UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM FERRO *VERSUS* FERRO DIETÉTICO SOBRE O ESTADO NUTRICIONAL EM FERRO: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS

LUIZ GONZAGA RIBEIRO SILVA NETO

MACEIÓ
2018

LUIZ GONZAGA RIBEIRO SILVA NETO

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM FERRO *VERSUS* FERRO DIETÉTICO SOBRE O ESTADO NUTRICIONAL EM FERRO: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS

Dissertação apresentada à Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas, como requisito à obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Orientadora: **Profª. Drª. Terezinha da Rocha Ataide**
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

Co-Orientador: **Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno**
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ
2018

Catalogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Bibliotecária Responsável: Janaina Xisto de Barros Lima

S586e Silva Neto, Luiz Gonzaga Ribeiro.
Efeitos da suplementação com ferro versus ferro dietético sobre o estado nutricional em ferro : revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos aleatórios / Luiz Gonzaga Ribeiro Silva Neto. – 2018.
85 f. : il.

Orientadora: Terezinha da Rocha Ataide.
Coorientador : Nassib Bezerra Bueno.
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2018.

Inclui bibliografia.
Anexo: f. 78-85

1. Dieta. 2. Anemia. 3. Ferro – Suplemento. I. Título.

CDU: 612.39

MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

"EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM FERRO VERSUS FERRO DIETÉTICO SOBRE O ESTADO NUTRICIONAL EM FERRO: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS"

por

LUIZ GONZAGA RIBEIRO SILVA NETO

A Banca Examinadora, reunida aos 07/03/2018, considera o candidato **APROVADO**.

Profª Drª Terezinha da Rocha Ataíde
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Orientadora)

Giovana Longo Silva

Profª Drª Giovana Longo Silva
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinadora)

Prof. Dr. Cyro Rego Cabral Júnior
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Nossa Senhora, por terem me dado força para concluir mais esta batalha, a minha fé foi maior que tudo e do que todos, e foi graças a isso que cheguei ao final dessa jornada.

Aos meus pais, Irajá e Claudineide, por tudo o que são em minha vida, e fizeram por mim até este momento. O meu amor por vocês me dá força para lutar todos os dias.

Aos meus irmãos, Gustavo e Olívya, e ao meu sobrinho, Gustavo Filho, que mesmo distante, sempre se mostraram presentes, obrigado por todo o amor e confiança.

Ao João, companheiro de todas as horas, de todas as aflições e angústias, obrigado por sempre estar ao meu lado, pelo carinho e confiança sempre depositados em mim.

A Micaely, grande amiga, que sempre me apoiou, estimulou, e fez com que, muitas vezes, eu não baixasse a cabeça, e continuasse seguindo em frente.

A Camila, amiga desde a época de graduação, que sempre me apoiou e incentivou, e a Lara, presente que este mestrado me deu, e que pretendo levar pelo resto da vida.

A minha orientadora, Professora Terezinha, por sempre acreditar em mim, me apoiar e estimular. Não tenho dúvidas, que grande parte desta conquista devo a você.

Ao Nassib, que sempre foi muito mais que um co-orientador, pessoa na qual sempre procurei me espelhar, e que auxiliou de maneira ímpar para o desenvolvimento deste trabalho.

A professora Suzana, por sempre ter me apoiado e estimulado, atuando de maneira especial no meu processo de formação profissional.

A coordenação do Programa de Pós Graduação em Nutrição da UFAL, em especial a Amanda, secretária do programa, por dedicar-se de forma importante na resolução das demandas que lhe são impostas.

Aos autores dos estudos utilizados no meu trabalho que dedicaram parte do seu tempo respondendo aos meus questionamentos.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela bolsa de estudos concedida, recurso essencial para a dedicação ao desenvolvimento científico.

Quanto à ciência da nutrição, a ela o meu amor, o meu respeito e o meu compromisso de continuar sendo um profissional responsável, compromissado e acima de tudo ético, na certeza de um livre e verdadeiro exercício da profissão.

A todos o meu muito OBRIGADO!

RESUMO

A anemia continua um problema de saúde pública em todo o mundo. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 24,8% da população mundial é acometida por este mal, com prevalência de aproximadamente 23% e 52% em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, respectivamente. Estima-se que cerca de 50% dos casos de anemia sejam por deficiência de ferro, ou ferropriva (AF), tendo como principais causas a ingestão insuficiente de alimentos fontes do mineral, absorção prejudicada do nutriente, parasitose intestinal e perdas sanguíneas. Existem várias estratégias de prevenção e combate da AF em todo o mundo, destacando-se a suplementação com sais de ferro, como a mais difundida, com menor atenção para abordagens alimentares. Apesar de a eficácia da suplementação de ferro estar comprovada, a prevalência de anemia vem se mantendo elevada, principalmente nos países menos desenvolvidos. Uma das justificativas para esta situação é a baixa adesão ao uso do suplemento, principalmente por conta dos efeitos colaterais, como náusea, vômito, cólica e diarreia, fazendo com que o tratamento seja descontinuado, diminuindo sua efetividade. A presente dissertação foi dividida em duas partes: a primeira é um capítulo de revisão narrativa, que busca explanar as repercussões da anemia na saúde, em diferentes fases do ciclo da vida. A segunda parte é um artigo original de revisão sistemática, com metanálise, de 12 ensaios clínicos aleatórios, para avaliar se indivíduos alocados para uma intervenção dietética, com foco na oferta de ferro naturalmente presente em alimentos ou fornecido através de alimento fortificado, apresentam melhores níveis de parâmetros bioquímicos que têm interface com o estado de nutrição em ferro, do que aqueles indivíduos alocados para uma suplementação medicamentosa com ferro, em período padrão de tratamento, definido como 12 semanas ou mais de seguimento. Os resultados mostraram que a utilização de suplemento com ferro aumentou significativamente a concentração de hemoglobina de crianças anêmicas ou deficientes em ferro, quando comparado à intervenção dietética. Por outro lado, a intervenção dietética comparou-se ao uso de suplemento, com igual poder de recuperação da hemoglobina de adolescentes e adultos. Verificou-se menor concentração do receptor solúvel de transferrina, em crianças, e da capacidade total de ligação de ferro, em adolescentes/adultos, com a estratégia medicamentosa, quando comparada ao tratamento dietético. Desta forma, dentre as opções terapêuticas aqui investigadas, a utilização de suplemento é a estratégia de escolha na recuperação da hemoglobina de crianças anêmicas ou deficientes em ferro. Entretanto, para adolescentes e adultos, a intervenção dietética constitui-se melhor alternativa, com igual poder de recuperação da concentração sérica de hemoglobina, com reduzido risco de rejeição e de efeitos colaterais, associados ao tratamento medicamentoso com ferro. Estudos com maior tempo de seguimento após o período de intervenção são necessários.

Palavras-chave: Anemia. Dieta. Suplemento com ferro.

ABSTRACT

Anemia remains a public health problem throughout the world. According to data from the World Health Organization (WHO), approximately 24,8% of the world's population is afflicted by this disease, with prevalence of approximately 23% and 52% in developed and underdeveloped countries respectively. It is estimated that about 50% of anemia cases are due to iron deficiency, or iron deficiency (ID). The main causes are the insufficient intake of food sources of the mineral, impaired nutrient absorption, intestinal parasitosis and blood loss. There are several strategies of prevention and combat of the ID around the world, emphasizing the supplementation with salts of iron, like the most widespread, with less attention for alimentary approaches. Although the effectiveness of iron supplementation is proven, the prevalence of anemia has remained high, especially in the less developed countries. One of the justifications for this situation is the low adherence to the use of the supplement, mainly because of the side effects such as nausea, vomiting, colic and diarrhea, causing the treatment to be discontinued, decreasing its effectiveness. The present dissertation was divided into two parts: the first one is a narrative review chapter, which seeks to explain the repercussions of anemia on health, at different stages of the life cycle. Before there is an original meta-analysis systematic review of 12 randomized clinical trials to assess whether individuals allocated for a dietary intervention, focusing on the supply of iron naturally present in food or provided through fortified food, present better levels of biochemical parameters that interfere with the state of nutrition in iron, than those individuals allocated for iron supplementation in the standard treatment period, defined as 12 weeks or more follow-up. The results showed that supplementation with iron significantly increased the hemoglobin concentration of anemic or iron deficient children when compared to dietary intervention. On the other hand, dietary intervention was compared to the use of supplementation, with an equal recovery power of hemoglobin in adolescents and adults. There was lower concentration of soluble transferrin receptor in children and total iron binding capacity in adolescents / adults with the drug strategy compared to dietary treatment. Thus, among the therapeutic options investigated here, the use of supplementation is the strategy of choice in the recovery of hemoglobin from anemic or iron deficient children. However, for adolescents and adults, dietary intervention is a better alternative, with an equal recovery power of the hemoglobin serum concentration, with a reduced risk of rejection and side effects, associated with drug treatment with iron. Studies with longer follow-up after the intervention period are needed.

Key words: Anemia. Diet. Iron supplement.

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO ORIGINAL

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção dos artigos..... 42
Figura 2 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na hemoglobina de crianças..... 45
Figura 3 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na ferritina de crianças..... 46
Figura 4 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na variação do tamanho das hemácias (*RDW - Red Cell Distribution Width*) de crianças..... 46
Figura 5 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso no volume corpuscular médio de crianças..... 46
Figura 6 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso no receptor solúvel de transferrina de crianças..... 46
Figura 7 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na hemoglobina de adolescentes e adultos..... 47
Figura 8 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na ferritina de adolescentes e adultos..... 48
Figura 9 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na capacidade total de ligação de ferro de adolescentes e adultos..... 48
Figura 10 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso no ferro sérico de adolescentes e adultos..... 48
Figura 11 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na saturação de transferrina de adolescentes e adultos..... 48

LISTA DE QUADROS

REVISÃO NARRATIVA

Quadro 1 – Parâmetros bioquímicos e aplicações clínicas..... 23

Quadro 2 - Principais causas de anemia ferropriva em adolescentes..... 26

ARTIGO ORIGINAL

Quadro 1 - Estratégia de busca em todas as bases de dados..... 60

Quadro 2 – Imputações realizadas..... 62

Quadro 3 – Textos completos excluídos da análise..... 63

Quadro 4 - Grupos experimentais dos estudos..... 64

LISTA DE TABELAS

REVISÃO NARRATIVA

Tabela 1 - Classificação da Prevalência de Anemia em relação à importância como Problema de Saúde Pública..... 16

Tabela 2 - Níveis de hemoglobina para o diagnóstico da anemia..... 22

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos..... 41

Tabela 2 - Risco de viés dos estudos incluídos..... 43

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL..... 12

2 REVISÃO NARRATIVA - Anemia: repercussões sobre a saúde nas diferentes fases do ciclo da vida..... 15

2.1 INTRODUÇÃO..... 16

2.2 HISTÓRICO DAS PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS DE SAÚDE PÚBLICA PARA A PREVENÇÃO E O COMBATE DA ANEMIA FERROPRIVA..... 19

2.3 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS PARA O DIAGNÓSTICO DA ANEMIA..... 21

2.4 ANEMIA EM DIFERENTES FASES DO CICLO DA VIDA..... 22

2.4.1 Anemia na infância..... 22

2.4.2 Anemia na adolescência..... 25

2.4.3 Anemia no adulto..... 27

2.4.4 Anemia no idoso..... 28

2.5 2.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 30

3 ARTIGO ORIGINAL - Efeitos da suplementação com ferro *versus* ferro dietético sobre o estado nutricional em ferro: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos aleatórios..... 31

3.1 RESUMO..... 33

3.2 ABSTRACT..... 34

3.3 INTRODUÇÃO..... 35

3.4 MÉTODOS..... 36

3.4.1 Estratégia de busca..... 36

3.4.2 Critérios de elegibilidade..... 37

3.4.3 Extração de dados..... 37

3.4.4 Avaliação do risco de viés..... 38

3.4.5 Análise de dados..... 38

3.5 RESULTADOS..... 39

3.5.1 Estudos incluídos..... 39

3.5.2 Avaliação do risco de viés..... 40

3.5.3 Análise de dados..... 44

3.5.3.1 Estudos realizados com crianças..... 44

3.5.3.2 Estudos realizados com adolescentes e adultos..... 46
3.5.3.3 Estudo realizado com gestantes..... 48
3.6 DISCUSSÃO..... 49
REFERÊNCIAS…..... 54
3.7 MATERIAL SUPLEMENTAR..... 59
4 **CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 67**
REFERÊNCIAS..... 69
ANEXO..... 78

1 INTRODUÇÃO GERAL

A anemia ferropriva ocorre quando o estoque de ferro no organismo encontra-se em níveis reduzidos, ocasionando a diminuição da quantidade de hemoglobina. Essa é a deficiência nutricional mais comum no mundo, acometendo principalmente crianças e gestantes (CANÇADO; CHIATTONE, 2010). As principais causas para o desenvolvimento da anemia ferropriva encontram-se associadas com a ingestão insuficiente de alimentos fonte de ferro, absorção prejudicada, parasitose intestinal e perdas sanguíneas (OKUTURLAR et al., 2016).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de um quarto da população mundial é acometido pela anemia (WHO, 2008). No Brasil, de acordo com a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher de 2006 (PNDS), a prevalência de anemia é de 20,9% e 29,4% em crianças e mulheres, respectivamente (BRASIL, 2009). Em período próximo à realização da PNDS, no ano de 2005, foi realizado inquérito populacional com gestantes e crianças menores de cinco anos do estado de Alagoas, verificada prevalência de anemia de 50% e 45%, respectivamente, demonstrando um grave problema de saúde pública (FERREIRA; MOURA; CABRAL JUNIOR, 2008; VIEIRA et al., 2010). Embora os grandes inquéritos populacionais não demonstrem o tipo de anemia que mais acomete a população, estima-se que metade dos casos seja por deficiência de ferro (STEVENS et al., 2013; WHO, 2015).

A conduta dos profissionais de saúde, em especial daqueles que atuam na atenção básica, a respeito da prevenção e do tratamento da anemia ferropriva, encontra-se centrada na utilização de suplementos medicamentosos, com menor atenção para estratégias alimentares, as quais, na maioria das vezes, são mais aceitas pela população. Vale destacar que, embora a utilização de suplementos medicamentosos seja eficaz na manutenção e/ou melhora do estado nutricional de ferro, a prevalência de anemia ferropriva continua elevada em todo o mundo, demonstrando baixa efetividade desta terapêutica, devido aos efeitos colaterais provenientes da sua utilização (BEARD, 2000; LOW et al., 2016; VITOLO; BOSCAINI; BORTOLINI, 2006).

Ensaios clínicos aleatórios realizados com crianças e mulheres adultas comparando o uso de suplemento de ferro com uma estratégia alimentar rica em ferro demonstram que o alimento é um agente promissor na prevenção/combate da deficiência de ferro e anemia ferropriva, ressaltando que as estratégias alimentares devem ser consideradas como primeira opção, na prevenção ou no tratamento da

deficiência de ferro ou anemia de grau leve (HOPPE et al., 2013; THI LE et al., 2006).

Desta forma, a hipótese desta metanálise é de que o consumo de uma alimentação rica em ferro auxilia de maneira efetiva na melhora dos níveis dos marcadores bioquímicos do estado de nutrição em ferro de seres humanos, prevenindo ou revertendo casos de deficiência de ferro ou anemia ferropriva, sem promover os efeitos colaterais provocados pela utilização de suplementação medicamentosa, demonstrando a eficiência desta intervenção (GERA; SACHDEV; BOY, 2012; HOPPE et al., 2013; THI LE et al., 2006).

Neste contexto, o presente estudo tem por objetivo determinar se existem evidências suficientes que comprovem que a abordagem dietética é tão ou mais eficaz que a suplementação medicamentosa na melhoria do estado nutricional de ferro, em humanos.

Em suma, o presente trabalho compreende uma breve revisão da literatura, que resgata as principais repercussões da anemia à saúde humana, nas diferentes fases do ciclo da vida, e um artigo de resultados, que se encontra em processo de finalização, baseado em uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos aleatórios dos efeitos da suplementação com ferro *versus* ferro dietético sobre o estado nutricional em ferro.

2 REVISÃO NARRATIVA

SILVA NETO, L.G.R.; ATAIDE, T.R.; BUENO, N.B. **Anemia: repercussões sobre a saúde nas diferentes fases do ciclo da vida.**

2.1 INTRODUÇÃO

A anemia figura entre as mais antigas morbidades descritas na medicina; os primeiros registros remontam ao século XVII (BEUTLER, 2002), estando difundida em todas as parcelas da população. Trata-se do transtorno mais comum relacionado ao sangue, definido como uma redução na concentração de hemoglobina, abaixo do normal para idade e sexo (ELTAYEB et al., 2016).

A importância da anemia como um problema de saúde pública varia de acordo com a sua prevalência (Tabela 1), podendo desta forma ocorrer a implantação e implementação de políticas públicas de saúde, atendendo as necessidades de cada região (BRASIL, 2007; WHO, 2001).

Tabela 1 - Classificação da Prevalência de Anemia em relação à importância como Problema de Saúde Pública

Nível de importância como problema de saúde pública	Prevalência
Normal	≤ 4.9%
Leve	5% – 19.9%
Moderado	>20% – < 39.9%
Grave	≥ 40%

Fonte: WHO (2001).

Estima-se que cerca de 25% da população mundial apresenta algum grau de anemia, tornando-o um moderado problema de saúde pública (WHO, 2008); esta situação torna-se ainda mais preocupante devido às repercussões para a saúde humana, em todas as fases do ciclo da vida, especialmente em crianças e mulheres em idade fértil (BATISTA FILHO; SOUZA; BRESANI, 2008; BENOIST et al., 2008).

São diversos os fatores etiológicos da anemia, contudo, as causas mais prevalentes são: ingestão inadequada de ferro, doenças crônicas não transmissíveis, como câncer e doença renal e alterações relacionadas ao trato gastrointestinal (NING et al., 2016).

As deficiências nutricionais são as causas mais comuns, encontrando-se atreladas ao consumo alimentar inadequado, mas, também, ao estado de saúde do indivíduo, especialmente à saúde do trato gastrointestinal. A deficiência de ferro, vitamina B12 e ácido fólico levam à anemia carencial, pois estes nutrientes se

encontram diretamente ligados à geração dos eritrócitos. O ferro participa do processo de produção da hemoglobina, já a vitamina B12 e o ácido fólico relacionam-se à síntese de ácido desoxirribonucleico, proteínas e divisão celular (CHAN; MIKE, 2014).

