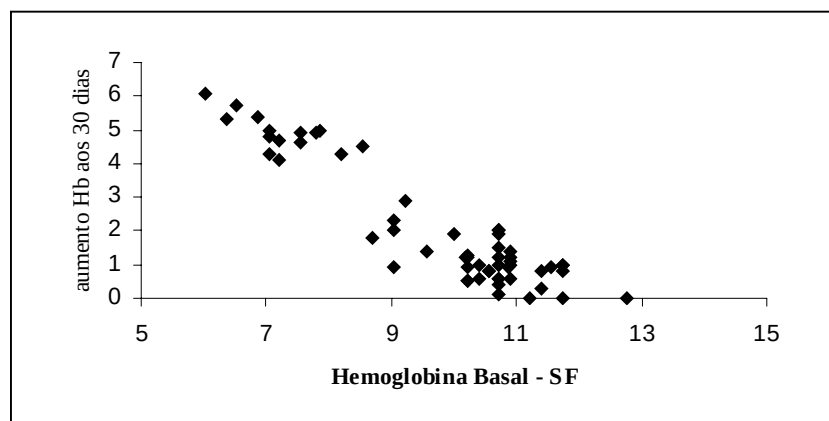


Figura 11 – Níveis de hemoglobina aos 30 dias de tratamento com sulfato ferroso.

3.4 DISCUSSÃO

A deficiência de ferro, considerada a principal causa da anemia, em escala epidemiológica, atinge cerca de 1/3 da população mundial (aproximadamente 2 bilhões de pessoas), sobretudo gestantes, lactantes e pré-escolares.¹⁶

Em países desenvolvidos, como os EUA, o Japão e os da Europa, 10 a 20% das mulheres em idade reprodutiva e, em países em desenvolvimento, 2/3 das crianças sofrem de anemia por deficiência de ferro.¹⁷ Estima-se que, na Índia, a prevalência da anemia afete 60% das crianças de famílias menos favorecidas. E esse índice varia pouco entre regiões e países em vias de desenvolvimento.¹⁸

No Brasil, calcula-se que a anemia atinja 50% das gestantes e das crianças pré-escolares. Na Zona da Mata de Pernambuco, essa taxa sobe para 54,5%, com déficit de hemoglobina em mais de 80% na faixa etária de 6 meses a 2 anos de idade.^{19,20,21}

Taxas semelhantes foram encontradas num Estado considerado afluente, como São Paulo, onde se tem associado o baixo peso dos recém-nascidos à deficiência materna de ferro.²²

Os dados do presente estudo confirmam as cifras regionais de anemia: 45% das crianças pré-escolares atendidas em creches públicas apresentaram hemoglobina inferior a 11g/dL.

Tendo como meta principal controlar e, eventualmente, eliminar as deficiências nutricionais e suas conseqüências, até o ano 2000, as Agências internacionais interessadas em micronutrientes, como a OMS, o UNICEF e o INACG (Grupo Internacional Consultor de Anemia Nutricional), definiram estratégias que incluem a diversificação dietética (educação nutricional), a suplementação e o enriquecimento de alimentos. Como medidas secundárias (do ponto de vista das carências específicas), também sugerem a promoção de

ações de saúde pública para tratamento e prevenção das infecções (principalmente sarampo e diarreia) e, naturalmente, extensão dos benefícios do saneamento ambiental a toda a população.

Analisando a alimentação do brasileiro, Josué de Castro observou que seu valor nutritivo é baixo e sua composição, deficiente e sem harmonia, nas diversas regiões do País. E concluiu que esse padrão alimentar resulta mais de fatores sócio-culturais do que geográficos.²³

Na Índia, um estudo transversal com crianças de 1 a 2 anos mostrou que o nível sócio-econômico e a escolaridade materna, o peso ao nascer, o número de irmãos e o tipo de alimento no desmame não têm relação com a prevalência da anemia. Em contrapartida, a época do desmame, o estado nutricional materno e a suplementação precoce com ferro parecem ter impacto positivo sobre a redução anemia.¹⁸

Apesar de muitos ainda considerarem a educação alimentar uma solução definitiva para as carências nutricionais – porquanto produziria mudanças permanentes nos hábitos alimentares, no que se refere à ingestão de ferro –, um estudo de Batista e colaboradores revelou adequação de ferro na alimentação de pré-escolares, conclusão confirmada por outros autores.^{24,25,26,27} O fator, porém, mais relevante a ser considerado é a baixa aceitação de alimentos-fonte de micronutrientes (especialmente ferro) entre as crianças, uma característica provavelmente universal nessa faixa etária.²⁸

Nas creches municipais, onde se processou esta pesquisa, as crianças recebem alimentação padronizada, cujos cardápios, elaborados mensalmente por profissional nutricionista, constam de alimentos naturais, fontes de macro e micronutrientes, incluindo fígado, carnes vermelhas, vegetais verdes folhosos e feijões. No entanto, muitas dessas crianças apresentaram graus variados de desnutrição e deficiência de ferro. Quando foram

agrupadas, segundo o grau de nutrição, não houve diferença na distribuição da anemia (Figura 6).

A suplementação medicamentosa é a estratégia de intervenção mais utilizada no combate à carência de ferro. Não obstante, há muita controvérsia quanto à sua eficiência, porquanto os programas geralmente apresentam problemas operacionais, como a baixa aderência. Entre as causas poderiam estar os efeitos colaterais (sobretudo os distúrbios gastrointestinais) atribuídos ao tratamento.

No presente estudo, algumas crianças apresentaram distúrbios gastrointestinais, eventuais relacionados à suplementação com sulfato ferroso, evento não relatado no grupo de molibdênio, que, supostamente, não apresenta efeito colateral. Também não houve relato quanto à alteração de sabor do alimento, ao qual se adicionara molibdato de sódio, nem quanto a aumento do número de evacuações diárias.

Outro problema com respeito aos programas de suplementação nutricional é o prazo de repleção dos estoques hepáticos, após o término da distribuição periódica, especialmente em países com alto risco de doenças infecciosas e reduzida ingestão diária de ferro, em qualidade e quantidade.²⁹

Recentemente, tem-se proposto um esquema de suplementação semanal, que reduziria os custos de operação, causaria menor influência sobre a absorção e o balanço de outros micronutrientes, diminuiria os riscos de superdosagem e poderia aumentar a aderência, exigindo menor envolvimento do pessoal de saúde.³⁰ Os estudos sobre essa estratégia indicam que os programas de suplementação nutricional intermitente são tão sustentáveis e eficazes, quanto os de suplementação diária, embora esta última se revele mais eficiente na correção dos níveis de hemoglobina. Em condições não bem controladas (público-alvo, assiduidade, meios de comunicação etc.), a suplementação medicamentosa, particularmente com frequência semanal, não parece eficiente no tratamento da anemia.³¹

Na Indonésia e na China, crianças pré-escolares apresentaram aumento da ferritina sérica maior, no grupo de suplementação diária, talvez devido à superdosagem de ferro, ao longo do período de tratamento.³²

A fortificação de alimentos constitui medida largamente utilizada, nos países desenvolvidos, há mais de meio século, no combate e na prevenção de carências específicas de micronutrientes. Nos Estados Unidos, por exemplo, o consumo de ferro aumentou, entre 1960 e 1980, de 9,1mg/dia para 15,5mg/dia. Em 1971, 32% das crianças norte-americanas recebiam alimentos fortificados com ferro já nos primeiros meses de vida, percentual que, nos últimos 20 anos, subiu para 77%.³³ Esse aumento no consumo de alimentos industrializados fortificados pode-se explicar pela criação e desenvolvimento de programas federais de assistência a famílias de baixa renda, com especial atenção às mulheres e crianças. As fórmulas à base de leite são os alimentos-vetores preferenciais para crianças, porquanto consumidos em quantidades pré-determinadas e capazes de incorporar o sulfato ferroso sem alteração de cor ou sabor (rancificação).