Dentre as deficiências nutricionais, a de ferro, que ocasiona o surgimento da anemia ferropriva, é a de maior prevalência, correspondendo à cerca de 50% dos casos de anemia. Por conta desta situação, este é o tipo de anemia que apresenta o maior número de estratégias de prevenção/tratamento em todo mundo (STEVENS et al., 2013; WHO, 2015).

A anemia ferropriva é resultado de longo período de balanço negativo entre a quantidade de ferro biologicamente disponível e a necessidade orgânica do mineral, podendo ser causada por uma série de fatores como: ingestão inadequada, diminuição ou baixa absorção, baixa utilização do suplemento medicamentoso, ou perdas crônicas de sangue (WHO, 2007).

Em relação à anemia por doenças crônicas, o fator desencadeador da morbidade é a doença de base, tornando o seu tratamento mais complexo, pois, na maioria das vezes, a reversão da doença crônica não é possível. No caso da doença renal, o desenvolvimento da anemia está associado à diminuição da produção de eritropoietina, por conta da insuficiência renal (ATKINSON; WARADY, 2017). Nos pacientes com câncer, por sua vez, a etiologia é complexa; no entanto, o seu surgimento tem sido relacionado ao processo inflamatório, que apresenta níveis aumentados de citocinas, prejudicando a produção de eritropoietina. Nestas situações, como a doença de base dificilmente é revertida, o tratamento torna-se de caráter permanente (VADHAN-RAJ et al., 2017).

O desenvolvimento de anemia em portadores de doenças que afetam o trato gastrointestinal também é comum, pois, na maioria das vezes, estes indivíduos apresentam absorção prejudicada de nutrientes. Os casos mais prevalentes são a doença celíaca, intolerância à lactose e doença inflamatória do intestino. Nestas situações, o consumo alimentar adequado ou mesmo a suplementação de micronutrientes pode não ser suficiente para reverter a anemia, sendo necessário, primeiramente, tratar a doença de base (MEARIN et al., 2010).

Devido às múltiplas etiologias da anemia, o seu tratamento requer avaliação cuidadosa, uma vez que, dependendo do estado de saúde do indivíduo, deve-se priorizar o diagnóstico de uma possível doença de base, como sangramentos

ocultos causados por parasitose intestinal, doença inflamatória intestinal, doença renal e câncer, para o posterior tratamento da anemia. Esta situação deve ser avaliada o mais rápido possível, pois, quanto mais tempo se demora para iniciar o tratamento, mais repercussões negativas são verificadas, como retardo do desenvolvimento cognitivo, inapetência e menor capacidade de trabalho (FREITAS; GARCIA, 2014; GILREATH; STENEHJEM; RODGERS, 2014).

As estratégias de prevenção e tratamento da anemia envolvem suplementação medicamentosa e fortificação de alimentos, além de orientações alimentares, como cuidado adicional. A suplementação foi instituída no Brasil em 2005, como programa de saúde pública, por meio do Programa Nacional de Suplementação de Ferro, adotando-se a estratégia de suplementação profilática, com a recomendação de administração diária de sulfato ferroso, para os seguintes grupos de risco: crianças de 6-24 meses de idade (1 mg de ferro/Kg de peso/dia, em gotas), gestantes e puérperas (1 comprimido contendo 40 mg de ferro/dia) (BRASIL, 2005).

O programa de fortificação de farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico existe no Brasil desde 2004, determinando que cada 100g de farinha de trigo e de milho deverá conter 4,2 mg de ferro e 150 mcg de ácido fólico. Com isso, essas farinhas e os produtos que as contêm, habitualmente consumidos pela população, como pães, macarrão, biscoitos, misturas para bolos e salgadinhos, deverão apresentar maior quantidade de ferro e ácido fólico em sua formulação final, como forma de prevenir o surgimento da anemia (BRASIL, 2002).

No entanto, apesar da eficácia do uso de suplementos medicamentosos, especialmente o sulfato ferroso, na manutenção e/ou melhora do estado nutricional de ferro, a prevalência de anemia ferropriva continua elevada em todo o mundo, situação justificada pela sua baixa efetividade, em virtude do surgimento de efeitos colaterais, minimizados na abordagem dietética (BEARD, 2000; LOW et al., 2016; VITOLO; BOSCAINI; BORTOLINI, 2006). Adicionalmente, em metanálise realizada por Gera, Sachdev e Boy (2012), observou-se que o consumo de alimentos enriquecidos com ferro, quando comprado ao consumo de alimentos similares não fortificados, resulta em melhora dos parâmetros bioquímicos, notadamente hemoglobina e ferritina séricas, reduzindo o risco de o indivíduo permanecer deficiente em ferro ou anêmico. Dessa forma, ressalta-se o importante papel da alimentação como estratégia de prevenção/tratamento da anemia. Além disso, o

consumo de alimentos fortificados não desencadeia os efeitos colaterais ocasionados pela utilização de suplementos.

Diante do exposto, a presente revisão de literatura abordará o histórico das principais estratégias de saúde pública para a prevenção e o combate da anemia ferropriva, os principais parâmetros bioquímicos utilizados para o diagnóstico da anemia e os impactos na saúde humana decorrentes desta doença, em diferentes fases do ciclo da vida.

2.2 HISTÓRICO DAS PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS DE SAÚDE PÚBLICA PARA A PREVENÇÃO E O COMBATE DA ANEMIA FERROPRIVA

No Brasil, as políticas públicas de alimentação e nutrição surgiram a partir do século XX; contudo, percebeu-se maior atenção às ações voltadas ao combate das carências nutricionais, especialmente da anemia ferropriva, na década de 1970, tendo como seus principais eixos a administração profilática de suplementos de ferro e a fortificação de alimentos (LEMOS; MOREIRA, 2013; SILVA, 1995).

Assim, a suplementação de ferro, por meio da oferta de cápsulas de sulfato ferroso, e a oferta de alimentos fortificados datam da década de 1970, quando o extinto Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição (INAN) propôs a criação do primeiro Programa Nacional de Alimentação e Nutrição (PRONAN I) (1973-1974), sendo instituído, *a posteriori*, o PRONAN II (1976-1979) (BRASIL, 1973; BRASIL, 1976a; BRASIL, 1976b). O início da oferta de sulfato ferroso deu-se em 1973, por meio do Programa de Combate às Carências Nutricionais Específicas (PCCNE), inserido no PRONAN I, tendo como um de seus objetivos o combate à anemia ferropriva. Inicialmente, cerca de 400 mil pessoas receberam as cápsulas de sulfato ferroso, com distribuição restrita à Paraíba, Pernambuco, Minas Gerais e Goiás, regiões selecionadas em virtude das prevalências de anemia identificadas por Josué de Castro, no inquérito de 1930, que originou o livro Geografia da Fome, de sua autoria (BRASIL, 1973; BRASIL, 1976a; BRASIL, 1976b; SILVA, 1995).

Mesmo com a criação de estratégias para a prevenção e o combate da carência de ferro, a adoção de ações mais concretas começa após a aprovação da Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN), por meio da Portaria nº 710, de 10 de junho de 1999, com nova edição publicada em 2011. A PNAN adota como tripé para a prevenção e o controle da anemia a educação alimentar e nutricional, o

controle da fortificação de alimentos e a suplementação preventiva para grupos vulneráveis (BRASIL, 2012).

A contemplação da educação alimentar e nutricional pela PNAN é vista na sua segunda diretriz, que trata da Promoção da Alimentação Adequada e Saudável. Percebe-se que esta ação figura como principal estratégia de prevenção e combate às carências nutricionais, tendo o propósito de contribuir com a realização do direito humano à alimentação adequada e garantia da segurança alimentar e nutricional. Seus eixos norteadores são: valorização da cultura alimentar, adoção de hábitos alimentares saudáveis e a melhoria da qualidade de vida, com potencial de redução da necessidade de utilização de terapias medicamentosas (BRASIL, 2012).

Na sua primeira diretriz, que discorre a respeito da organização da atenção nutricional, a PNAN também trata da necessidade de ações de prevenção das carências nutricionais específicas, por meio da suplementação de micronutrientes (BRASIL, 2012). A partir desta recomendação, no ano de 2005, o Brasil adotou a estratégia de suplementação profilática de ferro, conforme estabelecido pelo Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) (BRASIL, 2005). Os sais ferrosos ofertados oralmente são rapidamente absorvidos e eficazes na correção de baixos níveis de hemoglobina e na normalização dos estoques de ferro corporal. Entretanto, o ferro ferroso apresenta algumas desvantagens, como efeitos colaterais (náuseas, vômito, cólica e diarreia), que acabam limitando o seu uso, a sua efetividade e, assim, o seu sucesso terapêutico (BEARD, 2000; COOK, 2005). A utilização dos suplementos contendo ferro também esbarra na oferta precária pelo serviço público, comprometendo, desta forma, a continuidade do procedimento terapêutico (VITOLO; BOSCAINE; BORTOLINI, 2006).

Associado à estratégia de suplementação, desde 2004 existe no Brasil o programa de fortificação de farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico; desta forma, cada 100g de farinha de trigo e de milho deve conter 4,2 mg de ferro e 150 mcg de ácido fólico. Com isso, as farinhas e alguns produtos consumidos massivamente pela população, como pães, macarrão, biscoitos, misturas para bolos e salgadinhos, deverão apresentar maior quantidade de ferro e ácido fólico em sua formulação final (BRASIL, 2002). A PNAN, em sua sétima diretriz, que trata do Controle e Regulação dos Alimentos, menciona a fortificação de alimentos, discorrendo a respeito dos aspectos primordiais para o monitoramento deste tipo de estratégia (BRASIL, 2012).

Ainda nesta direção, no segundo semestre de 2014, o Ministério da Saúde iniciou uma nova estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes (vitaminas e minerais), o NutriSUS, que consiste na adição direta de nutrientes em pó aos alimentos, tendo como prioridade o cuidado integral de crianças de 0 a 6 anos (BRASIL, 2015). A efetividade desta estratégia já foi comprovada no Brasil, por meio do Estudo Nacional de Fortificação da Alimentação Complementar (ENFAC), realizado entre 2012 e 2013, que embasou a adoção do Nutrisus desde 2014, inicialmente no âmbito das creches, com intenção de expandir para toda a atenção básica de saúde (CARDOSO et al., 2016).

Verificadas as estratégias já adotadas no país, fica evidente o esforço despendido até o momento para a criação e a adoção de políticas públicas de alimentação e nutrição voltadas para o combate das carências nutricionais, especialmente a de ferro, ficando a cargo dos órgãos públicos que as gerem e dos profissionais de saúde que as executam o cumprimento dos seus objetivos, proporcionando, desta forma, uma melhor atenção à saúde da população.

2.3 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS PARA O DIAGNÓSTICO DA ANEMIA

O parâmetro utilizado para o diagnóstico de anemia em nível populacional é a baixa concentração sérica de hemoglobina; no entanto, apenas pela concentração de hemoglobina não se tem como determinar o tipo de anemia. Além disso, existe uma variabilidade entre os indivíduos, a depender da fase do ciclo da vida, do sexo e, provavelmente, da etnia. Tentando minimizar o impacto dessas variações sobre o diagnóstico da anemia, a Organização Mundial da Saúde (OMS) apresenta pontos de corte de concentração de hemoglobina, classificando a população por faixas de idade (Tabela 2) (CHAN; MIKE, 2014; SOUZA; BATISTA FILHO, 2003; WHO, 2011).

Para se realizar o diagnóstico diferencial da anemia ferropriva e, portanto, instituir o tratamento adequado, outros parâmetros bioquímicos precisam ser analisados, por exemplo, a porcentagem de eritrócitos hipocrômicos e microcíticos. Para tal análise, avaliam-se os parâmetros da série vermelha do sangue: hematócrito (HCT), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e a variação do tamanho dos eritrócitos (RDW – *Red Cell Distribution Width*), além da concentração de hemoglobina (Quadro 1) (BUTTARELLO, 2016; MATOS et al., 2012).

Tabela 2 - Níveis de hemoglobina para o diagnóstico da anemia.

População	Não anêmico*	Anemia		
		Leve*	Moderada*	Severa*
Crianças de 6 - 59 meses de idade	≥ 11.0	10.0 - 10.9	7.0 – 9.9	< 7.0
Crianças de 5 - 11 anos de idade	≥ 11.5	11.0 – 11.4	8.0 – 10.9	< 8.0
Crianças de 12 - 14 anos de idade	≥ 12.0	10.0 – 11.9	8.0 – 10.9	< 8.0
Mulheres, não grávidas (>15 anos)	≥ 12.0	10.0 – 11.9	8.0 – 10.9	< 8.0
Mulheres, grávidas	≥ 11.0	10.0 – 10.9	7.0 – 9.9	< 7.0
Homens (>15 anos)	≥ 13.0	11.0 – 12.9	8.0 – 10.9	< 8.0

*Hemoglobina em gramas por decilitro. Estes valores são estabelecidos no quinto percentil da concentração de hemoglobina de uma população normal do mesmo sexo e faixa etária. Medida como o sangue venoso no nível do mar.

Fonte: WHO (2011).

O HCT mede o volume percentual de hemácias no sangue; a sua diminuição, assim como a de hemoglobina, caracteriza casos de anemia. O VCM refere-se ao tamanho das hemácias (normo, micro ou macrocíticas) e à etiologia da anemia (diminuição - deficiência de ferro; aumento - deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico). A HCM reflete a quantidade de hemoglobina no eritrócito; sua diminuição indica casos de anemia ferropriva. A CHCM determina a concentração da hemoglobina dentro da hemácia. E, a RDW analisa a variabilidade da amplitude de superfície dos eritrócitos (BUTTARELLO, 2016; MATOS et al., 2012).

2.4 ANEMIA EM DIFERENTES FASES DO CICLO DA VIDA

2.4.1 Anemia na infância

Indivíduos de todas as idades estão susceptíveis a desenvolver algum tipo de deficiência nutricional e, desta forma, apresentar quadro de anemia carencial. Porém, as crianças apresentam risco mais elevado, principalmente no período de introdução alimentar, no início do desmame, pois frequentemente não são ofertados alimentos adequados, variados, como carne, tubérculos, frutas, legumes e verduras, fontes naturais de nutrientes essenciais para o desenvolvimento da criança. Além disso, observa-se descontinuidade do aleitamento materno neste período, situação que pode contribuir com o aumento da morbimortalidade neste grupo populacional,

Quadro 1 – Parâmetros bioquímicos e aplicações clínicas.

Parâmetro	Aplicações clínicas propostas	Limitações	Referências
HCT (%)	Considerado equivalente a uma diminuição da concentração de hemoglobina.	Correlaciona-se com o volume sanguíneo total, podendo as variações na sua concentração estarem relacionadas a esta situação, que ocorre tipicamente na gestação.	Buttarello (2016).
VCM (fl)	Classificação da anemia de acordo com a morfologia dos eritrócitos.	Afetado por variáveis pré-analíticas (temperatura de armazenamento e tempo). Deve ser avaliado juntamente com o RDW.	Zini (2014).
HCM (pg)	Útil quando a síntese de hemoglobina é prejudicada, como na anemia ferropriva.	Correlaciona-se com o VCM. Considerado um indicador tardio e de baixa especificidade.	Brugnara e Mohandas (2013); Hazarika (2012).
CHCM (g/dl ou %)	Analisa a hipocromia dos eritrócitos.	Baixa sensibilidade, pois a maior variação deste parâmetro ocorre quando a anemia está em estágio mais avançado.	Van Hove, Schisano e Brace (2000).
RDW (%)	Avalia a variabilidade do tamanho dos eritrócitos. Considerado detector de deficiência de ferro e importante biomarcador inflamatório.	Seus intervalos de referência variam de acordo com o método utilizado, desta forma, deve-se ter cautela durante a sua interpretação. Deve ser avaliado juntamente com o VCM.	Pietrzyk et al. (2016); Lippi et al. (2014).
Ferritina (ng/ml)	Avalia as reservas de ferro corporais. Correlaciona-se com o ferro depositado nos tecidos.	Variabilidade dos valores encontrados, dependendo do método utilizado para a sua determinação.	Bolat et al. (2013); Paiva, Rondó e Guerra-Shinohara (2000).

HCT: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: *RedCell Distribution Width* - variação do tamanho dos eritrócitos, fl, fentolitros; pg, picograma; g/dl, grama por decilitro; ng/ml, nanograma por mililitro.

Adaptação: Buttarello (2016).

uma vez que o aleitamento materno deveria ser mantido pelo menos até os dois anos de idade. Os primeiros 1000 dias de vida, período que compreende desde a concepção até os dois anos de idade, são fundamentais para a saúde da criança,

uma vez que o déficit cognitivo e o atraso no desenvolvimento que surgirem nesta fase são, na maioria das vezes, irreversíveis (PETRY et al., 2016).

A OMS estima que 76,1% e 33,0% de indivíduos entre 0,0-4,9 anos e 5,0-14,9 anos, respectivamente, apresentam algum grau de anemia. Esta situação é preocupante, principalmente, quando observada a alta prevalência na população pré-escolar, levando a importantes repercussões à saúde (WHO, 2008).

Dentre as repercussões funcionais acarretadas pelo surgimento da anemia na infância, pode ser destacada a diminuição da capacidade cognitiva e motora. Esta situação ocorre, principalmente, quando a anemia é por carência de ferro, podendo ser parcialmente revertida, quando acontece a reposição de ferro no organismo. O prejuízo cognitivo determinado pela anemia ferropriva ocorre pelo fato do ferro atuar na síntese de neurotransmissores e na mielinização dos neurônios (GASHU et al., 2015; PAGANINI; UYOGA; ZIMMERMANN, 2016; PERIGNON et al., 2014).

A anemia, principalmente a ferropriva, aumenta de quatro a seis vezes a susceptibilidade das crianças desenvolverem infecções agudas do trato respiratório inferior, afetando os pulmões e as vias aéreas abaixo da laringe. As repercussões mais recorrentes são: rouquidão, tosse, desconfortos respiratórios, bronquite, bronquiolite e pneumonia (HUSSAIN et al., 2014).

Adicionalmente, evidências científicas demonstram que a anemia ferropriva é altamente prejudicial para o desenvolvimento do sistema imunológico da criança; isto ocorre pelo fato do ferro ser um elemento fundamental no processo de proliferação de células imunes. Crianças com anemia ferropriva apresentam níveis significativamente menores de IgG, principal imunoglobulina presente no soro humano, produzida em larga escala no momento do reconhecimento do antígeno. Além disso, quantidades adequadas de ferro são necessárias no processo de diferenciação do monócito em macrófago (BEARD, 2001; COLLINS, 2003; HASSAN et al., 2016).