A biodisponibilidade nessas fórmulas é tal, que a incorporação de ferro no eritrócito chega a 10,3% do conteúdo de ferro no alimento, estando as melhores concentrações para fortificação em torno de 8 a 12mg/l, nas fórmulas à base de leite de vaca. As crianças respondem bem aos alimentos fortificados, em termos tanto de tratamento, quanto de prevenção.³³

De acordo com um estudo desenvolvido na China, um grupo de crianças incorporou à dieta tradicional um cereal enriquecido com 40mg de ferro/100g. Ao final de 3 meses, a concentração média de hemoglobina aumentou de $13,3 \pm 1,0\text{g/dL}$ para $13,6 \pm 1,0\text{g/dL}$ e a prevalência da anemia caiu de 26,3% para 8,2% no grupo experimental.³⁴

Em Unidades Básicas de Saúde, em São Paulo (Brasil), a utilização de leite fortificado com quelato de ferro e aminoácidos mostrou-se eficaz em reduzir a prevalência da

anemia de 62% para 41%, depois de 6 meses de tratamento, e para 26%, após um ano.³⁵ O leite em pó fortificado com ferro e ácido ascórbico alcançou resultados ainda melhores: uma redução da anemia de 72% para 38%, em 3 meses, e para 18%, em 6 meses.³⁶

Na tentativa de otimizar o uso de fortificantes ou suplementos, têm-se empregado combinações de nutrientes, para aumentar a biodisponibilidade ou corrigir o nível de outros metabólitos, que podem estar associados à deficiência de ferro. Vitamina A, ácido ascórbico, vitamina B12, ácido fólico, zinco e cobre estão entre os micronutrientes acrescentados aos alimentos fortificados com o ferro.^{36,37,38}

A associação do molibdênio ao sulfato ferroso pode aumentar a eficiência dos programas de suplementação, visto que **a liberação do ferro de reserva, no enterócito e no fígado, implica necessariamente um mecanismo de óxido-redução, para o que a participação do molibdênio é fundamental.**

Existe evidência de interação de cobre e molibdênio, no metabolismo do ferro, de modo que, possivelmente, o excesso de um leve ao déficit relativo do outro.³⁹ O cobre é transportado por uma proteína plasmática (carregadora), a ceruloplasmina, que está ligada ao metabolismo do ferro, acelerando sua oxidação a férrico, e parece determinar a formação de transferrina-Fe⁺⁺⁺.¹⁰ Na ausência de cobre, a oferta de transferrina para os tecidos não seria adequada. Animais de laboratório, que têm deficiência de cobre, mas recebem ferro, desenvolvem hipoferremia, com estoques normais de ferro hepático. O excesso de cobre na alimentação também conduz a estados de anemia microcítica, anemia hemolítica, hemoglobinúria e dano hepático, em ratos. No homem, leva a estados de anormalidade similares.³⁹

No entanto, também existem evidências do aumento da absorção de ferro em ratos submetidos a dietas deficientes em cobre. Isso reforça a hipótese de existência de mecanismos regulatórios opostos, que aumentam a eritropoese e os estoques hepáticos de ferro.⁴⁰

A importância do molibdênio foi reconhecida depois da sua identificação na estrutura de enzimas intracelulares, que também contêm ferro: a xantina oxidase e a aldeído-oxidase.^{41,42} **O molibdênio responde pelo aumento do nível de xantina oxidase, no fígado e na mucosa intestinal. Tal enzima promove a redução do ferro da ferritina, fazendo com que ele seja liberado para o plasma (Anexo 4).**⁴²

A elevação dos níveis séricos de cobre, durante a gestação e na idade pré-escolar, e a diminuição simultânea do ferro sérico parecem ser de natureza fisiológica.^{39,43} O cobre competiria com o molibdênio na formação do complexo molibdênio-xantina oxidase, produzindo uma enzima inativa, com **acúmulo** conseqüente **de ferro no fígado, e menor disponibilidade para a periferia.**^{10,39}

A suplementação com ferro, em ratos com deficiência de molibdênio, produziu acúmulo hepático de ferro não-hemínico.⁴⁴

No feto, um baixo nível de molibdênio e um alto nível de cobre podem ser parcialmente responsáveis pela diminuição da atividade da xantina oxidase hepática, que impediria ou retardaria a conversão, na ferritina de Fe^{+3} (férico) em Fe^{+2} (ferroso) e levaria a um contínuo armazenamento de ferro na ferritina, bloqueando sua liberação.^{8,45,46}

Na hipóxia, condição que estimula a síntese de eritrócitos e aumenta a incorporação de ferro na hemoglobina, Mazur e colaboradores observaram *in vivo* o aumento no nível dos substratos da *xantina oxidase* e a posterior redução do ferro da ferritina com a conseqüente liberação do ferro para o plasma ligado à transferrina.^{41,42,45}

A liberação do ferro da ferritina hepática ocorre após a sua redução de Fe^{+3} (férico) a Fe^{+2} (ferroso) pela xantina oxidase, e a ceruloplasmina interfere na sua oxidação, quando se liga à transferrina. Essas duas enzimas, fundamentais para a homeostase do ferro no organismo, são dependentes de molibdênio e cobre, respectivamente.^{41,45}

Neste trabalho, foram utilizadas as curvas de distribuição dos níveis de hemoglobina, para avaliar a resposta aos tratamentos. Segundo Yip (1994), tais curvas fornecem evidência definitiva da anemia por deficiência de ferro, sendo úteis tanto para o diagnóstico individual, tanto quanto para as populações de crianças e adultos.⁴⁷

Os dados deste trabalho permitem afirmar que **o molibdênio tem papel importante na mobilização do ferro estocado nos tecidos, visto que 94% das crianças do grupo molibdênio (MO) responderam com aumento dos níveis de hemoglobina.**

Importa salientar que os grupos apresentavam número de indivíduos e graus de deficiência diferentes, sendo as crianças do grupo sulfato ferroso (SF) diagnosticadas com anemia severa (três crianças com taxa de hemoglobina inferior a 7g/dL) na linha base, com média $9,84 \pm 1,7\text{g/dL}$ de Hb, obtendo, portanto, respostas expressivas ao final de 30 dias e média de $11,75 \pm 0,76\text{g/dL}$ de Hb. Já as do grupo molibdênio (MO) mostravam, no início das observações, grau moderado de anemia (uma criança com taxa de hemoglobina abaixo de 8g/dL), com média de $10,78 \pm 1,3\text{g/dL}$ de Hb e, mesmo assim, em apenas 30 dias, apresentaram resposta ao tratamento, aumentando a média para $11,73 \pm 1,45\text{g/dL}$ de Hb.

Ainda que os dados não bastem para elucidar, por inteiro, o mecanismo de ação do molibdênio, pode-se afirmar que **sua presença constituiu um fator facilitador da utilização do ferro disponível, no grupo de crianças (anêmicas e não-anêmicas) tratadas com ele. De fato, até mesmo aquelas privadas da suplementação de ferro obtiveram ganhos de hemoglobina. Em síntese: muito provavelmente, a falta do molibdênio é um fator determinante na etiologia da anemia.**

Não se dispõe de parâmetros para estimar o custo de um programa de suplementação que inclua o molibdênio. Em termos gerais, os produtores se mostram dispostos a arcar com custos da ordem de 1% do preço final do produto, sem repasse para o consumidor. Em países com inflação como a brasileira, o custo de um programa de

enriquecimento pode perfeitamente passar despercebido, ainda quando repassado para o consumidor.