Assim, considerando a alta prevalência de anemia neste ciclo da vida, associada aos prejuízos à saúde, como déficit cognitivo e aumento da susceptibilidade a infecções, que na maioria das vezes se estendem até a vida adulta, observa-se a necessidade de estratégias mais efetivas e eficientes de prevenção e tratamento da anemia, principalmente a ferropriva, a forma mais comum nesta população.

2.4.2 Anemia na adolescência

O comprometimento da saúde na adolescência pode propiciar um maior aparecimento de doenças crônicas na idade adulta, como diabetes e problemas cardiovasculares. Desta forma, cuidados preventivos, inclusive no contexto das carências nutricionais, são indispensáveis para promover melhores condições de saúde na vida adulta (SEKHAR et al., 2016).

As causas mais comuns de anemia durante a adolescência estão relacionadas à deficiência de micronutrientes, devido à elevada necessidade, associada a inadequações nutricionais, ao aumento da velocidade de crescimento e ao processo de maturação sexual. Nas mulheres, ainda existem os impactos causados pela menarca, desordens menstruais e gravidez na adolescência, que aumentam ainda mais a susceptibilidade à anemia (*PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION*, 2010). Uma revisão de 32 estudos realizados em países em desenvolvimento mostrou uma prevalência de anemia de 27% em adolescentes, situação que demonstra a magnitude do problema nesta fase da vida (WHO, 2005).

Assim como nas outras fases do ciclo da vida, a anemia ferropriva é o distúrbio nutricional mais prevalente na adolescência. No Quadro 2, estão listadas as principais causas para o seu desenvolvimento (DE ANDRADE CAIRO et al., 2014).

A anemia ferropriva é apontada como a causa mais comum de influência no estado de saúde de adolescentes no mundo, tornando-os inaptos para desempenhar normalmente as atividades diárias. A anemia impacta no rendimento e na qualidade de vida dos jovens, situações que repercutem fortemente na vida adulta (KYU et al., 2016).

Assim como ocorre em crianças, adolescentes que apresentam anemia ferropriva podem sofrer seus efeitos negativos sobre a função cognitiva, com prejuízos para o neurodesenvolvimento, ocasionando déficit de atenção e raciocínio lento. Contudo, estudos têm demonstrado que a suplementação com ferro apresenta resultados positivos na reversão parcial destes sintomas, auxiliando na melhora da qualidade de vida dos indivíduos, principalmente no âmbito escolar (FALKINGHAM et al., 2010).

O desempenho físico de adolescentes também pode ser afetado com o surgimento da anemia ferropriva, mesmo quando classificada como leve. Esta situação é atribuída à menor capacidade de transporte do oxigênio para todas as

células, em decorrência dos baixos níveis de hemoglobina, causando estado de fadiga (ARAUJO et al., 2011).

Quadro 2 - Principais causas de anemia ferropriva em adolescentes.

CAUSAS	FATORES DETERMINANTES
Baixo consumo de ferro dietético	Hábitos alimentares inapropriados.
Medicamentos / alimentos	Uso de medicamentos e alimentos que inibem a absorção de ferro.
Sobrepeso e obesidade	Necessidades de ferro são mais elevadas em função do peso corporal; ocorre alto consumo de alimentos pobres em ferro.
Lesões na mucosa do duodeno	Desnutrição.
Deficiência de ferro associada a atividades esportivas	Anemia decorrente da prática excessiva de exercícios.
Perda sanguínea aguda ou crônica	Lesão do trato gastrointestinal; doação de sangue; parasitoses intestinais; outras perdas sanguíneas.
Doenças que afetam o trato gastrointestinal	Parasitoses, doença péptica, infecção por *H. pylori*, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, hemorroidas, diverticulite.
Perdas sanguíneas geniturinárias	Hemoglobinúria paroxística noturna.
Menarca e anormalidades no fluxo menstrual	Metrorragia, sangramento uterino irregular, fora do período menstrual.
Gravidez, parto e uso de dispositivo intrauterino	Aumento da demanda de ferro e perdas sanguíneas.

Adaptação: De Andrade Cairo et al. (2014).

A alta prevalência de anemia em adolescentes justifica-se pelo aumento de massa muscular, volume sanguíneo e maturação sexual, características desta fase da vida. Como a instalação da deficiência de ferro ocorre, na maioria das vezes, de forma gradual, o monitoramento destes indivíduos deve ser constante, prevenindo o desenvolvimento da anemia e, desta forma, as repercussões à saúde ocasionadas por esta morbidade.

2.4.3 Anemia no adulto

Durante a fase adulta, a anemia também exerce forte influência na vida dos indivíduos, diminuindo o seu desempenho acadêmico e profissional, influenciando na produtividade e repercutindo na renda familiar. Mulheres acima dos 30 anos estão mais propensas a desenvolver anemia, principalmente ferropriva. Esta situação pode ser explicada, dentre outros fatores, pelo fato das mesmas estarem em idade reprodutiva, necessitando de uma maior ingestão de ferro (BISHWAJIT et al., 2016).

Além das perdas menstruais próprias da idade reprodutiva, a gestação eleva em 50% as necessidades de ferro, para atender às demandas materno-fetais (*Institute of Medicine*, 2001). A anemia ferropriva durante o período gestacional pode levar a alterações no perfil sanguíneo e nas concentrações de ferro no sangue do cordão umbilical. Esta condição pode acarretar repercussões para o binômio mãe-concepto, como parto prematuro e morbimortalidade materna e neonatal (DE SÁ et al., 2015). A OMS estima que 69,0% das gestantes ao redor do mundo apresentam algum grau de anemia, tornando-a um grave problema de saúde pública (WHO, 2008).

Quando verificada a prevalência de anemia em homens e mulheres não grávidas, observam-se percentuais de 40,2% e 73,5%, respectivamente (WHO, 2008); as maiores demandas nutricionais de ferro no sexo feminino justificam esta diferença. Dentre as causas determinantes para o seu surgimento destacam-se fatores nutricionais, como o consumo alimentar inadequado, sangramentos e parasitose intestinal (CANÇADO; CHIATTONE, 2010). Além destas, doenças crônicas, como a doença renal (WEE et al., 2016) e o câncer (TONELLI et al., 2009) também apresentam papel relevante no seu desenvolvimento.

A doença renal é um problema crônico que tem afetado de maneira importante indivíduos na vida adulta, sendo a anemia uma repercussão bastante comum neste tipo de patologia, o que pode agravar o estado de saúde do indivíduo, aumentando a morbimortalidade. A anemia desenvolvida nestes pacientes é ocasionada, principalmente, pela diminuição da síntese de eritropoietina, exigindo tratamento contínuo (FARAG et al., 2011; WEE et al., 2016).

Assim como na doença renal, a anemia em pacientes portadores de câncer é tratada por meio da administração de estimuladores da eritropoiese, como a eritropoetina, darbepoetina e CERA (*continuous erythropoietin receptor activator*),

situação que faz com que a prevalência de anemia diminua nestes casos, melhorando a qualidade de vida, que já é bastante comprometida, por conta do tratamento oncológico. No entanto, na contramão destas melhoras, estudos demonstram que a utilização de estimuladores da eritopoiese pode ocasionar aumento do surgimento de eventos adversos e de mortalidade em pacientes oncológicos, gerando a necessidade de avaliação cuidadosa desta terapêutica (TONELLI et al., 2009).

Diferente da anemia por doenças crônicas, a ferropriva apresenta fatores etiológicos que podem ser revertidos. A carência de ferro no adulto aumenta o tempo de realização das atividades diárias e reduz a capacidade cognitiva, situação comprovada quando são comparados indivíduos anêmicos e não anêmicos. A suplementação de ferro corrige o estado nutricional, percebendo-se os primeiros resultados após 30 dias de tratamento, melhorando a capacidade de realização das tarefas diárias, de aprendizagem, memória e atenção (MURRAY-KOLB; BEARD, 2007).

Entretanto, a anemia permanece como um grave problema de saúde pública na população adulta em todo o mundo, acometendo, principalmente, as mulheres em idade reprodutiva e gestantes. Desta forma, percebe-se a necessidade de maior cuidado com a prevenção e o tratamento da anemia nestes indivíduos, com enfoque na abordagem alimentar, além da suplementação medicamentosa, devido à sua repercussão sobre a qualidade de vida deste grupo populacional.

2.4.4 Anemia no idoso

Devido às várias mudanças fisiológicas decorrentes do processo de envelhecimento, a anemia, quando diagnosticada, principalmente quando classificada como leve, é subtratada, sendo considerada como uma repercussão adaptativa do organismo ao envelhecimento. Esta situação é preocupante, pela possibilidade de se ignorar uma doença de base, ainda não percebida (BUTTARELLO, 2016).

A elevada prevalência de anemia no idoso (39,1%) (WHO, 2008) encontra-se relacionada, principalmente, às deficiências nutricionais, perdas sanguíneas, doenças crônicas e alterações no trato gastrointestinal (CORONA; DUARTE; LEBRÃO, 2014).

Dentre as anemias por deficiências nutricionais, destaca-se, no idoso, a anemia perniciosa, caracterizada por prejuízo na absorção da vitamina B12, por deficiência na produção de fator intrínseco, uma glicoproteína necessária à absorção desta vitamina no íleo. A deficiência na produção de fator intrínseco pode ser decorrente do processo de envelhecimento ou do surgimento de complicações relacionadas ao estômago, como câncer gástrico e gastrite infecciosa ou autoimune, dentre outras agressões que podem levar à atrofia da mucosa gástrica (PANIZ et al., 2005).

Idosos que se encontram na faixa etária de 65 a 74 anos e ≥ 75 anos apresentam prevalência de 5% e 10%, respectivamente, de baixas concentrações de vitamina B12; porém, quando verificado o alto risco de desenvolvimento de deficiência da vitamina, esta prevalência dobra de tamanho, ficando em 10% e 20%, respectivamente. Esta situação, quando se associa à deficiência de fator intrínseco, aumenta ainda mais a possibilidade de desenvolvimento de anemia perniciosa (CLARKE et al., 2003).

Outra deficiência nutricional que também acomete de forma importante o idoso é a de ferro, predispondo-o à anemia ferropriva, com forte impacto sobre a saúde, aumentado o risco de desenvolvimento de déficit cognitivo, podendo levar ao estado de demência (ANDRO et al., 2013). Assim como nas outras fases do ciclo da vida, a baixa de hemoglobina ocasiona redução dos níveis de oxigênio no cérebro, trazendo uma repercussão ainda maior para o idoso, por conta da dificuldade encontrada no processo de recuperação, dada a fragilidade característica desta fase da vida (ANDRO et al., 2013; PETERS et al., 2008). Além disso, a anemia ferropriva, quando associada a doenças crônicas prevalentes em idosos, como diabetes mellitus, doença cardíaca hipertensiva, problemas ósseos, doença renal ou câncer, repercute de maneira importante na saúde destes indivíduos (JUÁREZ-CEDILLO et al., 2014).

Adicionalmente, a maioria das doenças crônicas não pode ser revertida, como é o caso da doença renal, que pode ser o fator desencadeador da anemia, devido à função prejudicada dos rins, associada às restrições alimentares impostas pelo tratamento adotado. Esta situação compromete ainda mais o estado nutricional do idoso, aumentando a fragilidade da sua saúde e a complexidade do tratamento (DRAWZ; BABINEAU; RAHMAN, 2012; OKPARAVERO et al., 2016).

Além da doença renal, o câncer também fragiliza de maneira importante a saúde dos idosos por conta do processo inflamatório subjacente, associado às agressões decorrentes do tratamento da morbidade, como quimio e radioterapia, tornando-os mais susceptíveis ao desenvolvimento da anemia, tanto por questões nutricionais, como pelo processo fisiopatológico da doença (TENG et al., 2014).

Um estudo realizado nos Estados Unidos (MURPHY et al., 2015) relacionou anemia perniciosa decorrente de gastrite atrófica crônica, em idosos, com maior risco de desenvolvimento de câncer gástrico. Os autores defendem que a gastrite atrófica crônica, que leva à atrofia da mucosa estomacal, encontra-se relaciona ao surgimento de anemia perniciosa e hipocloridria. Esta última pode levar, em longo prazo, ao crescimento excessivo de bactérias produtoras de nitrosamina, promovendo, assim, carcinogênese gástrica. Desta forma, quando do diagnóstico de anemia perniciosa no idoso, o fator etiológico deve ser investigado, especialmente em função da possibilidade de associação com quadros mais graves.

A elevada prevalência de anemia no idoso, quando associada ao surgimento de doenças crônicas e ao estado de fragilidade, agrava, muitas vezes de maneira irreversível, a saúde do indivíduo. A anemia não deve ser considerada como consequência inevitável do envelhecimento, merecendo atenção especial pela possibilidade de associação com outros agravos e por ser potencialmente reversível, quando tratada de forma apropriada. Dessa maneira, pode-se prevenir ou retardar morbidades que são mais prevalentes nesta fase da vida.

2.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se alta prevalência de anemia em todas as fases do ciclo da vida, com destaque para os pré-escolares e mulheres em idade fértil (gestantes ou não). Esta situação deve ser evitada e revertida o mais rápido possível, devido aos sérios prejuízos à saúde, como os efeitos negativos sobre a função cognitiva e no neurodesenvolvimento, ocasionando déficit de atenção e raciocínio lento, susceptibilidade às infecções agudas do trato respiratório e prejuízo no desenvolvimento do sistema imunológico.

Assim, pode-se inferir que as estratégias de prevenção e combate atualmente adotadas nos sistemas de saúde, ao redor do mundo, não estão surtindo o efeito esperado, levando à necessária reavaliação de tais estratégias, visando à diminuição da prevalência de anemia em toda a população.

3 ARTIGO ORIGINAL

SILVA NETO, L.G.R.; SANTOS NETO, J.E.; BUENO, N.B.; OLIVEIRA, S.L.; ATAIDE, T.R. **Efeitos da suplementação com ferro *versus* ferro dietético sobre o estado nutricional em ferro: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos aleatórios**. Revista Científica na qual o artigo foi publicado: *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Classificação A1, segundo os critérios do sistema *Qualis* da CAPES/Área de Nutrição).

Efeitos da suplementação com ferro *versus* ferro dietético sobre o estado nutricional em ferro: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos aleatórios

Luiz Gonzaga Ribeiro Silva Neto; luizribeiro_neto@hotmail.com

Joao Eudes dos Santos Neto; eudes_neto@live.com

Nassib Bezerra Bueno; nassib.bueno@fanut.ufal.br

Suzana Lima de Oliveira; suzana.oliveira@fanut.ufal.br

Terezinha da Rocha Ataide; terezinha.ataide@fanut.ufal.br

Afiliações dos autores: Laboratório de Nutrição Experimental, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brasil.

Autor correspondente: Luiz Gonzaga Ribeiro Silva Neto, Laboratório de Nutrição Experimental, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, *Campus* A. C. Simões, BR 104 Norte, Km 97, 57.072-970 - Tabuleiro do Martins, Maceió, AL, Brasil.

E-mail: luizribeiro_neto@hotmail.com; Fone: +55-82-999695911

3.1 RESUMO

Esta metanálise comparou os efeitos da intervenção dietética *versus* suplementação com ferro em parâmetros bioquímicos relacionados ao estado nutricional de ferro em humanos. As bases de dados PubMed, CENTRAL, LILACS, SCIELO, OPENGREY.EU e ClinicalTrials.gov foram pesquisadas para ensaios clínicos randomizados que atribuíram indivíduos a uma intervenção dietética ou a uma suplementação com ferro, por 12 semanas ou mais. O desfecho primário foi a concentração de hemoglobina e os desfechos secundários foram ferritina, RDW, volume corpuscular médio, receptor solúvel de transferrina, capacidade total de ligação de ferro, ferro sérico e saturação de transferrina. Dos 6095 registros identificados, foram incluídos 12 estudos, seis com crianças, cinco com adolescentes/adultos e um com gestantes. No subgrupo de estudos que incluíram crianças com anemia/deficiência de ferro, a suplementação aumentou significativamente a concentração de hemoglobina (Diferença de Média Ponderada (DMP): 3.19 g/L [95% CI: 1.31, 5.07]) e induziu uma redução significativamente maior do receptor de transferrina (DMP: -0.46 mg/L [IC 95%: -0.70, -0.21]), quando comparado à intervenção dietética. Também induziu uma maior redução da capacidade total de ligação de ferro em adolescentes/adultos (DMP: -6.96 µmol/L [95% CI: -12.70, -1.21]). A suplementação mostrou um efeito melhor na recuperação da hemoglobina em crianças com anemia/deficiência de ferro, enquanto não foram observadas diferenças entre a suplementação e a intervenção dietética no tratamento de adolescentes/adultos.

Palavras-chave: Anemia. Hemoglobina. Dieta. Sulfato ferroso.

3.2 ABSTRACT

This meta-analysis compared the effects of dietary intervention *versus* iron supplementation on biochemical parameters related to the iron nutritional status in humans. The PubMed, CENTRAL, LILACS, SCIELO, OPENGREY.EU and ClinicalTrials.gov databases were searched for randomized clinical trials that assigned individuals to a dietary intervention or to an iron supplementation regimen, for 12 weeks or more. The primary outcome was the hemoglobin concentration, and secondary outcomes were ferritin, RDW, mean corpuscular volume, soluble transferrin receptor, total iron binding capacity, serum iron, and transferrin saturation. From the 6095 records identified, twelve studies were included, six with children, five with adolescents/adults, and one with pregnant women. In the subgroup of studies that included anemic/iron deficient children, supplementation significantly increased the hemoglobin concentration (weighted mean difference (WMD): 3.19 g/L [95% CI: 1.31, 5.07]) and induced a significantly greater reduction of the soluble transferrin receptor (WMD: -0.46 mg/L [95% CI: -0.70, -0, 21]), when compared to dietary intervention. It also induced a greater reduction of the total binding capacity of iron in adolescents/adults (WMD: -6.96 µmol/L [95% CI: -12.70, -1.21]). Supplementation showed a better effect on hemoglobin recovery in anemic/iron deficient children, while no differences were observed between supplementation and dietary intervention in treating adolescents/adults.

Keywords: Anemia. Hemoglobin. Diet. Ferrous sulfate.

3.3 INTRODUÇÃO

A anemia continua um problema de saúde pública em todo o mundo. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 24,8% da população mundial é acometida por este mal, com prevalência de aproximadamente 23% e 52% em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, respectivamente (WHO 2008; WHO 2001). Estima-se que cerca de 50% dos casos de anemia sejam por deficiência de ferro, ou ferropriva (AF) (WHO 2015; Stevens et al. 2013), tendo como principais causas a ingestão insuficiente de alimentos fonte do mineral, absorção prejudicada do nutriente, parasitose intestinal e perdas sanguíneas (Okuturlar et al. 2016).