Todos os especialistas no assunto concordam num ponto: os custos de não combater as carências específicas são muito maiores do que os de qualquer programa. As cifras do Banco Mundial indicam que o não tratamento custa 5% do PIB, ao passo que o custo de qualquer estratégia de combate à anemia e à hipovitaminose A fica em apenas 0,5%.⁴⁸

3.5 CONCLUSÃO

Da análise procedida no presente estudo, infere-se que a suplementação alimentar com molibdênio é eficaz no aumento dos índices de hemoglobina, em crianças anêmicas e não-anêmicas, provavelmente por facultar a liberação, para o plasma, do ferro disponível no organismo ou a ele administrado.

Os resultados deste trabalho permitem concluir que a carência de molibdênio faz parte do quadro que leva à anemia infantil, cujo tratamento o deveria incluir.

Contudo, é ainda necessária a investigação da dose mais eficiente da associação dos suplementos de molibdênio e sulfato ferroso.

A associação do molibdênio ao tratamento convencional da anemia (restrito à suplementação com sulfato ferroso) permitiria aumentar a eficiência e eficácia dos programas de combate à anemia na infância.

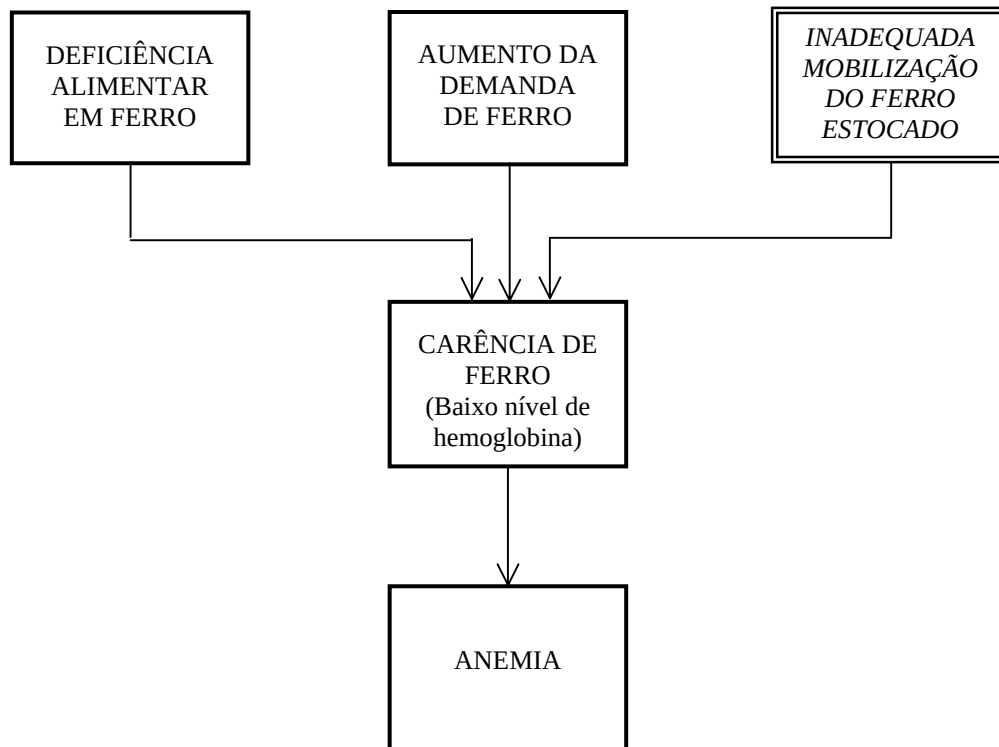
3.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DALLMAN, P.R.; SIIMES, M.A.; STEKEL, A. Iron deficiency in infancy and childhood. ***American Journal of Clinical Nutrition***, vol.33, p 86-118, jan. 1980.
2. MORAIS, M. B.; SUZUKI, H. V.; MACHADO, N. L.; NETO, U. F. Avaliação de um teste simples de absorção intestinal de ferro na deficiência de ferro. ***Jornal de Pediatria***, vol 68, p1-2. 1992.
3. SCHOLL, T. O.; HEDIGER, M. L. Anemia and iron-deficiency. Anemia - compilation of data on pregnancy outcome. ***American Journal of Clinical Nutrition***, v. 59 (3:2), p. 492-501. 1994.
4. HARRIS, E. D. The iron-copper connection: the link to ceruloplasmin grows stronger. ***Nutrition Reviews***, v. 53(6), p. 170-173. 1995.
5. KISKER, C., SCHINDELIN, H., AND REES, D. C. Molybdenum-cofactor-containing enzymes: structure and mechanism. ***Annual Reviews Biochemistry***, vol. 66, p.233-267. 1997.
6. HIGGINS, E. S.; RICHERT, D. A.; WESTERFELD, W. W. Molybdenum deficiency and tungstate inhibition studies. ***The Journal of Nutrition***, vol. 59, p.539. 1956.
7. NEARY, E.R. The use of molybdenized ferrous sulfate in the treatment of true iron deficiency anemia of pregnancy. ***American Journal of Medicine Science***, vol. 76 p.212. 1946.
8. DIECKMANN, W.J., PRIDDLE, H.D., KING, J.A, & FORMAN, J.B. The prophylactic use of a molybdenum iron complex in pregnant patients. ***American Journal of Obstetric and Gynecology***, vol. 59, p. 442. 1950.
9. KINNEY, T. D., KAUFMAN, N., AND KLAVINS, J. V. Xanthine oxidase activity and iron storage in the liver. ***Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine***, vol. 108, p. 22-24. 1961.
10. SEELIG, M. I. Review: relationship of copper and molybdenum to iron metabolism. ***American Journal of Clinical Nutrition***, vol.25, p. 1022. 1972.
11. CHAROENLARP, P.; ET AL. A WHO collaborative study on iron supplementation in Burma and Thailand. ***American Journal of Clinical Nutrition***; vol. 47: p 280-97. 1988
12. BEARD, J.L.; DAWSON, H.; PIÑERO, D.J. Iron metabolism: a comprehensive review. ***Nutrition Reviews***, vol. 54(10), p. 295-317. 1996.
13. DEAN, A. G.; DEAN, J. A.; BURTON, A. H.; DICKER, R. C. Epi Info, version 5: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on micro - computers. ***Center for Disease Control***, Atlanta, Georgia, USA, 1990.