A anemia por deficiência de ferro, principalmente de longa duração, acarreta graves consequências à saúde, especialmente na infância, associando-se a complicações no crescimento e desenvolvimento, diminuição da capacidade de trabalho na vida adulta, aumento da susceptibilidade a infecções e deficiência cognitiva e motora. Por estas razões, a AF deve ser fortemente combatida, principalmente nos primeiros anos de vida (Gupta et al. 2016; Wieringa et al. 2016). Na vida adulta, a anemia leva à diminuição do desempenho acadêmico e profissional, influenciando na produtividade, com repercussão sobre a renda familiar (Bishwajit et al. 2016).

Existem várias estratégias de prevenção e combate da AF em todo o mundo, destacando-se a suplementação com sais de ferro, como a mais difundida, com menor atenção para abordagens alimentares, as quais, na maioria das vezes, são mais aceitas pela população. Apesar de a eficácia da suplementação de ferro estar comprovada, a prevalência de anemia vem se mantendo elevada, principalmente nos países menos desenvolvidos. Uma das justificativas para esta situação é a baixa adesão ao uso do suplemento, principalmente por conta dos seus efeitos colaterais, como náusea, vômito, cólica e diarreia, fazendo com que o tratamento seja descontinuado, diminuindo a sua efetividade (Azeredo et al. 2013; Cançado, Lobo e Friedrich 2010; Souza et al. 2009).

Quanto à abordagem dietética, uma metanálise realizada por Gera, Sachdev e Boy (2012) relatou que o consumo de alimentos enriquecidos com ferro, comparado ao de alimentos semelhantes sem fortificação com ferro, resulta em melhora de parâmetros bioquímicos, destacando-se a hemoglobina e a ferritina séricas, reduzindo o risco de o indivíduo permanecer deficiente em ferro ou anêmico.

Os autores ressaltaram o importante papel da alimentação como estratégia de prevenção/tratamento da AF. Vale destacar que o consumo de alimentos fortificados não desencadeia o surgimento dos efeitos colaterais ocasionados pela suplementação.

Neste contexto, a presente metanálise de ensaios clínicos aleatórios busca comparar os resultados de hemoglobina e de outros parâmetros bioquímicos séricos relacionados ao estado de nutrição em ferro, obtidos com intervenção dietética, com foco na oferta de ferro naturalmente presente em alimentos ou fornecido através de alimento fortificado *versus* suplementação medicamentosa com ferro, em período padrão de tratamento (definido como 12 semanas ou mais de seguimento), para a determinação da melhor estratégia para o controle da deficiência de ferro e anemia ferropriva.

3.4 MÉTODOS

Esta metanálise está relatada seguindo os itens propostos no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement* (PRISMA) (Moher et al. 2009). Um protocolo foi publicado anteriormente na base de dados PROSPERO (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO), sob o número de registro CRD42018082542.

3.4.1 Estratégia de busca

As bases de dados utilizadas foram: PUBMED, CENTRAL, LILACS, SCIELO, OPENGREY.EU e ClinicalTrials.gov. Não houve busca manual nas referências dos artigos incluídos e especialistas da área não foram contatados, para evitar o risco de viés de citação (Sterne, Egger e Moher 2011). A estratégia de busca foi composta por termos relacionados com a intervenção (tratamento dietético), com a comparação (suplementação medicamentosa com ferro), incluindo uma estratégia com termos destinados a melhorar a sensibilidade da busca por ensaios clínicos aleatórios (Lefebvre, Manheimer e Glanville 2011). A busca não foi restrita para ano ou idioma de publicação. A estratégia de busca completa encontra-se no material suplementar.

3.4.2 Critérios de elegibilidade

Foram selecionados apenas ensaios clínicos aleatórios que atenderam aos seguintes critérios: (1) os participantes do estudo foram alocados para uma intervenção dietética (ou seja, a oferta de um alimento fortificado ou uma dieta que ofertasse, no mínimo, metade da RDA/AI diária de ferro) (*Institute of Medicine* 2001), ou suplemento medicamentoso, doravante denominado apenas suplemento (ou seja, oferta de suplemento que contenha ferro); (2) o período de acompanhamento tenha sido de 12 semanas ou mais; e (3) as intervenções tenham ocorrido, pelo menos, cinco vezes por semana. Não houve restrições com base no sexo, idade ou raça dos participantes.

Os estudos precisavam ter avaliado, no mínimo, um parâmetro bioquímico sérico, que tivesse interface com o estado de nutrição em ferro (hemoglobina, ferritina, ferro sérico, dentre outros), apresentando valores médios ou as diferenças entre os valores médios iniciais e finais. Adicionalmente, também foi avaliada a prevalência final de anemia. Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) Estudos com intervenção dietética e suplementação de ferro concomitante, num mesmo grupo; (2) Estudos realizados exclusivamente com participantes portadores de doenças crônicas que interferem no estado nutricional de ferro (por exemplo, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), câncer ou doença renal); e (3) publicações duplicadas de ensaios incluídos.

3.4.3 Extração de dados

Os títulos e resumos dos artigos obtidos com a busca foram avaliados de forma independente por dois investigadores que não estavam mascarados para os autores ou os títulos dos periódicos. Posteriormente, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram adquiridos e avaliados.

O desfecho primário procurado nos estudos foi a concentração final ou a diferença entre a concentração final e a inicial da hemoglobina sérica, associada com uma medida de dispersão. Como desfechos secundários, foram observados quaisquer outros parâmetros bioquímicos relacionados ao estado nutricional em ferro.

As informações necessárias foram extraídas dos artigos selecionados, protocolos e comentários relacionados a cada estudo, e, quando houve necessidade, os autores foram contatados para a obtenção de informações

adicionais. Nos estudos que apresentaram mais de dois grupos experimentais, os grupos mais adequados foram os escolhidos por consenso. Quaisquer divergências foram resolvidas por consenso. Um formulário padrão para armazenamento de dados foi criado com base no modelo da colaboração Cochrane (Higgins e Deeks 2011).

3.4.4 Avaliação do risco de viés

O risco de viés das publicações foi avaliado no nível da variável primária, de acordo com as recomendações da Colaboração Cochrane (Higgins, Altman e Sterne 2011). Dois investigadores avaliaram independentemente a qualidade dos estudos em cinco categorias: geração adequada de sequência, sigilo de alocação, mascaramento dos avaliadores dos resultados, manejo dos dados ausentes (se usou análise por intenção-de-tratar ou análise por protocolo) e relato seletivo de resultados.

3.4.5 Análise de dados

Devido à heterogeneidade fisiológica das diferentes fases da vida, decidiu-se por agrupar os estudos em dois grupos: estudos com crianças e estudos com adolescentes/adultos. Apesar de as diferenças entre adolescentes e adultos, entendeu-se que o agrupamento seria viável, devido à idade mínima encontrada nos estudos, 16 anos, fazendo com que o ponto de corte para classificação dos níveis de hemoglobina fosse o mesmo para todos os indivíduos (WHO, 2011).

Foi avaliado o valor absoluto de cada parâmetro, apresentado como a média aritmética final ou a diferença entre a média final e a inicial, após a intervenção, para cada grupo, assim como a prevalência de anemia após o término das intervenções. A magnitude do efeito de cada parâmetro foi computada como a diferença entre as médias finais ou entre a mudança entre os dois grupos. Os pesos dos estudos foram atribuídos de acordo com o método do inverso das variâncias (Deeks, Higgins e Altman 2011), e os cálculos foram baseados num modelo de efeitos aleatórios (Dersimonian e Laird 1986). O valor de α adotado foi de 5%. Quando não foi possível obter os dados necessários, imputações foram realizadas (Higgins, Deeks e Altman 2011).

A heterogeneidade estatística entre os estudos foi avaliada usando o teste Q de Cochran, e a inconsistência foi aferida usando a estatística I^2. Um valor de P

inferior a 0,10 foi considerado estatisticamente significativo para esta análise. Sempre que um resultado mostrou heterogeneidade (P < 0,1), este foi repetido, com a remoção de um estudo de cada vez, a fim de avaliar se um estudo particular explicava a heterogeneidade. Foram considerados alguns subgrupos para análise, tomando-se as características metodológicas: tipo de suplemento utilizado (xarope/cápsulas ou múltiplos micronutrientes em pó); estado em ferro dos participantes (estudos que incluíram indivíduos anêmicos ou deficientes em ferro, e aqueles que não informaram esta situação, ou só incluíram indivíduos sem anemia ou deficiência em ferro); e, risco de viés dos estudos (apenas estudos com baixo risco de viés).

Todas as análises e os gráficos traçados foram realizados no programa RevMan 5.3 (Colaboração Cochrane, Copenhague, Dinamarca).

3.5 RESULTADOS

3.5.1 Estudos incluídos

As buscas realizadas nas bases de dados resultaram em um total de 5414 registros potencialmente elegíveis; depois de realizada a remoção das ocorrências duplicadas, restaram 3678 referências, que foram submetidas à leitura de título e resumo. Destas referências, 26 atenderam potencialmente aos critérios de seleção, e seus textos completos foram adquiridos para posterior avaliação. Após uma revisão detalhada, 12 artigos foram incluídos na análise qualitativa, e 11 artigos na análise quantitativa. Apenas um dos estudos encontrados foi realizado com gestantes, não sendo utilizado na análise quantitativa, devido à heterogeneidade fisiológica deste grupo. As características dos estudos e das amostras incluídas estão apresentadas na Tabela 1. O fluxograma de busca e seleção dos estudos, incluindo seus respectivos motivos de exclusão, estão apresentado na Figura 1.

Dentre os estudos incluídos na análise qualitativa, seis foram realizados com crianças, quatro com adolescentes e adultos e dois somente com adultos. Depois de contabilizadas as perdas de participantes, os seis estudos com crianças somaram um total de 730 indivíduos aleatorizados para algum grupo (369 para o grupo intervenção dietética e 361 para o grupo suplemento); os seis que incluíram adolescentes/adultos somaram 249 indivíduos aleatorizados para algum grupo (132 para o grupo intervenção dietética e 117 para o grupo suplemento). Dentre os estudos analisados, sete tinham mais de dois grupos de intervenção, sendo

determinado quais melhor se encaixariam nos critérios de elegibilidade. A descrição dos grupos experimentais dos estudos analisados encontra-se no material suplementar.

Os estudos incluídos neste trabalho empregaram diferentes tipos de intervenção dietética e de suplementos medicamentosos. Na intervenção dietética, sete estudos ofertaram algum alimento fortificado, como leite, macarrão e mingau (Hoa et al. 2005; Hoppe et al. 2013; Rosado et al. 2010; Sazawal et al. 2014; Thi Le et al. 2006; Ziegler et al. 2009; Ríos L. et al. 1999); dois estudos realizaram aconselhamento dietético, entregando uma lista de alimentos, classificada de acordo com o teor de ferro (Patterson et al. 2001), ou incentivando o consumo diário de alimentos fonte de ferro heme, como a carne bovina (Rajaram et al. 1995); um estudo ofertou um alimento de origem vegetal, o amaranto (Macharia-Mutie et al. 2012); um estudo promoveu a entrega de cardápio que deveria ser seguido pelo participante, tendo como foco a maior oferta de ferro (Lyle et al. 1992); e, um estudo incentivou o consumo diário de uma porção mínima de carne (Heath et al. 2001). Quanto à suplementação, os tipos de ferro utilizados foram: sulfato ferroso (Hoa et al. 2005; Patterson et al. 2001; Rosado et al. 2010; Ziegler et al. 2009; Ríos L. et al. 1999), ferro elementar (Sazawal et al. 2014; Macharia-Mutie et al. 2012), fumarato ferroso (Hoppe et al. 2013; Thi Le et al. 2006) e bisglicinato de ferro (Heath et al. 2001), nas formas de cápsulas, xarope ou sachês de múltiplos micronutrientes. O estudo de Lyle et al. (1992) não relata o tipo de ferro utilizado na suplementação.

3.5.2 Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos estudos, no nível do desfecho primário, está exposto na Tabela 2. No resultado final, sete dos estudos incluídos foram avaliados como de alto risco de viés e apenas cinco apresentaram baixo risco.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos.

Estudo	Duração (Meses)	Intervenção	Ingestão de Fe (mg, Dieta *vs* Suplemento)	População (Sexo)	País	Idade Média (DP)	Anêmico/ Def. em Fe
Heath et al. (2001)	4	Dieta	12,4 *vs* 50	Adolescentes e adultos (F)	Nova Zelândia	30,8 (7,8)	Sim
Hoa et al. (2005)	4	Alimento fortificado	15 *vs* 60	Gestantes (F)	Vietnã	25 (3,7)	Sim
Hoppe et al. (2013)	3	Alimento fortificado	35,4 *vs* 60	Adultos(F)	Suécia	24[d]	Não
Lyle et al. (1992)	3	Dieta	11,8 *vs* 50	Adolescentes e adultos (F)	EUA	19,1 (1,1)	Sem informação
Macharia-Mutie et al. (2012)	4	Alimento fortificado	18,9 *vs* 2,5	Crianças(F/M)	Quênia	36,6 (12,1)	Sim
Patterson et al. (2001)	3	Dieta	11,8 *vs* 105	Adolescentes e adultos (F)	Austrália	Sem informação	Sim
Rajaram et al. (1995)	6	Dieta	11,1 *vs* 50	Adolescentes e adultos (F)	EUA	20,9 (3,0)	Não
Ríos L. et al. (1999)	9	Alimento fortificado	2,5[a] *vs* 2,5[a]	Crianças(F/M)	Chile	0,25[e]	Sem informação
Rosado et al. (2010)	4	Alimento fortificado	10 *vs* 20	Crianças(F/M)	México	1,8 (0,7)	Sim
Sazawal et al. (2014)	6	Alimento fortificado	7,9[b]/15,9[c] *vs* 6,25[b]/12,5[c]	Crianças(F/M)	Índia	1,4 (0,4)	Sem informação
Thi Le et al. (2006)	6	Alimento fortificado	10,7 *vs* 65	Crianças(F/M)	Vietnã	7,3 (0,9)	Sim
Ziegler et al. (2009)	5	Alimento fortificado	7 *vs* 7,5	Crianças(F/M)	EUA	0,33[f]	Não

Fe, ferro. mg, miligrama. Def., deficiência. F, feminino. M, masculino. DP, desvio padrão. [a]Foram ofertados 2,5mg/kg/dia a cada participante. [b]Valor ofertado para as crianças menores de 1 ano de idade. [c]Valor ofertado para as crianças maiores de 1 ano de idade. [d]Estudo não apresenta o desvio padrão, ou outra medida de dispersão. [e]Todas as crianças começaram o estudo com 3 meses de idade. [f]Todas as crianças começaram o estudo com 4 meses de idade.

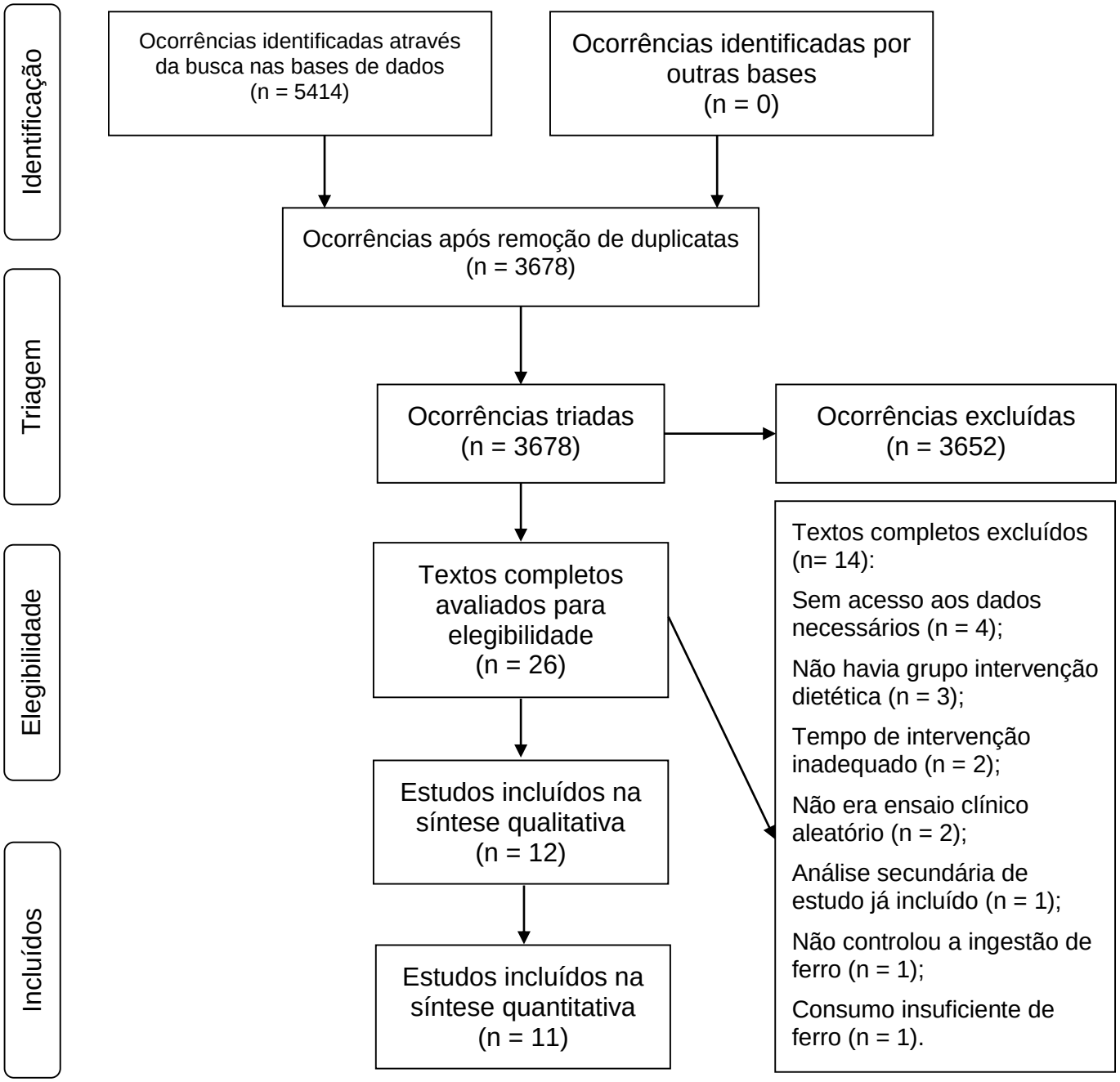

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção dos artigos

Tabela 2 - Risco de viés dos estudos incluídos

Estudo	Geração da Sequência	Sigilo de Alocação	Mascaramento	Dados Ausentes	Relato seletivo	Julgamento Final
Heath et al. (2001)	Incerto	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto
Hoa et al. (2005)	Incerto	Incerto	Alto	Alto	Baixo	Alto
Hoppe et al. (2013)	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Lyle et al. (1992)	Incerto	Incerto	Incerto	Alto	Baixo	Alto
Macharia-Mutie et al. (2012)	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Patterson et al. (2001)	Incerto	Incerto	Incerto	Alto	Baixo	Alto
Rajaram et al. (1995)	Incerto	Incerto	Incerto	Alto	Baixo	Alto
Ríos L. et al. (1999)	Alto	Incerto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Rosado et al. (2010)	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Sazawal et al. (2014)	Incerto	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto
Thi Le et al. (2006)	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Ziegler et al. (2009)	Incerto	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Alto

3.5.3 Análise de dados

3.5.3.1 Estudos realizados com crianças

Hemoglobina. Seis estudos (730 indivíduos) foram avaliados (Figura 2). Não foi observada diferença significativa entre os indivíduos alocados para uma intervenção dietética em comparação com os indivíduos alocados para suplementação (-1.43 g/L [95% CI: -6.02, 3.16]; P = 0.54, I^2, 89%, P <0.01). Na análise do subgrupo de estudos que informaram ter incluído na amostra indivíduos com anemia/deficiência em ferro, a heterogeneidade apresentada foi revertida, demonstrando diferença significativa entre os grupos, com maior concentração de hemoglobina nos indivíduos alocados para a suplementação, quando comparado ao grupo intervenção dietética (3.19 g/L [95% CI: 1.31, 5.07]; P <0.01, I^2, 0%, P = 0.41). Quando analisado o subgrupo de estudos que informaram não ter incluído na amostra indivíduos com anemia/deficiência em ferro, ou que não tinham essa informação, a heterogeneidade não foi revertida, todavia, houve diferença significativa entre os grupos, com menor concentração da hemoglobina no grupo que recebeu suplemento (-6.58 g/L [95% CI: -11.52, -1,64), P <0.01, I^2, 78%, P = 0.01). Outros subgrupos foram testados: tipo de suplemento utilizado (xarope/cápsula ou pó de micronutrientes múltiplos); e estudos com baixo risco de viés. No entanto, nessas análises, a heterogeneidade permaneceu elevada e a comparação entre os grupos não apresentou significância estatística (dados não apresentados).