14. STATISTICAL GRAPHICS CORPORATION. Statgraphics I: Statistical Graphics System. **Manugistics**, Inc., Rockville, MD, 1993.
15. WILKINSON, L. Systat: the system for statistics. **Evanston**, Il: Systat,. 667 p. 1990
16. SZARFARC S.; SOUZA S. Prevalence and risk factor in iron deficiency and anemia. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, vol. 47 (2 suppl), p.35-38. 1997.
17. WEST, C. E. Strategies to control nutritional anemia. **American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 64(5), p. 789-790. 1996.
18. JAIN, S.; CHOPRA, H.; GARG, S.K.; BHATNAGAR, M.; SINGH, J.V. Anemia in children: early iron supplementation. **Indian Journal of Pediatric**, vol. 67 (1), p.19-21. 2000.
19. ROMANI, S. A. M.; LIRA, P. I. C.; BATSTA FILHO, M.; SEQUEIRA, L. A. S.; FREITAS, C. L. C. Anemias em pré-escolares; diagnóstico, tratamento e avaliação. Recife-PE, Brasil. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**. Vol. 41(2), p. 159-167. 1991.
20. SALZANO, A. C.; BATISTA-FILHO, M.; FLORES, H.; CALADO, C. L. A. Prevalência da anemia no ciclo gestacional em dois Estados do Nordeste brasileiro, Pernambuco e Paraíba. **Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas**, vol. 13, (4-6), p. 211-214. 1980.
21. SALZANO, A. C.; TORRES, M A.; BATISTA-FILHO; M., AND ROMANI,S. A. M. Anemias em crianças de dois serviços de saúde de Recife, PE (Brasil). **Revista de Saúde Pública**, vol. 9, p. 499-507. 1985.
22. NEUMAN, N.A.; TANAKA, O.Y.; SZARFARC, S.C.; GUIMARAES, P.R.; VICTORA, C.G. Prevalência e fatores de risco para a anemia no Sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, vol, 34 (1), p. 56-63. 2000.
23. CASTRO, J. Geografia da fome. 11 ed. Rio de Janeiro: **Gryphus**, 1992. 361p.
24. BATISTA, M. et alii. **Pesquisa nutricional na Zona da Mata**. Recife, Universidade Federal de Pernambuco. 1968. 133p.
25. FLORES, H.; COELHO, M. A. S. C. Nutriente intake data calculated using food composition tables: factors affecting accuracy. In: Food composition data: a user's perspective. Edited by William M Rand, Carol T Windham, Bonita W Wyse and Vernon R Young. **Food and Nutrition Bulletin**, suppl. 12. The United Nations University, Tokyo, Japan, 1987.
26. SALZANO, A. C. et alii. Pesquisa nutricional em três zonas fisiológicas do Estado de Pernambuco. Recife, INUFPE / SUDENE. 1975, 114p.
27. SZARFARC, S. C. Anemia ferropriva em populações da Região Sul do Estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 6, p. 125-133. 1972.

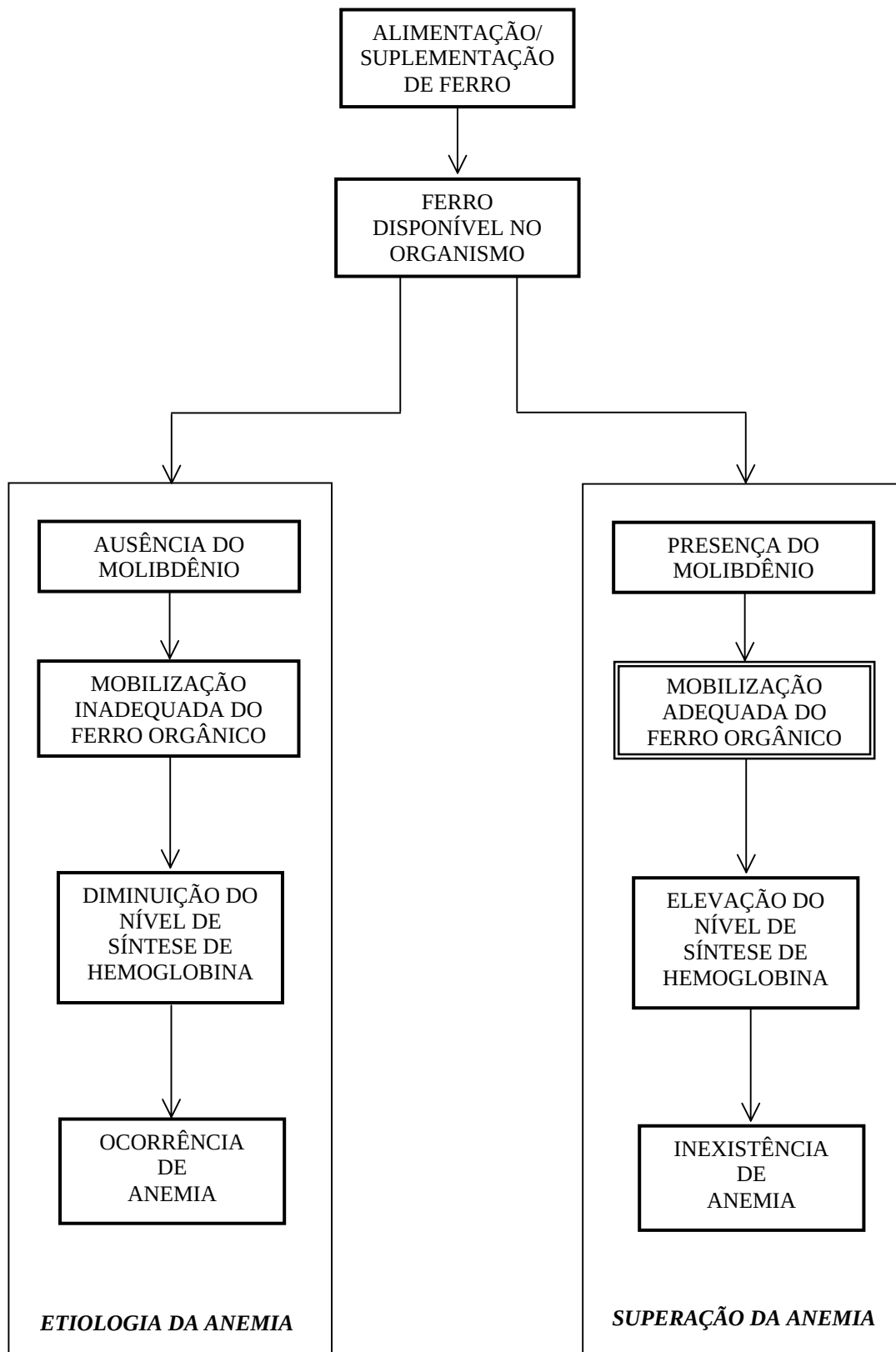
28. RAMALHO, R. A.; MARTINS, C. S. F.; SILVA, J. S. Hipovitaminose A e infecção. Evolução dos conhecimentos sobre suplementação de vitamina A e morbidade infantil. **Clinica Pediátrica**, vol. 18, p.15-22, 1994.
29. PONSDOMENECH, G.M.A.; GONZÁLEZ, J.B.; AFONSO, R.A.; CORREA, M.A.G.; GONZÁLEZ, F.Y.P. Efectos de la suplementación con hierro en un grupo de escolares. **Revista Cubana de Alimentación e Nutrición**, vol. 7, p. 26-31. 1993.
30. VITERI, F.E. Iron supplementation as a strategy for the control of iron deficiency and ferropenic anemia. **Archive Latino-American of Nutrition**, vol. 49 (3 Suppl 2), p. 15S-22S. 1999.
31. BEATON, G.H; MCCABE, G.P. Efficacy of intermittent iron supplementation in the control of iron deficiency anemia in developing countries. Canada: **The Micronutrient Initiative**, 1999.
32. SCHULTINK, W. & DILLON, D. Supplementation strategies to alleviate iron deficiency: Experiences from Indonesia. **Nutrition Research**, vol. 18(12), p. 1943-1952. 1998.
33. ZIEGLER, E. E.; FOMON, S. J. Strategies for the prevention of iron deficiency: Iron in infant formulas and baby foods. **Nutrition Reviews**, vol. 54(11), p. 348-354. 1996.
34. LI, T.; WANG, W.M. Efficacy of iron-fortified infant cereals in the prevention of iron deficiency in infants in China. **Nutrition Reports International**, vol. 37, p. 695-701. 1988.
35. TORRES, M. A., LOBO, N. F., SATO, K., AND QUEIROZ, S. S. Fortificação do leite fluido na prevenção e tratamento da anemia carencial ferropriva em crianças menores de 4 anos. **Revista de Saúde Pública**, vol 30(4), p. 350-357. 1996.
36. TORRES, M. A.; SATO, K.; JULIANO, Y.; QUEIROZ, S. S. O leite em pó fortificado com ferro e vitamina C como medida de intervenção no combate a anemia carencial ferropriva em crianças atendidas em Unidade Básica de Saúde. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, vol. 46(2), p. 113-117. 1996.
37. ASH, D. M.; LATHAM, M. C.; TATALA, S. R.; MEHANSO, H.; NDOSSI, G. D.; FROGILLO, E. A. Effect of a multiple micronutrient fortified beverage on anemia, vitamin A status and growth in tanzanian school children. **INACG Symposium**. USA, INACG. 2000.
38. ZAVALITA, N.; CAULFIELD, L. E.; GARCIA, T. Changes in iron status during pregnancy in Peruvian women receiving prenatal iron and folic acid supplements with or without zinc. **American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 71(4), p. 956-961. 2000.
39. SEELIG, M. S. Proposed role of copper-molybdenum interaction in iron-deficiency and iron-storage diseases. **American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 26, p. 657-672. 1973.
40. THOMAS, C.; OATES, P.S. Copper deficiency increases iron absorption in the rat. **American Journal of Physiology of Gastrointestinal and Liver Physiologic**, vol. 285, p G789-G795. 2003.

41. MAZUR, A.; GREEN, S.; SAHA, A.; CARLETON, A. Mechanism of release of ferritin iron in vivo by xanthine oxidase. ***Journal of Clinical Investigation***, vol. 37, p. 1809-1817. 1958.
42. LENER, J. AND BÍBR, B. Effects of molybdenum on the organism (a review). ***Journal of Hygipcian Epidemiologic and Microbiologic Immunologic***, vol. 28 (4), p. 405-419. 1984.
43. ECE, A; UYANIK, BS; ISCAN, A; ERTAN, P; YIGITOGU, MR. Increased serum copper and decreased serum zinc levels in children with iron deficiency anemia. ***Biological Trace Element Research***, vol 59 (1-3), p 31-39. 1997.
44. KELLEY, M. K.; AMY, N. K. Effect of molybdenum - deficient and low iron diets on xanthine oxidase activity and iron status in rats. ***Journal of Nutrition***, vol. 114, p. 1652-1659, 1984.
45. DIECKMANN, W. J. PRIDDLE H. D. Anemia of pregnancy treated with molybdenum-iron complex. ***The American Journal of Obstetric & Gynecology***, vol. 57(3), p. 541-546. 1949.
46. MM RAHMAN, SM AKRAMUZZAMAN, AK MITRA, GJ FUCHS, D MAHALANABIS. Long-term supplementation with iron does not enhance growth in malnourished Bangladeshi children. ***Journal of Nutrition***, vol 129, Iss 7, p 1319-1322. 1999.
47. YIP, R. Iron deficiency: contemporary scientific issues and international programatic approaches. ***Journal of Nutrition***, vol. 124 (8), p. 1479S-1490S. 1994
48. WORLD BANK. Enriching lives: overcoming vitamin and mineral malnutrition in developing countries. The International Bank for Reconstruction and Development, Series: Development in practice, Washington, DC, 73p, 1994.

ANEXO 1**FATORES DETERMINANTES DA ANEMIA**

ANEXO 2

PAPEL DO MOLIBDÊNIO NA ETIOLOGIA E SUPERAÇÃO DA ANEMIA



ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO

No. de Registro: _____

Para crescerem fortes e saudáveis, as crianças precisam comer alimentos que contenham vitaminas. Entretanto, a maioria das crianças não gosta de alimentos que contenham grandes quantidades de vitamina e minerais e, no nosso País, muitas crianças têm problemas de saúde por essa razão. Esses problemas podem ser desde um menor crescimento, menor rendimento escolar, menor resistência a doenças, em consequência da carência de micronutrientes, como o ferro.

Para saber se a sua criança e outras como ela têm ou podem vir a ter problemas desse tipo, estamos realizando um estudo para o qual pedimos o seu consentimento, de modo que a criança sob sua responsabilidade participe.

No dia marcado, a criança deverá ser trazida à creche em jejum. Primeiramente retiraremos uma amostra de sangue (5mL), para depois servirmos o café da manhã. Posteriormente a criança receberá atendimento de nutricionista para avaliação antropométrica. Quando constatada, através do exame de sangue, a necessidade de tratamento da anemia, a criança receberá um suplemento de sulfato ferroso, suficiente para o período de 30 dias.

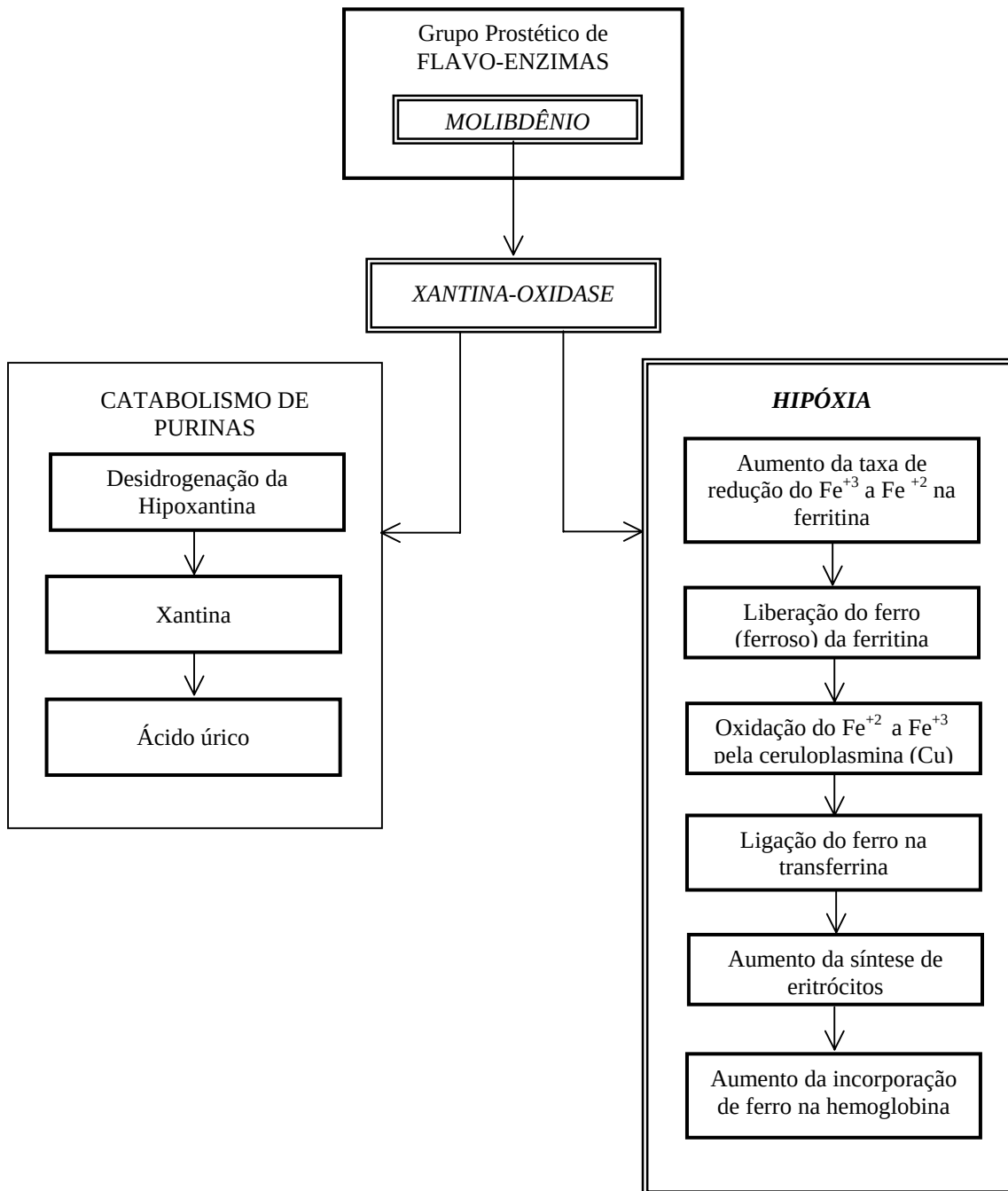
Para o sucesso de nosso programa a criança deverá comparecer 30 dias após o primeiro atendimento, para que o procedimento seja repetido.