Ferritina. Cinco estudos (586 indivíduos) foram avaliados (Figura 3). Não foi observada diferença significativa entre os indivíduos alocados para o grupo intervenção dietética, em comparação com os indivíduos alocados para o grupo suplemento (44.81 pmol/mL [95% CI: -7.58, 97.19], P = 0.09; I^2, 96%, P <0.01). A heterogeneidade apresentada foi revertida quando o estudo de Thi Le et al. (2006) foi excluído, sem alteração significativa nos resultados (3.26 pmol/mL [95% CI: -6.21, 12.73]; P = 0.50; I^2, 9%, P = 0.35).

Variação do tamanho das hemácias (*RDW- Red Cell Distribution Width*). Dois estudos foram incluídos, Sazawal et al. (2014) e Ziegler et al. (2009), (208 indivíduos) (Figura 4). Não foi observada diferença significativa entre os indivíduos alocados para o grupo intervenção dietética, em comparação com aqueles alocados para o grupo suplemento (0.21% [95% CI: -0.22, 0.64], P = 0.33, I^2, 0%, P = 0.33).

Volume corpuscular médio (VCM). Dois estudos foram incluídos, Sazawal et al. (2014) e Ziegler et al. (2009), (208 indivíduos) (Figura 5). Não foi observada diferença significativa entre os indivíduos alocados para o grupo intervenção dietética, em comparação com aqueles alocados para o grupo suplemento (-1.96 fL [95% CI: -6.16, 2.24]; P = 0.36, I², 84%, P = 0.01).

Receptor solúvel de transferrina. Dois estudos foram incluídos, Macharia-Mutie et al. (2012) e Thi Le et al. (2006), (334 indivíduos) (Figura 6). Observou-se diferença significativa entre os grupos, com menor concentração nos indivíduos alocados para o grupo suplemento, quando comparados àqueles alocados para o grupo intervenção dietética (-0.46 mg/L [95% CI: -0.70, -0.21], P <0.01, I², 0%, P = 0.47).

Prevalência final de anemia. Três estudos foram incluídos. Macharia-Mutie et al. (2012) observaram que a prevalência de anemia ferropriva no grupo que recebeu suplemento foi de 4.3%, enquanto no grupo que sofreu intervenção dietética, a prevalência foi de 9.7%. Nos estudos de Rosado et al. (2010) e Thi Le et al. (2006), foi avaliada a prevalência final de anemia, sendo observados os valores dos grupos suplemento e intervenção dietética, 42.5% *vs* 54.9% e 6.6% *vs* 9.7%, respectivamente.

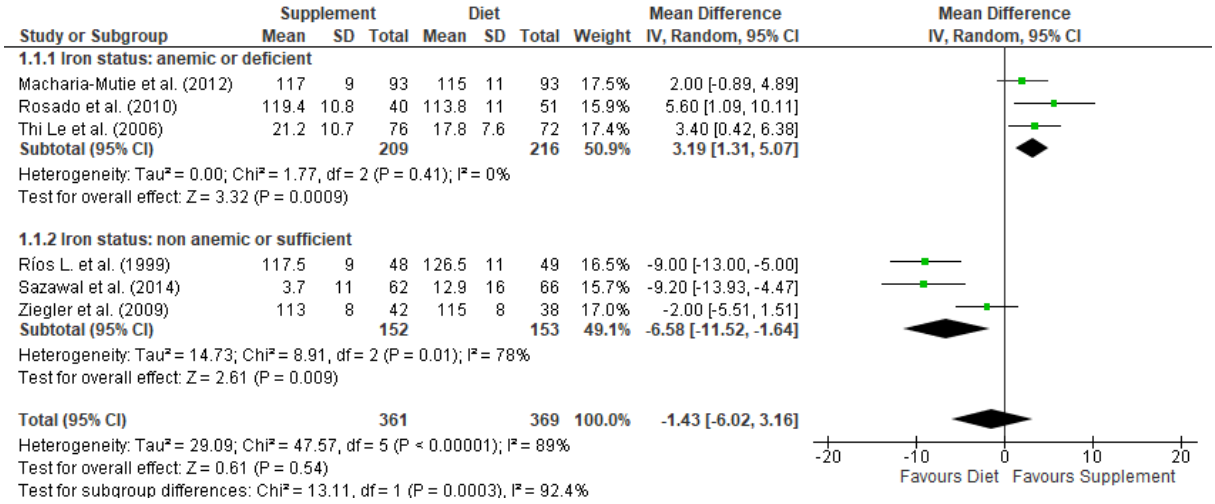

Figura 2 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na hemoglobina de crianças.

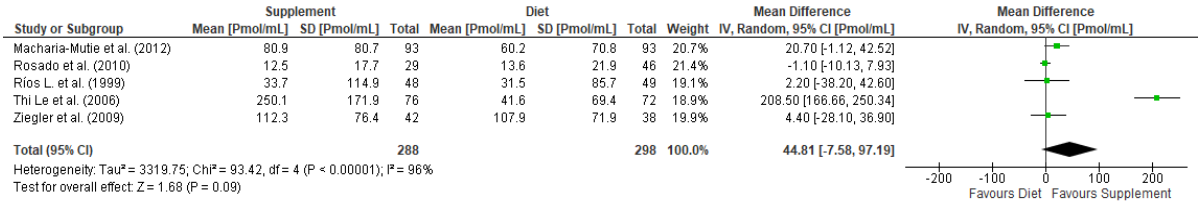

Figura 3 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na ferritina de crianças.

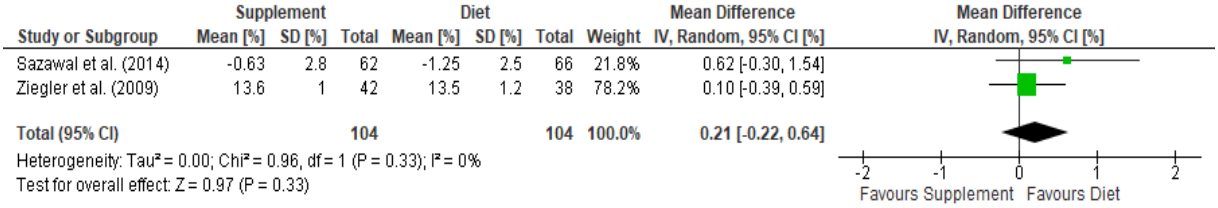

Figura 4 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na variação do tamanho das hemácias (*RDW - Red Cell Distribution Width*) de crianças.

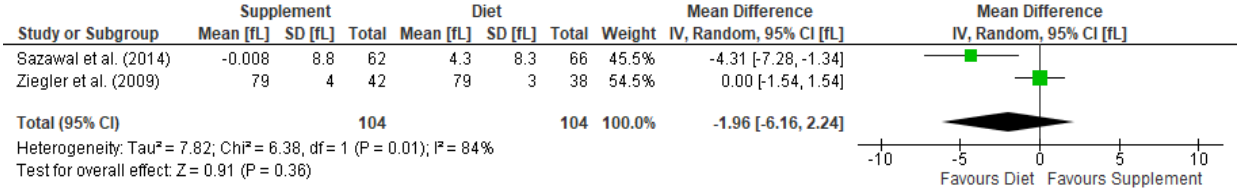

Figura 5 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso no volume corpuscular médio de crianças.

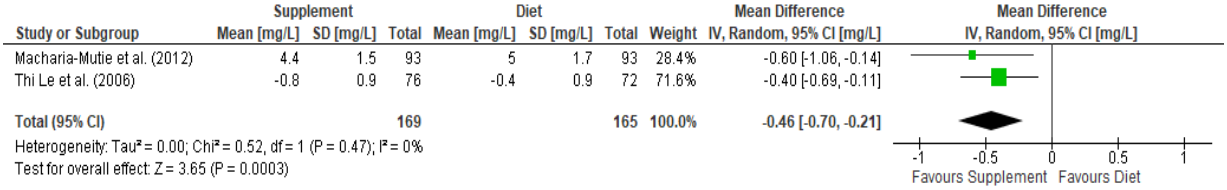

Figura 6 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso no receptor solúvel de transferrina de crianças.

3.5.3.2 Estudos realizados com adolescentes e adultos

Hemoglobina. Cinco estudos (165 indivíduos) foram avaliados (Figura 4). Não foi observada diferença significativa entre os indivíduos alocados para o grupo intervenção dietética, em comparação com aqueles alocados para o grupo suplemento (0.04 g/L [95% CI: -2.50, 2.58], P = 0.98, I², 0%, P = 0.43). O subgrupo de indivíduos anêmicos versus não anêmicos não apresentou diferença quando comparado o resultado principal, considerando a ausência de heterogeneidade (dados não mostrados).

Ferritina. Quatro estudos (136 indivíduos) foram avaliados (Figura 5). Não foi observada diferença significativa entre os indivíduos alocados para o grupo intervenção dietética, em comparação com os indivíduos alocados para o grupo suplemento (12.53 pmol/mL [95% CI: -4.11, 29.17]; P = 0.14, I², 81%, P <0.01). A heterogeneidade apresentada foi revertida quando o estudo de Patterson et al. (2001) foi excluído, sem alteração significativa nos resultados (5.95 pmol/mL [95% CI: -0.38, 12.27], P = 0.07, I², 0%, P = 0.84).

Capacidade total de ligação de ferro. Dois estudos foram incluídos, Lyle et al. (1992) e Patterson et al. (2001), (67 indivíduos) (Figura 9). Foi observada diferença significativa entre os indivíduos alocados para o grupo intervenção dietética, em comparação com aqueles alocados para o grupo suplemento, que apresentou as menores concentrações (-6.96 µmol/L [95% CI: -12.70, -1.21]; P = 0.02, I², 0%, P = 0.80).

Ferro sérico. Dois estudos foram incluídos, Lyle et al. (1992) e Patterson et al. (2001), (67 indivíduos) (Figura 10). Não foi observada diferença significativa entre os indivíduos alocados para o grupo intervenção dietética, em comparação com aqueles alocados para o grupo suplemento (2.40 µmol/L [95% CI: -1.32, 6.12]; P = 0.21, I², 53%, P = 0.15).

Saturação de transferrina. Dois estudos foram incluídos, Lyle et al. (1992) e Rajaram et al. (1995), (52 indivíduos) (Figura 11). Não foi observada diferença significativa entre os indivíduos alocados para o grupo intervenção dietética, quando comparados aos indivíduos alocados para o grupo suplemento (8.12% [95% CI: -1.77, 18.01], P = 0.11, I², 63%, P = 0.10).

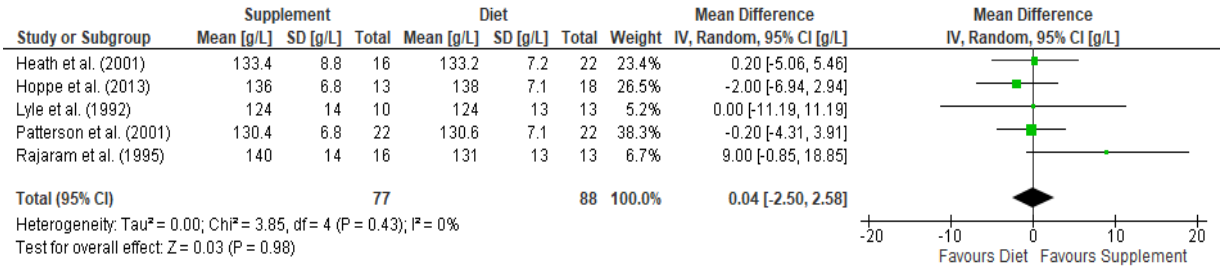

Figura 7 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na hemoglobina de adolescentes e adultos.

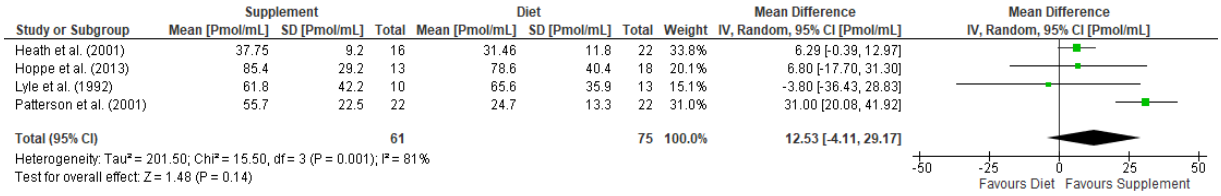

Figura 8 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na ferritina de adolescentes e adultos.

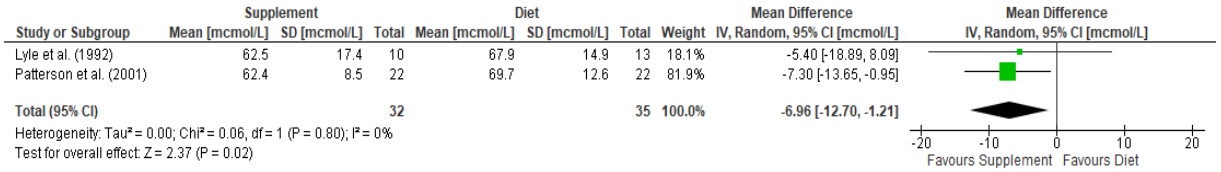

Figura 9 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na capacidade total de ligação de ferro de adolescentes e adultos.

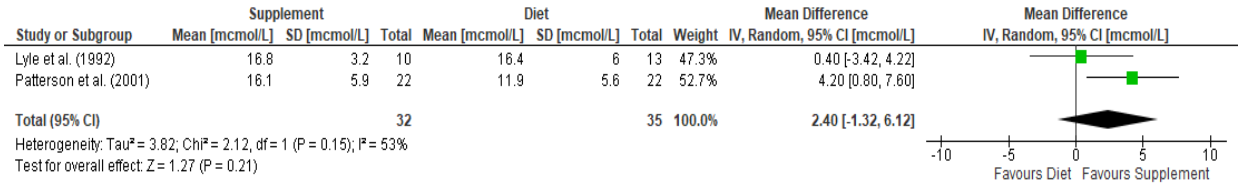

Figura 10 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso no ferro sérico de adolescentes e adultos.

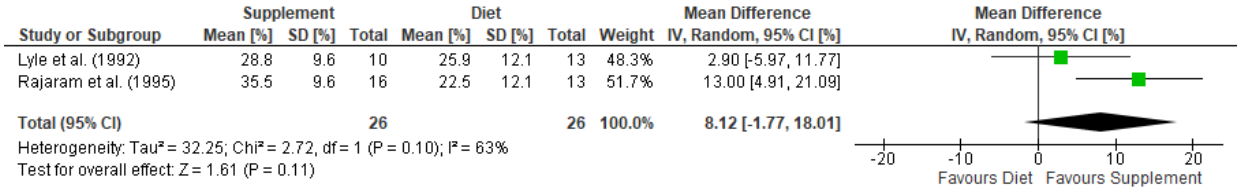

Figura 11 - Efeito da intervenção dietética em comparação com o suplemento medicamentoso na saturação de transferrina de adolescentes e adultos.

3.5.3.3 Estudo realizado com gestantes

Devido à heterogeneidade fisiológica da gestação, o estudo de Hoa et al. (2005) não foi incluído na análise que contemplou indivíduos adultos. Neste estudo, foram analisadas hemoglobina e saturação de transferrina. Observou-se que o grupo que recebeu suplemento apresentou média superior tanto de hemoglobina, quanto de saturação de transferrina, quando comparado ao grupo que recebeu intervenção dietética, 113.3 ± 8.8 (g/L) *vs* 112.1 ± 8.4 (g/L) e 28 ± 9 (%)*vs* 23.7 ± 6.7 (%), respectivamente.

3.6 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática com metanálise constatou que crianças alocadas para uma intervenção dietética ou para um suplemento medicamentoso com ferro não apresentaram diferença significativa nos níveis séricos de hemoglobina, ferritina, RDW e VCM, com diferença significativa apenas no receptor solúvel de transferrina, com menores concentrações no grupo que recebeu suplemento, por um período de acompanhamento de 12 semanas ou mais. No entanto, esta análise apresentou uma elevada heterogeneidade, o que compromete este achado de ausência de diferenças. Na análise de subgrupo, com estudos que envolveram crianças com anemia ou deficiência de ferro, foi verificada diferença significativa nos níveis de hemoglobina entre os grupos, com menores concentrações no grupo que recebeu intervenção dietética. No conjunto, observa-se que o suplemento apresentou melhor desempenho na recuperação destes parâmetros bioquímicos.