Declaro que li, ou que me foi lido o texto acima, após o que dou consentimento para que a criança sob minha responsabilidade participe do estudo.

Nome da Criança	Data de Nascimento da Criança
Responsável	Testemunha
Pesquisador	Coordenador da Creche

ANEXO 4

PROCESSO DE MOBILIZAÇÃO DO FERRO ORGÂNICO INDUZIDA PELO MOLIBDÊNIO



ANEXO 5

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO CCS/UFPE

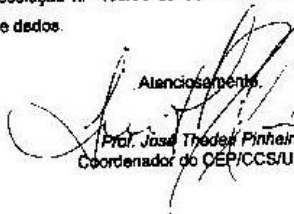


Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa

Recife, 07 de abril de 1999.

Senhor(a) Pesquisador(a),

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco – CEP/CCS/UFPE analisou o Protocolo de Pesquisa n.º 042/1999-CEP/CCS, intitulado “Papel do malabsorção na anemia de infância”, aprovando-o em 07 de abril de 1999 de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, liberando para início de coleta de dados.

Atenciosamente,

Prof. José Theddy Pinheiro
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

A
Profa. Raquel Araújo de Santana
Departamento de Nutrição – CCS/UFPE

ANEXO 6

Anais da Faculdade de Medicina – CCS/UFPE

Instruções para os Autores

Os Anais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco, órgão do Centro de Ciências da Saúde, é publicado semestralmente, com a finalidade de divulgar artigos originais de investigações clínica, de pesquisa experimental, trabalhos de atualização e revisão, casos clínicos e artigos sobre ensino e educação na área de saúde. Os artigos devem ser redigidos em português, ou inglês, com título, resumo e unitermos traduzidos para a língua inglesa. Os trabalhos devem ser datilografados em espaço duplo, com três cm de margens laterais, superior e inferior, em papel ofício branco, tendo no máximo 15 páginas numeradas, em duas vias, (original e uma cópia).

As ilustrações, fotográficas em preto e branco, figuras, gráficos, quadros e tabelas, devem acompanhar a primeira via, de-vidamente numeradas, com respectivas legendas, observando a correta colocação no texto. Todas as páginas do trabalho devem ser rubricadas pelo autor. O(s) trabalho(s) deve(m) ser enviados para o presidente da comissão editorial, acompanhado de um ofício do autor principal, autorizando sua publicação na revista, responsabilizando-se pelo conteúdo do trabalho, firmando a originalidade e o compromisso de não publicar em outros periódicos. Os trabalhos enviados passam a ser propriedade da revista.

Conceitos contidos no(s) trabalho(s) são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es). Os originais não serão devolvidos. A revista se reserva o direito de efetuar, quando necessário, eventuais correções gramaticais, de estilo e a forma de apresentação gráfica do trabalho. As correções serão realizadas após prévia consulta ao(s) autor(es). Com a finalidade de uniformizar a forma, o estilo e a citação das referências bibliográficas, aconselhamos consultar um número anterior da revista.

Os trabalhos serão revistos por dois membros da comissão editorial. Os aprovados serão publicados na ordem cronológica de seu recebimento e distribuídos nos capítulos da revista: 1 - editorial, 2 - artigo original, 3 - revisão, 4 - relato de caso, 5 - Ponto de Vista.

Cada parte constitutiva do artigo deve começar em uma nova página, obedecendo a sequência:

1 - Página Título - deve conter o título do artigo (o menos extenso e o mais informativo possível) em português o(s) nome(s) completo(s) do(s) autor(es) acompanhado(s) de seu(s) título(s) mais importantes, nome do departamento da instituição onde o artigo foi realizado, nome e endereço do autor principal para correspondência, nome da instituição que financiou o estudo, doou equipamentos, drogas etc.

2 - Resumo e Unitermos ou Descritores - O resumo deve conter, no máximo, 200 palavras e expressar os propósitos do estudo ou investigação, a metodologia básica (características da amostra e procedimentos), resultados com análise e significado estatístico e conclusões. Assinalar os aspectos novos encontrados e enfatizar a sua importância. Os Unitermos ou Descritores correspondem às palavras ou expressões curtas que permitam classificar o conteúdo, facilitando as buscas bibliográficas.

3 - Abstract e Keywords ou Headings - O abstract corresponde ao resumo em inglês, deve respeitar as regras de redação do idioma, evitando-se a tradução literal do resumo. Keywords ou Headings corresponde aos Unitermos ou Descritores.

4 - Texto - divide-se nos seguintes tópicos:

Introdução - apresentar o mais resumidamente possível, a situação do problema, correlacionando-o a outros trabalhos na literatura. É importante definir claramente a justificativa e os objetivos do artigo. Os artigos mais recentes devem ser mencionados, não sendo recomendável extensas revisões bibliográficas.

Metodologia - descrever os métodos utilizados de forma a permitir ao leitor a repetição do trabalho e a sua perfeita compreensão.

Identificar, por exemplo, com precisão, todas as drogas e substâncias químicas utilizadas, incluindo o nome genérico, a dosagem e a via de administração. Não usar o nome ou as iniciais de pacientes e os seus números de registro de hospitais.

Resultados - apresentar os resultados em sequência lógica, no texto, com as respectivas ilustrações. Evitar a repetição no texto dos dados apresentados nas tabelas e/ou ilustrações. Enfatizar ou sumarizar apenas as observações mais importantes.

Discussão - apresentar, destacadamente, os aspectos importantes e novos do estudo. Não repetir os dados mencionados nos resultados. Evitar hipóteses e generalizações sem suporte dos dados obtidos no trabalho.

5 - Agradecimentos - mencionar, anteriormente, as referências bibliográficas. É preferível incluir as pessoas como co-autora, caso tenha dado contribuição importante ao artigo.

6 - Referências Bibliográficas - a bibliografia deve ser restrita aos trabalhos referidos no texto, em ordem alfabética ou de citação, numerada consecutivamente e apresentada conforme as normas elaboradas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Evitar mencionar "observações não publicadas", "comunicação pessoal", "apresentação em congresso". Pode-se incluir os artigos enviados para publicação, citando-se nome da revista seguida de "in press".

7 - Tabelas, Gráficos e Quadros - dados apresentados em tabelas não devem ser repetidos em gráficos. A montagem das tabelas, gráficos e quadros devem seguir as normas da ABNT.

8 - Fotografias - as fotografias devem ser em preto e branco e conter no verso, a lápis, o número da legenda e da página no texto correspondente, além da posição correta.

9 - Ilustrações - Os desenhos e gráficos devem ser feitos em papel vegetal com tinta nanquim, sendo as letras desenhadas com normógrafo ou sob a forma de letras "set" montadas ou equivalente, nunca manuscritas ou datilografadas.

CONSELHO EDITORIAL/ADMINISTRAÇÃO:

Curso de Mestrado em Cirurgia
Bloco "A" - Hospital das Clínicas.
CEP 50670-420 - Recife - PE - Brasil
Fone/Fax: (081) 271-8519

ANEXO 7

PROTOCOLO DE ENVIO PARA PUBLICAÇÃO DO PRIMEIRO ARTIGO DE REVISÃO "ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO METABOLISMO DO MOLIBDÊNIO".

Destinatário	Comissão Editorial dos Anais de Fisiologia	
Rua	de Medicina	
RECEBIDO em	23/10/02	DISCRIMINAÇÃO
ASSINATURA OU CARIMBO		Artigo de Revisão "Aspectos Fisiológicos do Metabolismo do Molibdênio" 2 cópias impressas, 1 disquete, 1 cópia de encadernamento. Rec. 23/10/02
Destinatário	João Fisiologia	
Rua	Elisabet, Yacimento (Aurora)	
RECEBIDO em	25/10/02	DISCRIMINAÇÃO
ASSINATURA OU CARIMBO		1 Micro Centrifuga Capillary - reg. 33714 Devolvido em 30-10-02
Destinatário	Roguel Andrade	
Rua	Saúde Pública (Tram. Monica N°	
RECEBIDO em	25/10/02	DISCRIMINAÇÃO
ASSINATURA OU CARIMBO		1 X Conic - UFG 2001 Devolvido em 29-10-02
Destinatário	Jana Persianny	
Rua		
RECEBIDO em	30/10/02	DISCRIMINAÇÃO
ASSINATURA OU CARIMBO		1 centrifuga Pat. 36213
Destinatário	Ana Cristina de Freitas e Silva	
Rua	C. Tr. G. 20 bicas	
RECEBIDO em	27/11/02	DISCRIMINAÇÃO
ASSINATURA OU CARIMBO		1 Pipeta 50ml 1 " 1 ml, de 3 ml. e de 5ml. - 1 grade de metal + 2 peras pretas

ANEXO 8

CORRESPONDÊNCIA DOS REVISORES DOS ANAIS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UFPE.

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ANAIIS DA FACULDADE DE MEDICINA
SECRETARIA

Recife, 02 de dezembro de 2003.

Ilmo. Sr.^a
Dra. Raquel Araújo da Silva
Nesta -

Prezada Senhora,

Estamos devolvendo, em anexo, o artigo intitulado: ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO METABOLISMO DO MOLIBDÊNIO de sua autoria e de outros colaboradores, para que sejam feitas as anotações sugeridas pelos nossos revisores científicos.

Outrossim, solicitamos, ainda, a gentileza de remetermos o mencionado trabalho - após as anotações com respectivo disquete.

Aproveitamos o ensejo para agradecermos esta e possíveis colaborações futuras, bem como enviarmos as mais cordiais saudações universitárias.

Atenciosamente,

Rogério Rodrigues Gomes
Secretario da Revista – Anais da Faculdade de Medicina.

ANEXO 9

PROTOCOLO DE ENVIO DA VERSÃO REVISADA DO PRIMEIRO ARTIGO (1/2).



Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Nutrição / CCS
Cidade Universitária
Recife, PE, Brasil - 50670-901
Tel. 55-81-271.8470 / Fax 55-81-271.8473
<http://rectife.nutricao.ufpe.br>

Laboratório de Bioquímica da Nutrição

Ilmo. Secretário da Revista "Anais da Faculdade de Medicina de Medicina ES/UFPE"
Sr. Rogério Rodrigues Gomes

Recife, 22 de janeiro de 2003

URGENTE

Prezado Senhor,

Estamos encaminhando a versão revisada (disquete e cópia impressa), de acordo com o parecer do relator "ad hoc", do artigo: ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO METABOLISMO DO MOLIBDÊNIO.

Atenciosamente,

Raquel Araújo de Santana
Raquel Araújo de Santana

*Recd.
Em: 22-01-03
B. e. f. d. s.*

PROTOCOLO DE ENVIO DA VERSÃO REVISADA DO PRIMEIRO ARTIGO (2/2).

Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Nutrição / CCS
Cidade Universitária
Recife, PE, Brasil - 50670-901
Tel. 55-81-271.8470 / Fax 55-81-271.8473
<http://revista.nutricao.ufpe.br>

Laboratório de Bioquímica da Nutrição

Ao Relator "ad hoc" da Revista "Anais da Faculdade de Medicina CCS/UFPE"

Referência ao Artigo: **Aspectos Fisiológicos do Metabolismo do Molibdênio**

Tendo acatado as observações do relator, foram alterados o "Resumo" e o "Abstract" do trabalho quanto a ressaltar a importância do estudo.

Incluimos quatro (4) figuras, extraídas dos trabalhos mais relevantes na área que mostram a eficiência do tratamento com molibdênio em casos de anemia.

A "Revisão Bibliográfica" foi subdividida e separada do item "Introdução" para facilitar a compreensão dos temas abordados.

Uma vez tendo cumprido as correções sugeridas por V.S^a, aguardamos resposta quanto aceitação à publicação do trabalho.

Atenciosamente,

Raquel Araújo de Santana
Raquel Araújo de Santana

ANEXO 10

Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil

Instruções aos Autores

A Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil é uma publicação trimestral (março, junho, setembro e dezembro) cuja missão é a divulgação de artigos científicos englobando o campo da saúde materno infantil. As contribuições devem abordar os diferentes aspectos da saúde materna, saúde da mulher e saúde da criança, contemplando seus múltiplos determinantes biomédicos, socioculturais e epidemiológicos. São aceitos trabalhos nas seguintes línguas: português, espanhol e inglês. A seleção baseia-se no princípio da avaliação pelos pares (peer review) – especialistas nas diferentes áreas da saúde da mulher e da criança.

DIREITOS AUTORAIS

Os trabalhos publicados são propriedade da Revista, vedada a reprodução total ou parcial e a tradução para outros idiomas, sem a autorização da mesma. Os trabalhos deverão ser acompanhados da Declaração de Transferência dos Direitos Autorais, assinada pelos autores. Os conceitos emitidos nos trabalhos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

COMITÊ DE ÉTICA

Também serão exigidos para os artigos nacionais a Declaração de Aprovação do Comitê de Ética conforme as diretrizes da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e, para os artigos do exterior a Declaração de Aprovação do Comitê de Ética do local onde a pesquisa foi realizada.

SEÇÕES DA REVISTA

Editorial

Revisão apresentação do histórico da evolução científica e avaliação crítica de um tema, tendo como suporte para a investigação a literatura considerada relevante.

Artigos Originais divulgam os resultados de pesquisas inéditas permitindo a reprodução destes resultados dentro das condições citadas no mesmo. Para os artigos originais recomenda-se seguir a estrutura convencional conforme as seguintes seções: Introdução: onde se apresenta a relevância do tema, as hipóteses iniciais, a justificativa para a pesquisa e o objetivo, que deve ser claro e breve; Métodos: descreve a população estudada, os critérios de seleção e exclusão da amostra, define as variáveis utilizadas e informa a maneira que permite a reprodutividade do estudo, em relação a procedimentos técnicos e instrumentos utilizados, além da análise estatística; Resultados: são apresentados de forma concisa, clara e objetiva, em sequência lógica e apoiados nas ilustrações: tabelas e figuras - gráficos, desenhos, fotografias; Discussão: interpreta os resultados obtidos e verifica a compatibilidade entre estes resultados e os citados na literatura, ressaltando aspectos novos e importantes, vinculando as conclusões aos objetivos do estudo. Aceitam-se outros formatos, quando pertinente, de acordo com a natureza do trabalho. Os trabalhos deverão ter no máximo 25 páginas e recomenda-se citar até 30 referências bibliográficas.

Notas de Pesquisa relatos concisos sobre um tema original (máximo de cinco páginas).

Informes Técnicos Institucionais deverão ter estrutura similar a uma Revisão, mas sem o resumo/abstract. Por outro lado podem ser feitas, a critério do autor, citações no texto e suas respectivas referências ao final.

Ponto de Vista opinião qualificadas sobre saúde materno-infantil (a convite dos editores).

Resenhas crítica de livros publicados nos últimos dois anos ou em redes de comunicação *on line* (máximo de cinco páginas).