A metanálise realizada com adolescentes e adultos, por sua vez, evidenciou que não houve alteração significativa nos níveis séricos de hemoglobina, ferritina, ferro e saturação de transferrina, quando comparados indivíduos alocados para uma intervenção dietética com aqueles alocados para um suplemento. Observou-se diferença significativa apenas na capacidade total de ligação de ferro, com menores valores no grupo que recebeu suplemento, por um período de acompanhamento de 12 semanas ou mais.

Quanto ao risco de viés, dos sete estudos classificados como de alto risco, cinco foram realizados com adultos e adolescentes e apenas dois com crianças. Vale ressaltar, que este elevado risco de viés, *a priori*, não ocorreu por falha metodológica dos estudos, mas sim pela falta de informações no seu relato, comprometendo, desta forma, a sua avaliação.

No que se refere à variável primária analisada, concentração de hemoglobina, houve diferença significativa no subgrupo de estudos que incluíram crianças anêmicas ou deficientes em ferro, com valores inferiores para as crianças alocadas para intervenção dietética, quando comparadas àquelas alocadas para um suplemento. Em metanálise publicada por Athe, Rao e Nair (2014), sem alusão ao estado nutricional em ferro dos indivíduos estudados, foi verificada elevação na hemoglobina de crianças que consumiram alimento fortificado com ferro, quando comparadas a um grupo que recebeu alimento não fortificado, mostrando que a

fortificação apresenta resultados positivos sobre o estado nutricional em ferro, além de contribuir, em potencial, para o consumo de outros nutrientes essenciais. No entanto, de acordo com o presente achado, em situações de deficiência deste mineral, a fortificação não parece ser igualmente eficaz à suplementação para recuperação dos níveis de hemoglobina.

Quanto a hemoglobina ao resultado da variável primária em adolescentes e adultos, chama atenção o fato que, apesar de o fornecimento de ferro por meio de suplemento ser frequentemente maior que por intervenção dietética, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Tal resultado pode representar uma vantagem do tratamento dietético sobre o medicamentoso, por se tratar de abordagem amplamente aceita, com reduzido risco de efeitos colaterais, comuns na suplementação.

Quanto ao estado de ferro, não houve diferença significativa níveis de ferritina sérica entre os grupos, para as análises com crianças e adolescentes e adultos. Os dois estudos que elevaram a heterogeneidade nestas análises, Thi Le et al. (2006), envolvendo crianças, e Patterson et al. (2001), com adolescentes e adultos, foram os únicos que nas análises apresentaram resultados significativamente menores para os indivíduos alocados para intervenção dietética, quando comparados àqueles alocados para um suplemento; esses estudos foram os únicos que relataram ter recrutado apenas indivíduos anêmicos ou deficientes em ferro, ofertando doses expressivamente maiores de ferro por meio de suplemento, quando comparados aos outros estudos incluídos nas análises, situação que pode justificar a heterogeneidade encontrada. As análises de receptor solúvel de transferrina, com crianças, e de capacidade total de ligação de ferro, com adolescentes e adultos, apresentaram diferença significativa, com menores valores para o grupo suplemento, demonstrando melhor resultado quando utilizado este tipo de intervenção.

Vale ressaltar que as respostas nos parâmetros bioquímicos séricos relacionados ao estado de ferro encontram-se associadas à dose de ferro administrada; sendo assim, teoricamente, quanto maior a quantidade ofertada, dentro dos limites preconizados, melhor será a resposta observada (Ulvik, Moller e Hervig 2013). No entanto, mesmo com o consumo de doses menores observam-se efeitos benéficos (Ulvik, Moller e Hervig 2013), relacionados à frequência e ao tempo

de intervenção, fundamentais para o alcance do resultado esperado (Low et al. 2016).

Somente três estudos relataram a prevalência final de anemia, todos conduzidos com crianças. Foi observada que a prevalência final de anemia das crianças do grupo suplemento foi menor que a do grupo dieta, nos três estudos. Porém, Hieu et al. (2012), em estudo com crianças, durante seis meses, verificaram que o grupo que recebeu diariamente alimento fortificado com ferro apresentou prevalência final de anemia menor que o grupo que recebeu semanalmente suplemento com ferro, demonstrando que a frequência do tratamento é primordial para o alcance de resultados. Contudo, não se pode deixar de salientar os efeitos adversos provenientes da utilização diária de suplemento com ferro, situação que, na maioria das vezes, acarreta a descontinuidade do tratamento (Zaim et al. 2012).

Não obstante as contribuições do presente trabalho, algumas limitações podem ser observadas. Primeiro, foram utilizados os dados agregados dos estudos, em vez de dados individuais dos pacientes. Em segundo lugar, o ideal seria que o tratamento da anemia/deficiência de ferro ocorresse após a realização de tratamento anti-helmíntico, situação só observada no estudo de Thi Le et al. (2006). Em terceiro lugar, não houve análise de efeitos colaterais provocados pelas intervenções utilizadas, com enfoque nos eventos gastrointestinais (Zaim et al., 2012), comumente relatados na suplementação com ferro. Em quarto lugar, a não padronização das terapias empregadas em cada grupo, assim como a disparidade entre a oferta de ferro nos grupos intervenção dietética e suplemento. Todos esses aspectos podem diminuir a validade externa dos resultados atuais.

Assim, sugere-se que os próximos ensaios busquem a padronização das suas intervenções, assim como da análise e do relato dos seus achados. As principais recomendações seriam: equilibrar a oferta de ferro nos grupos intervenção, como em Ziegler et al. (2009) e Ríos L. et al. (1999); continuar seguindo os participantes do estudo após a finalização do protocolo, mostrando qual intervenção proporcionou melhor resultado a longo prazo, como em Patterson et al. (2001) e Ziegler et al. (2009); realizar a análise dos resultados por intenção de tratar, efetuada por Macharia-Mutie et al. (2012), preservando a distribuição balanceada de fatores prognósticos nos grupos comparados; só incluir na amostra indivíduos anêmicos ou deficientes em ferro, conforme Patterson et al. (2001) e Thi Le et al. (2006), ou que não apresentem estas situações, como nos estudos de Hoppe et al.

(2013) e Ziegler et al. (2009), uniformizando a amostra estudada; e, avaliar a prevalência de anemia no final no estudo, como em Macharia-Mutie et al. (2012), Rosado et al. (2010) e Thi Le et al. (2006), sempre que possível enfocando a AF (Macharia-Mutie et al., 2012).

Em conclusão, o baixo número de estudos incluídos e a geralmente alta heterogeneidade encontrada nos diferentes desfechos analisados enfraquecem os achados da presente revisão sistemática com metanálise. No entanto, a abordagem meta-analítica ainda foi capaz de detectar diferenças significativas entre os grupos, sem qualquer heterogeneidade, apesar do baixo número de estudos incluídos, em três desfechos diferentes, como segue: o uso de suplementos com ferro, quando comparado à intervenção dietética, aumentou significativamente a concentração de hemoglobina e diminuiu o receptor solúvel de transferrina de crianças com anemia/deficiência de ferro. Além disso, diminuiu a capacidade total de ligação de ferro em adolescentes e adultos, quando comparado ao tratamento dietético. Portanto, dentre as opções terapêuticas aqui investigadas, o uso da suplementação é a estratégia de escolha na recuperação da hemoglobina de crianças anêmicas ou com deficiência em ferro. A intervenção dietética, por sua vez, pode ser tão útil quanto o esquema de suplementação, com o mesmo poder de recuperação, especialmente na concentração sérica de hemoglobina de adolescentes e adultos, constituindo, neste caso, uma boa abordagem, com a vantagem de apresentar risco reduzido de rejeição e sem efeitos colaterais quando comparado ao regime de suplementação com ferro.

Conflito de interesses: Os autores não têm conflitos de interesse, incluindo interesses financeiros específicos ou relacionamentos e afiliações relevantes para o assunto ou materiais discutidos neste manuscrito.

Contribuição de cada autor: Luiz Gonzaga Ribeiro Silva Neto: elaboração do projeto, primeiro revisor, coleta e análise dos dados, elaboração do manuscrito. Terezinha da Rocha Ataide: elaboração do projeto, análise dos dados e elaboração do manuscrito. Nassib Bezerra Bueno: elaboração do projeto, análise dos dados e elaboração do manuscrito. Suzana Lima de Oliveira: elaboração do projeto, análise dos dados e elaboração do manuscrito. João Eudes dos Santos Neto: segundo revisor, coleta e análise dos dados, elaboração do manuscrito.

REFERÊNCIAS

Athe R, Rao MV and Nair KM. 2014. Impact of iron-fortified foods on Hb concentration in children (<10 years): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Public Health Nutr.* 17 (3):579-86.

Azeredo CM, Cotta RMM, Silva LS, Franceschini SCC, Sant'Ana LFR and Lamounier JA. 2013. A problemática da adesão na prevenção da anemia ferropriva e suplementação com sais de ferro no município de Viçosa (MG). *Ciência & Saúde Coletiva.* 18 (3):827-836.

Bishwajit G, Yaya S, Tang S, Hossain A, Fan Y, Akter M and Feng Z. 2016. Association of Living Arrangement Conditions and Socioeconomic Differentials with Anemia Status among Women in Rural Bangladesh. *Biomed Res Int,* issue 2016 ID 4571686.

Cançado RD, Lobo C and Friedrich JR. 2010. Tratamento da anemia ferropriva por via oral. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 32 (2):114-120.

Deeks JJ, Higgins JPT and Altman DG. 2011. *Analysing data and undertaking meta-analyses. In Higgins JPT, Green S, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0* [updated March 2011]. http://www.cochrane-handbook.org (accessed 01 Dec 2017).

DerSimonian R and Laird N. 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 7 (3):177–188.

Gera T, Sachdev HS and Boy E. 2012. Effect of iron-fortified foods on hematologic and biological outcomes: systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 96 (2):309-324.

Gupta PM, Perrine CG, Mei Z and Scanlon KS. 2016. Iron, Anemia, and Iron Deficiency Anemia among Young Children in the United States. *Nutrients.* 8 (6).

Heath AL, Skeaff CM, O'Brien SM, Williams SM and Gibson RS. 2001. Can dietary treatment of non-anemic iron deficiency improve iron status? *J Am Coll Nutr.* 20 (5):477-484.

Hieu NT, Sandalinas F, De Sesmaisons A, Laillou A, Tam NP, Khan NC, Bruyeron O, Wieringa FT and Berger J. 2012. Multi-micronutrient-fortified biscuits decreased the prevalence of anaemia and improved iron status, whereas weekly iron

supplementation only improved iron status in Vietnamese school children. *Br J Nutr.* 108 (8):1419-1427.

Higgins JPT, Altman DG and Sterne JAC. 2011. Assessing risk of bias in included studies. In Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0* [updated March 2011]. http://www.cochranehandbook.org (accessed 01 Dec 2017).

Higgins JPT and Deeks JJ. 2011. Selecting studies and collecting data. In Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0* [updated March 2011]. http://www.cochrane-handbook.org (accessed 01 Dec 2017).

Higgins JPT, Deeks JJ and Altman DG. 2011. Special topics in statistics. In Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0* [updated March 2011]. http://www.cochrane-handbook.org (accessed 01 Dec 2017).

Hoa PT, Khan NC, Van Beusekom C, Gross R, Conde WL and Khoi HD. 2005. Milk fortified with iron or iron supplementation to improve nutritional status of pregnant women: an intervention trial from rural Vietnam. *Food Nutr Bull.* 26 (1):32-38.

Hoppe M, Brün B, Larsson MP, Moraeus L and Hulthén L. 2013. Heme iron-based dietary intervention for improvement of iron status in young women. *Nutrition.* 29 (1):89-95.

Institute of Medicine. 2001. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc.* Washington (DC): National Academy Press.

Lefebvre C, Manheimer E and Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. http://www.cochrane-handbook.org (accessed 01 Dec 2017).

Low MS, Speedy J, Styles CE, De-Regil LM and Pasricha SR. 2016. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD009747.

Lyle RM, Weaver CM, Sedlock DA, Rajaram S, Martin B and Melby CL. 1992. Iron status in exercising women: the effect of oral iron therapy vs increased consumption of muscle foods. *Am J Clin Nutr.* 56 (6):1049-1055.

Macharia-Mutie CW, Moretti D, Van Den Briel N, Omusundi AM, Mwangi AM, Kok FJ, Zimmermann MB and Brouwer ID. 2012. Maize porridge enriched with a micronutrient powder containing low-dose iron as NaFeEDTA but not amaranth grain flour reduces anemia and iron deficiency in Kenyan preschool children. *J Nutr.* 142 (9):1756-1763.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG and PRISMA Group. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 151 (4):264-269.

Okuturlar Y, Gedikbasi A, Akalin N, Gunaldi M, Yilmaz D, Mert M, Harmankaya O, Soylu A, Karakaya P and Kumbasar A. 2016. Serum paraoxonase 1 activity in patients with iron deficiency anemia. *Arch Med Sci.* 12 (4):697–703.

Patterson AJ, Brown WJ and Roberts DC. 2001. Dietary and supplement treatment of iron deficiency results in improvements in general health and fatigue in Australian women of childbearing age. *J Am Coll Nutr.* 20 (4):337-342.

Rajaram S, Weaver CM, Lyle RM, Sedlock DA, Martin B, Templin TJ, Beard JL and Percival SS. 1995. Effects of long-term moderate exercise on iron status in young women. *Med Sci Sports Exerc.* 27 (8):1105-1110.

Ríos L. E, Vega B. V, Chadud M. P and Romero D. G. 1999. Prevención de deficiencia de hierro en lactantes de bajo peso de nacimiento: comparación de dos métodos de administrar hierro. *Rev Chil Pediatr.* 70 (5).

Rosado JL, González KE, Caamaño MDC, García OP, Preciado R and Odio M. 2010. Efficacy of different strategies to treat anemia in children: a randomized clinical trial. *Nutr J.* 9 (40).

Sazawal S, Dhingra P, Dhingra U, Gupta S, Iyengar V, Menon VP, Sarkar A and Black RE. 2014. Compliance with home-based fortification strategies for delivery of iron and zinc: its effect on haematological and growth markers among 6-24 months old children in north India. *J Health Popul Nutr.* 32 (2):217-226.

Souza AI, Batista Filho M, Bresani CC, Ferreira LO and Figueiroa JN. 2009. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. *Cad Saúde Pública.* 25 (6):1225-1233.

Sterne JAC, Egger M and Moher D. 2011. Addressing reporting biases. In Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0* [updated March 2011]. http://www.cochrane-handbook.org (accessed 01 Dec 2017).

Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, Peña-Rosas JP, Bhutta ZA, Ezzati M and Nutrition Impact Model Study Group (Anaemia). 2013. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: A systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health.* 1 (1):16–25.

Thi Le H, Brouwer ID, Burema J, Nguyen KC and Kok FJ.. 2006. Efficacy of iron fortification compared to iron supplementation among Vietnamese schoolchildren. *Nutr J.* 5 (32).

Ulvik RJ, Moller R and Hervig T. 2013. Dietary supplement of iron for iron deficiency. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 133 (8):845-849.

Wieringa FT, Dahl M, Chamnan C, Poirot E, Kuong K, Sophonneary P, Sinuon M, Greuffeille V, Hong R, Berger J, Dijkhuizen MA and Laillou A. 2016. The High Prevalence of Anemia in Cambodian Children and Women Cannot Be Satisfactorily Explained by Nutritional Deficiencies or Hemoglobin. *Disorders. Nutrients.* 8 (6).

World Health Organization. 2001. Iron deficiency anaemia: assessment prevention and control: a guide for program managers. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/ (accessed 27 Dec 2017).

World Health Organization. 2008. Worldwide prevalence of anaemia 1993-195: WHO Global Database on Anaemia. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/9789241596657_eng.pdf (accessed 27 Dec 2017).

World Health Organization. 2011. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/ (accessed 27 Dec 2017).

World Health Organization. 2015. The Global Prevalence of Anemia in 2011. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011/en/ (accessed 27 Dec 2017).

Zaim M, Piselli L, Fioravanti P and Kanony-Truc C. 2012. Efficacy and tolerability of a prolonged release ferrous sulphate formulation in iron deficiency anaemia: a non-inferiority controlled trial. *Eur J Nutr.* 51 (2):221-229.

Ziegler EE, Nelson SE and Jeter JM. 2009. Iron status of breastfed infants is improved equally by medicinal iron and iron-fortified cereal. *Am J Clin Nutr.* 90 (1):76–87.

3.7 MATERIAL SUPLEMENTAR

Quadro 1 - Estratégia de busca em todas as bases de dados

PubMed (("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields]) OR ("diet therapy"[Subheading] OR ("diet"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "diet therapy"[All Fields] OR "diet therapy"[MeSH Terms] OR ("diet"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])) OR (("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields] OR "dietary"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR ("diet therapy"[MeSH Terms] OR ("diet"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "diet therapy"[All Fields] OR ("dietary"[All Fields] AND "intervention"[All Fields]) OR "dietary intervention"[All Fields]) OR ("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields] OR "dietary"[All Fields]) OR ("food"[MeSH Terms] OR "food"[All Fields]) OR ("food, fortified"[MeSH Terms] OR ("food"[All Fields] AND "fortified"[All Fields]) OR "fortified food"[All Fields] OR ("fortified"[All Fields] AND "food"[All Fields])) OR ("feeding behavior"[MeSH Terms] OR ("feeding"[All Fields] AND "behavior"[All Fields]) OR "feeding behavior"[All Fields] OR ("food"[All Fields] AND "habits"[All Fields]) OR "food habits"[All Fields]) OR fortified[All Fields]) AND ((("iron"[MeSH Terms] OR "iron"[All Fields]) AND supplementation[All Fields]) OR (("iron"[MeSH Terms] OR "iron"[All Fields]) AND supplements[All Fields]) OR (("iron"[MeSH Terms] OR "iron"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR (("iron"[MeSH Terms] OR "iron"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR (("iron"[MeSH Terms] OR "iron"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) OR ("iron"[MeSH Terms] OR "iron"[All Fields]) OR ("ammonium ferrous sulfate"[Supplementary Concept] OR "ammonium ferrous sulfate"[All Fields]) OR ("ferrous sulfate"[Supplementary Concept] OR "ferrous sulfate"[All Fields]) OR ("ferrous gluconate"[Supplementary Concept] OR "ferrous gluconate"[All Fields]) OR ("ferrous fumarate"[Supplementary Concept] OR "ferrous fumarate"[All Fields]) OR ("ferroglycine sulfate"[Supplementary Concept] OR "ferroglycine sulfate"[All Fields]) OR ("ferrous bisglycinate"[Supplementary Concept] OR "ferrous bisglycinate"[All Fields]) OR ("bis-glycino iron II"[Supplementary Concept] OR "bis-glycino iron II"[All Fields] OR "bis glycino iron ii"[All Fields]) OR ("ferrous succinate"[Supplementary Concept] OR "ferrous succinate"[All Fields])) AND (((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[ti]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) **Cochrane Clinical Trials - CENTRAL** (diet OR (diet therapy) OR (dietary therapy) OR (dietary intervention) OR dietary OR food OR (fortified food) OR (food habits) OR fortified) AND ((iron supplementation) OR (iron supplements) OR (iron therapy) OR (iron treatment) OR (iron therapeutics) OR iron OR (ammonium ferrous sulfate) OR (ferrous sulfate) OR (ferrous gluconate) OR (ferrous fumarate) OR (ferroglycine sulfate) OR (ferrous bisglycinate) OR (bis-glycino iron II) OR (ferrous succinate))

LILACS; SCIELO (dieta OR (terapia dietética) OR (intervenção dietética) OR alimento OR (alimento fortificado) OR fortificação) AND (ferro OR (suplementação de ferro) OR (suplemento de ferro) OR (tratamento com ferro) OR (terapia com ferro) OR (sulfato de amônio e ferro) OR (sulfato ferroso) OR (gluconato ferroso) OR (fumarato ferroso) OR (ferroglicina sulfato)) **OPENGREY.EU** (diet OR (diet therapy) OR (dietary therapy) OR (dietary intervention) OR dietary OR food OR (fortified food) OR (food habits) OR fortified) AND (iron supplementation OR iron supplements OR iron therapy OR iron treatment OR iron therapeutics OR iron OR ammonium ferrous sulfate OR ferrous sulfate OR ferrous gluconate OR ferrous fumarate OR ferroglycine sulfate OR ferrous bisglycinate OR bis-glycino iron II OR ferrous succinate) **CLINICALTRIALS.gov** (diet OR fortified food OR dietary treatment) AND (iron supplementation OR iron supplements OR iron therapy OR iron treatment OR iron OR ferrous sulfate OR ferrous gluconate OR ferrous fumarate OR ferroglycine sulfate OR ferrous bisglycinate)

Quadro 2 – Imputações realizadas

Fonte	Limitação	Medida tomada
Heath et al. (2001)	O valor da ferritina não foi expresso na forma de média aritmética. Não foi reportado o DP final da hemoglobina e ferritna.	Na análise da ferritina e do receptor de transferrina, foi utilizado o valor da média geométrica. Foi imputado para a hemoglobina o DP do baseline. Quanto a ferritina, o DP foi encontrado por meio do intervalo de confiança.
Hoppe et al. (2013)	Os parâmetros bioquímicos não foram expressos na forma de média aritmética, e não foi reportado o DP da hemoglobina.	Na análise de hemoglobina foi utilizada a mediana, e na de ferritina o valor referente a média geométrica. O DP utilizado para hemoglobina foi imputado do estudo de Patterson et al. (2001), que apresentou duração e espaço amostral semelhante.
Macharia-Mutie et al. (2012)	Não foi informado o DP de todos os parâmetros bioquímicos.	O DP da Ferritina e receptor solúvel de transferrina foi encontrado por meio do intervalo de confiança.
Rajaram et al. (1995)	Não foi expresso numericamente os valores dos parâmetros bioquímicos, também não havendo relato do DP.	Os valores de hemoglobina e saturação de transferrina foram estimados por meio do gráfico apresentado pelo autor. O DP utilizado foi imputado do estudo de Lyle et al. (1992), que apresentou duração e espaço amostral semelhante.
Ríos L. et al. (1999)	Não foi reportado o DP final dos parâmetros bioquímicos.	Foi imputado para a hemoglobina o DP do baseline. No caso da ferritina, o DP foi encontrado por meio do intervalo de confiança.
Rosado et al. (2010)	Não foi informado o DP dos parâmetros bioquímicos.	O DP da hemoglobina foi encontrado por meio do intervalo de confiança.

Quadro 3 – Textos completos excluídos da análise

Estudo	Motivo
Aslan et al. (1997)	Sem acesso aos dados necessários
Daly et al. (1992)	Sem acesso aos dados necessários
Grant et al. (2000)	Sem acesso aos dados necessários
Stotzer et al. (2013)	Sem acesso aos dados necessários
Adu-Afarwuah et al. (2008)	Não havia grupo intervenção dietética
Ahmed et al. (2003)	Não havia grupo intervenção dietética
Samadpour et al. (2011)	Não havia grupo intervenção dietética
Beinner et al. (2010)	Tempo de intervenção inadequado
McArthur et al. (2012)	Tempo de intervenção inadequado
Capozzi et al. (2011)	Não é ensaio clinico aleatório
Tsalis et al. (2004)	Não é ensaio clinico aleatório
Patterson et al. (2001)	Análise secundária de estudo já incluído
Wall et al. (2005)	Não controlou a ingestão de ferro
Vyas et al. (2010)	Consumo insuficiente de ferro

Quadro 4 - Grupos experimentais dos estudos

Estudo	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupos escolhidos
Heath et al. (2001)	Placebo e dieta usual	Suplemento e dieta usual	Dieta com foco na oferta de ferro	-	-	2 e 3
Hoa et al. (2005)	Leite fortificado	Leite não fortificado	Suplemento de ferro e ácido fólico	Placebo	-	1 e 3
Hoppe et al. (2013)	Pão fortificado	Suplemento (35mg de ferro)	Suplementação (60mg de ferro)	Controle negativo	-	1 e 3
Lyle et al. (1992)	Suplemento (50mg de ferro) e exercício	Suplemento (10mg de ferro) e exercício	Placebo e exercício	Dieta com foco na oferta de ferro e exercício	Controle negativo	1 e 4
Macharia-Mutie et al. (2012)	Controle	Alimento fonte de ferro	Suplemento em pó de múltiplos micronutrientes	-	-	2 e 3
Patterson et al. (2001)	Controle	Suplemento	Dieta com foco na oferta de ferro	-	-	2 e 3
Rajaram et al. (1995)	Suplemento e exercício	Placebo e exercício	Dieta com foco na oferta de ferro e exercício	Controle negativo	-	1 e 3
Ríos L. et al. (1999)	Leite fortificado	Suplemento	Nenhum	-	-	
Rosado et al. (2010)	Suplemento	Suplemento de ferro mais ácido fólico	Suplemento de múltiplos micronutrientes	Alimento complementar à base de leite fortificado	Água fortificada com zinco, Ferro e ácido ascórbico	1 e 4
Sazawal et al. (2014)	Suplemento em pó de múltiplos micronutrientes	Alimento complementar à base de arroz fortificado	Educação nutricional	-	-	1 e 2
Thi Le et al. (2006)	Macarrão fortificado e mebendazol	Macarrão sem fortificação e mebendazol	Macarrão fortificado e placebo	Macarrão sem fortificação e placebo	Suplemento e mebendazol	1 e 5
Ziegler et al. (2009)	Suplemento	Cereal infantil fortificado	Controle	-	-	1 e 2

REFERÊNCIAS

Adu-Afarwuah S, Lartey A, Brown KH, Zlotkin S and Briend A, Dewey KG. 2008. Home fortification of complementary foods with micronutrient supplements is well accepted and has positive effects on infant iron status in Ghana. *Am J Clin Nutr.* 87 (4):929-938.

Ahmed P, Mahmood A, Aziz S, et al. 2003. Comparison of response between food supplemented with powdered iron and iron in syrup form for iron deficiency anemia. *J Coll Physicians Surg Pak.* 13 (7):402-404.

Aslan Y, Erduran E, Mocan H, Gedik Y, Okten A, Soylu H and Değer O. 1997. Absorption of iron from grape-molasses and ferrous sulfate: a comparative study in normal subjects and subjects with iron deficiency anemia. *Turk J. Pediatr.* 39 (4):465-471.

Beinner MA, Velasquez-Meléndez G, Pessoa MC and Greiner T. 2010. Iron-fortified rice is as efficacious as supplemental iron drops in infants and young children. *J Nutr.* 140 (1):49-53.

Capozzi L, Russo R, Bertocco F, Ferrara D and Ferrara M. 2011. Effect on haematological and anthropometric parameters of iron supplementation in the first 2 years of life. Risks and benefits. *Hematology.* 16 (5):261-264.

Daly SF, Pooley AS, Philbin M, McCreery M and Lillie EW. 1992. A comparison between oral iron supplementation and an iron rich diet in the prophylaxis of anemia during pregnancy [abstract]. *Ir J Med Sci.* 433.

Grant CC, Taua N and Wall CR. 2000. Iron fortified milk versus iron medicine for the treatment of iron deficiency. *Pediatric Research.* 47 (4):193A.

Heath AL, Skeaff CM, O'Brien SM, Williams SM and Gibson RS. 2001. Can dietary treatment of non-anemic iron deficiency improve iron status? *J Am Coll Nutr.* 20 (5):477-484.

Hoa PT, Khan NC, Van Beusekom C, Gross R, Conde WL and Khoi HD. 2005. Milk fortified with iron or iron supplementation to improve nutritional status of pregnant women: an intervention trial from rural Vietnam. *Food Nutr Bull.* 26 (1):32-38.

Hoppe M, Brün B, Larsson MP, Moraeus L and Hulthén L. 2013. Heme iron-based dietary intervention for improvement of iron status in young women. *Nutrition.* 29 (1):89-95.

Lyle RM, Weaver CM, Sedlock DA, Rajaram S, Martin B and Melby CL. 1992. Iron status in exercising women: the effect of oral iron therapy vs increased consumption of muscle foods. *Am J Clin Nutr.* 56 (6):1049-1055.

Macharia-Mutie CW, Moretti D, Van Den Briel N, Omusundi AM, Mwangi AM, Kok FJ, Zimmermann MB and Brouwer ID. 2012. Maize porridge enriched with a micronutrient powder containing low-dose iron as NaFeEDTA but not amaranth grain flour reduces anemia and iron deficiency in Kenyan preschool children. *J Nutr.* 142 (9):1756-1763.

McArthur JO, Petocz P, Caterson ID and Samman S. 2012. A randomized controlled trial in young women of the effects of consuming pork meat or iron supplements on nutritional status and feeling of well-being. *J Am Coll Nutr.* 31 (3):175-184.

Patterson AJ, Brown WJ and Roberts DC. 2001. Dietary and supplement treatment of iron deficiency results in improvements in general health and fatigue in Australian women of childbearing age. *J Am Coll Nutr.* 20 (4):337-342.

Patterson AJ, Brown WJ, Roberts DCK and Seldon MR. 2001. Dietary treatment of iron deficiency in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr.* 74 (5):650–656.

Rajaram S, Weaver CM, Lyle RM, Sedlock DA, Martin B, Templin TJ, Beard JL and Percival SS. 1995. Effects of long-term moderate exercise on iron status in young women. *Med Sci Sports Exerc.* 27 (8):1105-1110.

Ríos L. E, Vega B. V, Chadud M. P and Romero D. G. 1999. Prevención de deficiencia de hierro en lactantes de bajo peso de nacimiento: comparación de dos métodos de administrar hierro. *Rev Chil Pediatr.* 70 (5).

Rosado JL, González KE, Caamaño MDC, García OP, Preciado R and Odio M. 2010. Efficacy of different strategies to treat anemia in children: a randomized clinical trial. *Nutr J.* 9 (40).

Samadpour K, Long KZ, Hayatbakhsh R and Marks GC.. 2011. Randomised comparison of the effects of Sprinkles and Foodlets with the currently recommended

supplement (Drops) on micronutrient status and growth in Iranian children. *Eur J Clin Nutr.* 65 (12):1287-1294

Sazawal S, Dhingra P, Dhingra U, Gupta S, Iyengar V, Menon VP, Sarkar A and Black RE. 2014. Compliance with home-based fortification strategies for delivery of iron and zinc: its effect on haematological and growth markers among 6-24 months old children in north India. *J Health Popul Nutr.* 32 (2):217-226.

Stotzer F, Schneider S, Metzgeroth G, Brade J, Muller-Steinhardt M and Kluter H. 2013. Influence of iron substitution with a standard drug vs a food supplement on blood donation in repeated blood donos [Abstract]. *Transfusion medicine and hemotherapy.* 40:6-7.

Thi Le H, Brouwer ID, Burema J, Nguyen KC and Kok FJ. 2006. Efficacy of iron fortification compared to iron supplementation among Vietnamese schoolchildren. *Nutr J.* 5 (32).

Tsalis G, Nikolaidis MG and Mougios V. 2004. Effects of iron intake through food or supplement on iron status and performance of healthy adolescent swimmers during a training season. *Int J Sports Med.* 25 (4):306-313.

Vyas S, Collin SM, Bertin E, Davys GJ and Mathur B.. 2010. Leaf concentrate as an alternative to iron and folic acid supplements for anaemic adolescent girls: a randomised controlled trial in India. *Public Health Nutr.* 13 (3):418-423.

Wall C, Grant C, Taua N, Wilson C and Thompson JM. 2005. Milk versus medicine for the treatment of iron deficiency anaemia in hospitalised infants. *Arch Dis Child.* 90:1033–1038.

Ziegler EE, Nelson SE and Jeter JM. 2009. Iron status of breastfed infants is improved equally by medicinal iron and iron-fortified cereal. *Am J Clin Nutr.* 90 (1):76–87.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da presente dissertação somam-se ao atual corpo de evidências científicas, demonstrando que a intervenção dietética equipara-se a suplementação com ferro no tratamento de adolescentes/adultos; foi visto que para o tratamento crianças anêmicas ou deficientes em ferro, a suplementação com ferro é mais eficaz que a intervenção dietética, quando observada a concentração de hemoglobina dos grupos supracitados. Estes achados tratam-se de uma avaliação inédita de ensaios clínicos aleatórios com 12 semanas ou mais de duração, corroborando a importância do uso de metanálises como uma ferramenta na avaliação de diferentes condutas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

ANDRO, M.; LE SQUERE, P.; ESTIVIN, S. et al. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. **Eur. J. Neurol.**, v. 20, n. 9, p.1234-1240, 2013.

ARAUJO, L. R.; MARTINS, M. V.; SILVA, J. C. et al. Aspectos gerais da deficiência de ferro no esporte, suas implicações no desempenho e importância do diagnóstico precoce. **Rev. Nutr.**, v. 24, n. 3, p. 493-502, 2011.

ATKINSON, M. A.; WARADY, B. A. Anemia in chronic kidney disease. **Pediatr. Nephrol.**, 2017.

BATISTA FILHO, M.; SOUZA, A. I.; BRESANI, C. C. Anemia como problema de saúde pública: uma realidade atual. **Ciênc. saúde coletiva,** v. 13, n. 6, p. 1917-1922, 2008.

BEARD, J. L. Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 71, p. 1288-1294, 2000.

BEARD, J. L. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. **J. Nutr.**, v. 131, p. 568–580, 2001.

BENOIST, B.; MCLEAN, E.; EGLI, I. et al. **Worldwide Prevalence of Anemia: Who Global Database on Anemia**. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2008.

BEUTLER, E. History of Iron in Medicine. **Blood Cells Mol. Dis.**, v. 29, n. 3, p. 297-308, 2002.

BISHWAJIT, G.; YAYA, S.; TANG, S. et al. Association of Living Arrangement Conditions and Socioeconomic Differentials with Anemia Status among Women in Rural Bangladesh. **Biomed. Res. Int.**, 2016.

BRASIL. Decreto n. 72.034, de 30 de mar. de 1973. **Institui o Programa Nacional de Alimentação e Nutrição (PRONAN), aprova o I PRONAN e dá outras providências**, Brasília, DF, mar 1973.

BRASIL. Decreto nº 77.116, de 6 de fev. de 1976. **Estabelece diretrizes para a ação do Governo na área de Alimentação e Nutrição, aprova o Programa Nacional de Alimentação e Nutrição - PRONAN e dá outras providências**, Brasília, DF, fev 1976a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **NutriSUS: caderno de orientações: estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes (vitaminas e minerais) em pó.** Ministério da Saúde, Ministério da Educação. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança**/ Ministério da Saúde, Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 730 de 13 de maio de 2005**. Institui o programa Nacional de Suplementação de Ferro, destinado a prevenir a anemia ferropriva e dá outras providências. Diário oficial da União, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº344 de 13 de dezembro de 2002. **Regulamento técnico para fortificação de farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Unicef. **Cadernos de Atenção Básica: Carências de Micronutrientes** / Ministério da Saúde, Unicef; Bethsáida de Abreu Soares Schmitz. - Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. **Política Nacional de Alimentação e Nutrição.** Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. **Programa nacional de alimentação e nutrição: Pronan: 1976-1979**. Instituto de Planejamento Econômico e Social. 1976b.

BUTTARELLO, M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? **Int. J. Lab. Hematol**., v. 38, p. 123-132, 2016.

CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Anemia ferropênica no adulto: causas, diagnóstico e tratamento. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 3, p. 240-246, 2010 .

CARDOSO, M. A.; AUGUSTO, R. A.; BORTOLINI, G. A. et al. Effect of Providing Multiple Micronutrients in Powder through Primary Healthcare on Anemia in Young

Brazilian Children: A Multicentre Pragmatic Controlled Trial. **PLoS One**, v. 11, n. 3, 2016.

CHAN, L. N.; MIKE, L. A. The Science and Practice of Micronutrient Supplementations in Nutritional Anemia. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 6, p. 656-72, 2014.

CLARKE, R.; REFSUM, H.; BIRKS, J. et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 77, n. 5, p. 1241-1247, 2003.

COLLINS, H. L. The role of iron in infections with intracellular bacteria. **Immunol. Lett.**, v. 85, n. 2, p. 193-195, 2003.

COOK, J. D. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. **Best. Pratic. Res. Clin. Haematol.**, v. 18, n. 2, p. 319-332, 2005.

CORONA, L. P.; DUARTE, Y. A. O.; LEBRÃO, M. L. Prevalência de anemia e fatores associados em idosos: evidências do Estudo SABE. **Rev. Saúde Pública**, v. 48, n. 5, p. 723-731, 2014.

DE ANDRADE CAIRO, R. C.; RODRIGUES SILVA, L.; CARNEIRO BUSTANI, N. et al. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review. **Nutr. Hosp.**, v. 29, n. 6, p. 1240-1249, 2014.

DE SÁ, S.A.; WILLNER, E.; DURAES PEREIRA, T.A. et al. Anemia in pregnancy: impact on weight and in the development of anemia in newborn. **Nutr. Hosp.**, v. 32, n. 5, p. 2071-2079, 2015.