Teses resumos de teses ou dissertações que abordem os aspectos da saúde da mulher e da criança conforme o escopo da Revista, apresentada até no máximo de dois anos. As monografias correspondentes devem acompanhar os resumos pois serão incorporadas ao acervo da biblioteca do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, IMIP.

Cartas crítica a trabalhos publicados recentemente na Revista (máximo de três páginas).
APRESENTAÇÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos encaminhados à Revista deverão ser digitados no programa Microsoft Word for Windows, em fonte Times New Roman, tamanho 12, em espaço duplo, impresso em duas vias, acompanhados por um disquete; podem também, ser enviados via *e-mail*.

Estrutura do manuscrito

Página de identificação título do trabalho: em português ou no idioma do texto e em inglês, nome e endereço completo dos autores e respectivas instituições; indicação do autor responsável pela troca de correspondência; fontes de auxílio: citar o nome da agência financiadora e o tipo de auxílio recebido.

Página dos Resumos deverão ser elaborados dois resumos para os Artigos Originais, Notas de Pesquisa e Artigos de Revisão um resumo em português ou no idioma do texto e outro em inglês, o abstract. Os resumos dos Artigos Originais e Notas de Pesquisa deverão ter no máximo 250 palavras e devem ser estruturados: Objetivos/Objectives, Métodos/Methods, Resultados/Results, Conclusões/Conclusions. Nos Artigos de Revisão o formato narrativo dispensa o uso de resumo estruturado que deverá ter no máximo 150 palavras.

Palavras-chave para identificar o conteúdo dos trabalhos os resumos deverão ser acompanhados de três a 10 palavras-chave em português e inglês. A Revista utiliza os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Metodologia LILACS, e o seu correspondente em inglês o Medical Subject Headings (MeSH) do MEDLINE, adequando os termos designados pelos autores a esses vocabulários.

Página das Ilustrações as tabelas e figuras (gráficos, desenhos, mapas, fotografias) deverão ser inseridas em páginas à parte.

Página da Legenda as legendas das ilustrações deverão seguir a numeração designada pelas tabelas e figuras, e inseridas em folha à parte.

Agradecimentos à colaboração de pessoas, ao auxílio técnico e ao apoio econômico e material, especificando a natureza do apoio.

Referências devem ser organizadas na ordem em que são citadas no texto e numeradas consecutivamente; não devem ultrapassar o número de 30 referências. A Revista adotou as normas do Committee of Medical Journals Editors (Grupo de Vancouver), com algumas alterações; siga o formato dos exemplos:

Artigo de revista

Lopes MCS, Ferreira LOC, Batista Filho M. Uso diário e semanal de sulfato ferroso no tratamento de anemia em mulheres no período reprodutivo. Cad Saúde Pública 1999; 15: 799-808.

Livro

Alves JGB, Figueira F. Doenças do adulto com raízes na infância. Recife: Bagaço; 1998.

Editor ou Compilador como autor

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Capítulo de livro

Timmermans PBM. Centrally acting hipotensive drugs. In: Van Zwieten PA, editor. Pharmacology of antihypertensive drugs. Amsterdam: Elsevier; 1984. p. 102-53

Congresso considerado no todo

Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992.

Trabalho apresentado em eventos

Bengtson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561-5

Dissertação e Tese

Pedrosa JIS. Ação dos autores institucionais na organização da saúde pública no Piauí: espaço e movimento [dissertação mestrado]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 1997.

Diniz AS. Aspectos clínicos, subclínicos e epidemiológicos da hipovitaminose A no estado da Paraíba [tese doutorado]. Recife: Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco; 1997.

Documento em formato eletrônico

Pellegrini Filho A. La BVS y la democratización del conocimiento y la información en salud. 1999. Disponível em URL: <http://www.bireme.br/bvs/reuniao/doc/pellegrini.htm> [2000 Jan 16]

Os trabalhos deverão ser encaminhados para:

Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil
Instituto Materno Infantil de Pernambuco, IMIP
Rua dos Coelho, 300. Boa Vista. Recife, PE, Brasil CEP 50.070-550.
Tel / Fax: + 55 + 81 2122.4141.
E mail: revista@imip.org.br Site: www.imip.org.br

ANEXO 11

CORRESPONDÊNCIA DE ENCAMINHAMENTO DO SEGUNDO ARTIGO DE REVISÃO “PAPEL DO MOLIBDÊNIO NA ETIOLOGIA DA ANEMIA”

From: "Nadja Rezende" <evista@imip.org.br>
To: Raquel Araújo de Santana <rsantana@nutricao.ufpe.br>
Cc: rsantana@hotmail.com.br
Sent: Thursday, August 7, 2003 12:19 PM
Subject: Re: artigo de revisão

Prezada Dra. Raquel Araújo Santana,

Acusamos o recebimento do seu manuscrito: Papel do molibdênio na etiologia da anemia submetido à Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.

O referido manuscrito será encaminhado aos relatores para avaliação quanto à pertinência de publicá-lo. Faremos contato com V.Sa., quando recebermos o parecer.

Agradecemos a sua colaboração com a Revista e colocamo-nos à disposição para qualquer esclarecimento.

Atenciosamente,

Nadja Maria Mattos Rezende
 Editora Assistente
 Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil
 Rua dos Coelho, 300
 Recife, PE CEP 50.070-550
 Tel / Fax (81) 2122.4141
 E mail revista@imip.org.br
 visite nosso site www.imip.org.br

----- Original Message -----

From: [Raquel Santana](mailto:Raquel.Santana)
To: revista@imip.org.br
Cc: [Raquel Santana \(Nutrição\)](mailto:Raquel.Santana)
Sent: Wednesday, August 06, 2003 12:19 PM
Subject: artigo de revisão

Sr. Editor,

Estamos encaminhando o manuscrito "*Papel do molibdênio na Etiologia da Anemia*" para ser apreciado pelo comitê da Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. Aguardamos comunicação de recebimento.

Atenciosamente,

Raquel Santana

ANEXO 12

CORRESPONDÊNCIA DE ENCAMINHAMENTO DO ARTIGO ORIGINAL “*PAPEL DO MOLIBDÊNIO NA ANEMIA DA INFÂNCIA*” PARA A REVISTA BRASILEIRA DE SAÚDE MATERNO INFANTIL.

From: "Nadja Rezende" <evista@imip.org.br>
To: Raquel Araújo de Santana <rsantana@nutricao.ufpe.br>
Cc: rsantana@hotmail.com.br
Sent: Thursday, January 15, 2004 2:03 PM
Subject: Re:Publicação de artigo

Prezada Dra. Raquel Araújo Santana,

Acusamos o recebimento do seu manuscrito 186/2003: Papel do molibdênio na anemia da infância, submetido à Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.

Informamos que o referido manuscrito será encaminhado aos pareceristas para avaliação quanto à pertinência de publicá-lo.

Agradecemos a sua colaboração com a Revista e faremos contato com V.Sa., quando recebermos os pareceres.

Atenciosamente,

Nadja Maria Mattos Rezende
 Editora Assistente
 Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil
 Rua dos Coelho, 300
 Recife, PE CEP 50.070-550
 Tel / Fax (81) 2122.4141
 E mail revista@imip.org.br
 visite nosso site www.imip.org.br

----- Original Message -----

From: Raquel Santana
To: revista@imip.org.br
Cc: Raquel Santana (Nutrição)
Sent: Monday, December 29, 2003 9:19 AM
Subject: Publicação de artigo

Sr. Editor,

Estamos encaminhando o manuscrito "*Papel do molibdênio na anemia da infância*" para que seja apreciado pelo comitê da Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. Aguardamos comunicação de recebimento.

Atenciosamente,

Raquel Santana