DRAWZ, P. E.; BABINEAU, D. C.; RAHMAN, M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 60, n. 2, p. 310-315, 2012.

ELTAYEB, M. S.; ELSAEED, A. E.; MOHAMEDANI, A. A. et al. Prevalence of anaemia among Quranic school (Khalawi) students (Heiran)in Wad El Magboul village, rural Rufaa, Gezira State, Central Sudan: a cross sectional study. **Pan. Afr. Med. J.**, v. 24, n. 244, 2016.

FALKINGHAM, M.; ABDELHAMID, A.; CURTIS, P. et al. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. **Nutr. J.**, v. 9, n. 4, 2010.

FARAG, Y. M.; KEITHI-REDDY, S. R.; MITTAL, B. V. et al. Anemia, inflammation and health-related quality of life in chronic kidney disease patients. **Clin. Nephrol.**, v. 75, n. 6, p. 524-533, 2011.

FERREIRA, H. S.; MOURA, F. A.; CABRAL JUNIOR, C. R. Prevalência e fatores associados à anemia em gestantes da região semi-árida do Estado de Alagoas. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 30, n. 9, p. 445-451, 2008.

FREITAS, T. V.; GARCIA, V. D. Recommendations for anemia treatment in kidney transplant patients. **J. Bras. Nefrol.**, v. 36, n. 1, p. 32-5, 2014.

GASHU, D.; STOECKER, B. J.; BOUGMA, K. et al. Stunting, selenium deficiency and anemia are associated with poor cognitive performance in preschool children from rural Ethiopia. **Nutrition Journal**, v. 15, n.38, 2015.

GERA, T.; SACHDEV, H. S.; BOY, E. Effect of iron-fortified foods on hematologic and biological outcomes: systematic review of randomized controlled trials. **Am J Clin Nutr.**, v. 96, n. 2, p. 309-324, 2012.

GILREATH, J. A.; STENEHJEM, D. D.; RODGERS, G. M. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. **Am. J. Hematol.**, v. 89, n. 2, p. 203-212, 2014.

HOPPE, M.; BRÜN, B.; LARSSON, M. P. et al. Heme iron-based dietary intervention for improvement of iron status in young women. **Nutrition**, v. 29, n. 1, p. 89–95, 2013.

HUSSAIN, S. Q.; ASHRAF, M.; WANI, J. G. et al. Low Hemoglobin Level a Risk Factor for Acute Lower Respiratory Tract Infections (ALRTI) in Children. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 4, 2014.

INSTITUTE OF MEDICINE. IOM. Dietary Reference Intakes. **Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc**. Washington (DC): National Academy Press; 2001.

JUÁREZ-CEDILLO, T.; BASURTO-ACEVEDO, L.; VEGA-GARCÍA, S. et al. Prevalence of anemia and its impact on the state of frailty in elderly people living in the community: SADEM study. **Ann. Hematol.**, v. 93, n. 12, p. 2057-2062, 2014.

KYU, H. H.; PINHO, C.; WAGNER, J. A. et al. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013:

Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. **JAMA Pediatr.**, v. 170, n. 3, p. 267-287, 2016.

LEMOS, J. O. M.; MOREIRA, P. V. L. Políticas e Programas de Alimentação e Nutrição: Um Passeio pela História. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 17, n. 4, p. 377-386, 2013.

LOW, M. S.; SPEEDY, J.; STYLES, C. E. et al. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. **Cochrane Database Syst. Rev.**, ed. 4, 2016.

MATOS, J. F.; DUSSE, L. M. S.; GOMES; K. B. et al. O hemograma nas anemias microcíticas e hipocrômicas: aspectos diferenciais. **J. Bras. Patol. Med. Lab.,** v. 48, n. 4, p. 255-258, 2012.

MEARIN, F.; BALBOA, A.; CASTELLS, A. et al. Iron deficiency anemia and use of intravenous iron in digestive disease. **Gastroenterol. Hepatol.**, v. 33, n. 8, p. 605-613, 2010.

MURPHY, G.; DAWSEY, S. M.; ENGELS, E. A. et al. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 13, n. 13, p. 2282-2289, 2015.

MURRAY-KOLB, L. E.; BEARD, J. L. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 85, n. 3, p.778-787, 2007.

NING, S. Y.; CHANG, N. B.; HAN, X. Y. et al. The prevalence and etiology of anemia in urban community dwelling elderly population in Beijing. **Chinese journal of internal medicine,** v. 55, n. 4, p. 289-92, 2016.

OKPARAVERO, A.; FOSTER, M. C.; TIGHIOUART, H. et al. Prevalence and complications of chronic kidney disease in a representative elderly population in Iceland. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 31, n. 3, p. 439-447, 2016.

OKUTURLAR, Y.; GEDIKBASI, A.; AKALIN, N. et al. Serum paraoxonase 1 activity in patients with iron deficiency anemia. **Arch. Med. Sci.**, v. 12, n. 4, p. 697–703, 2016.

PAGANINI, D.; UYOGA, M. A.; ZIMMERMANN, M. B. Iron Fortification of Foods for Infants and Children in Low-Income Countries: Effects on the Gut Microbiome, Gut Inflammation, and Diarrhea. **Nutrients**, v. 8, n. 8, 2016.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Anemia among adolescent and young adult women in Latin America and the Caribbean: A cause for concern**. Pan American Health Organization: Regional office of the World Health Organization. 2010.

PANIZ, C.; GROTTO, D.; SCHMITT, G. C. et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 41, n. 5, p. 323-34, 2005.

PERIGNON, M.; FIORENTINO, M.; KUONG, K. et al. Stunting, poor iron status and parasite infection are significant risk factors for lower cognitive performance in Cambodian school-aged children. **PLoS One**, v. 9, n. 11, 2014.

PETRY, N.; OLOFIN, I.; ERICK BOY, E. et al. The Effect of Low Dose Iron and Zinc Intake on Child Micronutrient Status and Development during the First 1000 Days of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 8, n. 12, 2016.

SEKHAR, D. L.; MURRAY-KOLB, L. E.; KUNSELMAN, A. R. et al. Differences in Risk Factors for Anemia Between Adolescent and Adult Women. **J. Womens Health**, v. 25, n. 5, p. 505-513, 2016.

SILVA, A. C. De Vargas a Itamar: políticas e programas de alimentação e nutrição. **Estudos Avançados**, v. 9, n. 23, p. 87-107, 1995.

SOUZA, A. I.; BATISTA FILHO, M. Diagnóstico e tratamento das anemias carenciais na gestação: consensos e controvérsias. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.,** v. 3, n. 4, p. 473-479, 2003

STEVENS, G. A.; FINUCANE, M. M.; DE-REGIL, L. M. et al. Nutrition Impact Model Study Group Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: A systematic analysis of population-representative data. **Lancet Glob. Health**, v. 1, n. 1, p. 16–25, 2013.

TENG, C. L.; YU, J. T.; CHEN, Y. H. et al. Early colonoscopy confers survival benefits on colon cancer patients with pre-existing iron deficiency anemia: a nationwide population-based study. **PLoS One**, v. 9, n. 1, 2014.

THI LE, H.; BROUWER, I. D.; BUREMA, J. et al. Efficacy of iron fortification compared to iron supplementation among Vietnamese schoolchildren. **Nutr. J.**, v. 5, n. 32, 2006.

TONELLI, M.; HEMMELGARN, B.; REIMAN, T. et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. **Canadian Medical Association Journal**, v. 180, n. 11, p. 62-71, 2009.

VADHAN-RAJ, S.; ABONOUR, R.; GOLDMAN, J. W. et al. A first-in-human phase 1 study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia. **J. Hematol. Oncol.,** v. 10, n. 1, 2017.

VIEIRA, R. C. S.; FERREIRA, H. S. F.; COSTA, A. C. S. et al. Prevalência e fatores de risco para anemia em crianças pré-escolares do Estado de Alagoas, Brasil. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.,** v. 10, n. 1, p. 107-116, 2010.

VITOLO, M. R.; BOSCAINI, C.; BORTOLINI, G. A. Baixa escolaridade como fator limitante para o combate à anemia entre gestantes. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 28, n. 6, p. 331-339, 2006.

WEE, H. L.; SENG, B. J.; LEE, J. J. et al. Association of anemia and mineral and bone disorder with health-related quality of life in Asian pre-dialysis patients. **Health Qual Life Outcomes**, v. 14, n. 94, 2016.

WHO. World Health Organization. **Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.** 2011. Disponível em: http://www.who.int/vmnis/ indicators/haemoglobin.pdf. Acessado em: 04 de maio de 2017.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Iron deficiency Anaemia. Assessment, Prevention and Control.** A guide programme managers. Geneva: WHO, 2001.

WHO. World Health Organization. **Nutrition in adolescence: issues and challenges for the health sector: issues in adolescent health and development**. Geneva: World Health Organization, 2005.

WHO. World Health Organization. **The Global Prevalence of Anemia in 2011**. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2015.

WHO. World Health Organization. **Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005.** WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008.

WHO. World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention. **Assessing the iron status of populations: including literature reviews: report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level, Geneva, Switzerland, 6–8 April 2004.** Geneva: by WHO/CDC, 2007.

ANEXO

NORMAS DA REVISTA NA QUAL O ARTIGO ORIGINAL FOI PUBLICADO

Instructions for authors

Thank you for choosing to submit your paper to us. These instructions will ensure we have everything required so your paper can move through peer review, production and publication smoothly. Please take the time to read and follow them as closely as possible, as doing so will ensure your paper matches the journal's requirements. For general guidance on the publication process at Taylor & Francis please visit our Author Services website.

AUTHORSERVICES
Supporting Taylor & Francis authors
SCHOLARONE MANUSCRIPTS™

This journal uses ScholarOne Manuscripts (previously Manuscript Central) to peer review manuscript submissions. Please read the guide for ScholarOne authors before making a submission. Complete guidelines for preparing and submitting your manuscript to this journal are provided below.

General Instructions. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* receives all manuscript submissions electronically via their ScholarOne Manuscripts website located at: http://mc.manuscriptcentral.com/BFSN. ScholarOne Manuscripts allows for rapid submission of original and revised manuscripts, as well as facilitating the review process and internal communication between authors, editors and reviewers via a web-based platform. ScholarOne Manuscripts technical support can be accessed via http://scholarone.com/services/support/. If you have any other requests please contact the journal's editor at fergc@foodsci.umass.edu. Each manuscript must be accompanied by a statement that it has not been published elsewhere and that it has not been submitted simultaneously for publication elsewhere. Authors are responsible for obtaining permission to reproduce copyrighted material from other sources and are required to sign an agreement for the transfer of copyright to the publisher. As an author, you are required to secure permission if you want to reproduce any figure, table, or extract from the text of another source. This applies to direct reproduction as well as “derivative reproduction” (where you have created a new figure or table which derives substantially from a copyrighted source). All

accepted manuscripts, artwork, and photographs become the property of the publisher.

Preparation of Manuscripts. Manuscripts must be typewritten and double-spaced. Times New Roman is the preferred typeface for printouts of manuscripts. Copies made by a clearly legible duplication process are preferred. All pages should be numbered consecutively, starting with the title page and including pages containing tables and figure legends. References, tables, figure legends, and furnished art should be grouped together at the end of the manuscript, and not embedded within the text. Authors should write in clear, concise English. The responsibility for all aspects of manuscript preparation rests with the authors. Executive changes for rewriting of the manuscript will not be undertaken by the Editor. All manuscripts should be accompanied by an abstract, not to exceed 200 words, as well as a list of keywords. Three to six keywords not found in the title will assist indexers in cross-indexing your article.

References and Abbreviations. References should be cited parenthetically in the text by author surname(s) and year, in accordance with *Chicago Manual of Style* (16th ed.) guidelines:

1 author	(Smith 2010)
2 authors	(Smith and Jones 2010)
3 authors	(Smith, Jones, and Smythe 2010)
4 or more authors	(Smith et al. 2010)

When available, page numbers should be included in citations of direct quotations (e.g., (Smith 2010, 25)).

References should be listed in a separate section at the end of the main text. All references in the list should be ordered alphabetically by the first author's surname. International Organization for Standardization 4 List of Title Word Abbreviations (ISO 4-LTWA) modelsshould be employed for abbreviating journal titles in the reference section. Examples of common reference types appear below.

Journal article

Taylor, J., and B. C. Ogilvie. 1994. A conceptual model of adaptation to retirement among athletes. *J. Appl. Sport Psychol.* 6 (1):1–20. doi:10.1080/10413209408406462.

Book

Duke, J. A. 2001. *Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants*. Boca Raton, FL: CRC Press.

Book with titled volume and edition

Bowlby, J. 1982. *Loss: Sadness and depression.* Vol. 3 of *Attachment and loss*. 3rd ed. New York: Basic Books.

Edited book chapter

Gordon, S., and D. Lavallee. 2004. Career transitions in competitive sport. In *Sport psychology: Theory, applications and issues*, ed. T. Morris and J. Summers, 584–610. 2nd ed. Brisbane: Wiley.

Edited book chapter with volume and edition

Remael, A. 2012. Audiovisual translation. In *Handbook of translation studies,* ed. Y. Gambier and L. van Dooslaer, vol. 1, 2nd ed., 12–17. Amsterdam: John Benjamins.

Online/Website

United States Census Bureau. 2014. American housing survey: 2013 detailed tables. Accessed October 21, 2014. http://www.census.gov/newsroom/press-releases/2014/cb14-tps78.html.

Dissertation/Thesis

Allison, N. 1981. Bacterial degradation of halogenated aliphatic acids. PhD diss., Trent Polytechnic.

Conference presentation

Alfermann, D., and A. Gross. 1997. Coping with career termination: It all depends on freedom of choice. Paper presented at the 9th

Annual World Congress on Sport Psychology, Netanya, Israel, January 23.

Paper/Report

Grigg, W., R. Moran, and M. Kuang. 2010.National Indian education study. NCES 2010-462, National Center for Education Statistics, Washington, DC.

Newspaper

Protzman, F. 1989. Clamor in the East: East Berliners explore land long forbidden. *New York Times*, November 10.

Patent

Pfeifer, A., A. Muhs, M. Pihlgren, O. Adolfsson, and F. Van Leuven. 2012. Humanized tau antibody. US Patent 9,657,091, filed April 5, 2012, and issued May 23, 2017.

Computer software with developer

Noguera, J., and C. Cumby. 2017. *SigmaXL* (version 8.0). Kitchener, Canada: SigmaXL, Inc.

Computer software without developer

SPSS Amos (version 22.0). 2013. Armonk, NY: IBM.

Dataset

Wang, G.-Y., Z.-M. Zhu, S. Cui, and J.-H. Wang. 2017. Data from: Glucocorticoid induces incoordination between glutamatergic and GABAergic neurons in the amygdala [dataset]. Dryad Digital Repository. Accessed December 22, 2017. https://doi.org/10.5061/dryad.k9q7h.

Film

Citizen Kane. [1941] 2016. DVD. Dir. O. Welles. Burbank, CA: Warner Bros. Home Entertainment.

Television episode (recorded)

Eye of the beholder. [November 11, 1960] 2016. Dir. D. Hayes. Writ. R. Serling. In *The Twilight Zone: The complete series.* DVD. Los Angeles: Paramount Home Media.

Song (album recording)

Cohen, L., and S. Robinson. 1988. Everybody knows. In *I'm your man.* CD.Rec. L. Cohen. New York: Columbia.

Tables. Tables should be used only when they can present information more efficiently than running text. Care should be taken to avoid any arrangement that unduly increases the depth of a table, and the column heads should be made as brief as possible, using abbreviations liberally. Lines of data should not be numbered nor run numbers given unless those numbers are needed for reference in the text. Columns should not be used to contain only one or two entries, nor should the same entry be repeated numerous times consecutively. Tables should be grouped at the end of the manuscript on separate sheets.

Figures and Graphs. Figures and graphs should be carefully prepared line drawings on plain/high quality paper or scan-ready halftones. *Do not* embed figures, equations, or other art within the text of the article. All art should be submitted electronically, separate of the text, labeled, and saved in a folder as TIF or JPG files. Symbols (open or closed circles, triangles, squares) and lettering (typewriter labeling is not acceptable) should be compatibly sized for optimum reproduction. All furnished art must be complete. Compound numbers and other material to appear in the copy should be lettered, not typewritten. This material will not be added to original art. Figures should be numbered in series and all captions should be typed double-spaced on a separate sheet. Both captions and figures should be grouped at the end of the manuscript.

Color Reproduction. Color art will be reproduced in color in the online publication at no additional cost to the author. Color illustrations will also be considered for print publication; however, the author will be required to bear the full cost involved in color art reproduction. Please note that color reprints can only be ordered if print reproduction costs are paid. Print Rates: $400 per figure for the first four figures; $75 per figure for five or more figures.

Formulas and Equations. Empirical and structural formulas and mathematical and chemical equations should be arranged to fill adequately the width of a single or double column. Subscripts and especially superscripts should be written with care and exponents should be set up in a single line. All signs such as + - = < > should be spaced, but the components of mathetical products should not be spaced. Organic structural formulas should be submitted as copy suitable for direct photographic reproduction. Do not use structures when a simple formula matter can be carefully arranged and executed (preferably typewritten) with special attention to corrections of symbols, location of subscripts, superscripts, electric charges, the placing and close-up of single and multiple bond lines. Use a copy of the structure in the text as the point of proper citation, but when originals are provided, group these at the end of the manuscript.

Complimentary Policy and Reprints: Authors for whom we receive a valid email address will be provided an opportunity to purchase reprints of individual articles, or copies of the complete print issue. These authors will also be given complimentary access to their final article on *Taylor & Francis Online.*

Data sharing policy

This journal applies the Taylor & Francis Basic Data Sharing Policy. Authors are encouraged to share or make open the data supporting the results or analyses presented in their paper where this does not violate the protection of human subjects or other valid privacy or security concerns.

Authors are encouraged to deposit the dataset(s) in a recognized data repository that can mint a persistent digital identifier, preferably a digital object identifier (DOI) and recognizes a long-term preservation plan. If you are uncertain about where to deposit your data, please see this information regarding repositories. Authors are further encouraged to cite any data sets referenced in the article and provide a Data Availability Statement.

At the point of submission, you will be asked if there is a data set associated with the paper. If you reply yes, you will be asked to provide the DOI, pre-registered DOI, hyperlink, or other persistent identifier associated with the data set(s). If you have selected to provide a pre-registered DOI, please be prepared to share the reviewer URL associated with your data deposit, upon request by reviewers.

Where one or multiple data sets are associated with a manuscript, these are not formally peer reviewed as a part of the journal submission process. It is the author's responsibility to ensure the soundness of data. Any errors in the data rest solely with the producers of the data set(s).

LAST UPDATED