

## Exacerbação de doenças infecciosas por causa de suplementação de ferro

Prezado Editor,

Lima et al. analisaram o impacto do tratamento semanal com sulfato ferroso sobre o nível de hemoglobina, morbidade e estado nutricional de lactentes anêmicos<sup>1</sup>. Em relação à morbidade, eles mostraram que níveis mais baixos de Hb estavam associados a uma duração mais longa da diarreia. Devido ao desenvolvimento da anemia em crianças não submetidas à suplementação de ferro em sua coorte, os autores sugeriram suplementação preventiva de ferro. Os autores também sugerem que pacientes com deficiência de ferro apresentam uma prevalência mais alta de infecções, devido aos efeitos adversos da deficiência de ferro no sistema imunológico. Essas suposições feitas pelos autores não se justificam com base nas evidências atualmente disponíveis. Uma meta-análise de 28 ensaios randomizados controlados sobre suplementação de ferro revelou um risco maior de diarreia (taxa de incidência: 1,11; IC95% 1,01-1,23;  $p = 0,04$ ) em indivíduos que receberam suplemento de ferro comparados àqueles que receberam placebo<sup>2</sup>. Em lactentes de Bangladesh, a suplementação de ferro resultou em um aumento de 49% ( $p = 0,03$ ) no número de episódios de disenteria<sup>2</sup>. Mais importante, entretanto, são os resultados do maior estudo já realizado sobre suplementação de ferro, que incluiu 24,076 crianças (com e sem anemia) em Pemba (Tanzânia)<sup>3</sup>.

Esse ensaio randomizado controlado por placebo teve de ser interrompido precocemente porque as crianças que receberam suplementação de ferro tiveram uma probabilidade 12% (IC95% 2-23;  $p = 0,02$ ) maior de morrer ou de precisar de tratamento hospitalar. Isso se deveu em parte ao risco significativamente maior de complicações relacionadas com a malária. Independentemente, houve também um risco aumentado de eventos adversos graves, mortes e hospitalizações devido a outras doenças infecciosas, tais como pneumonia, sepse, meningite, sarampo e coqueluche. Apenas o subgrupo de crianças com anemia teve algum benefício, resultando em menos hospitalizações ou mortes, e as crianças com deficiência de ferro sem anemia não foram afetadas negativamente. Uma revisão realizada por Oppenheimer<sup>4</sup> envolvendo ensaios controlados sobre suplementação de ferro em todos os grupos etários concluiu que a suplementação de ferro aumentou os episódios de malária clínica em seis dentre sete ensaios.

Os mecanismos através dos quais o ferro pode exacerbar as doenças infecciosas são bem descritos na literatura e dizem respeito ao *Plasmodium falciparum*, devido ao fato de que este inibe a expressão da óxido nítrico sintase indutível,

que subsequente diminui a formação de óxido nítrico nos macrófagos. O óxido nítrico é um elemento chave na inibição celular mediada por macrófagos e por anticorpos antiplasmodium, que é essencial para a imunidade contra os estágios sanguíneos do *P. falciparum*<sup>5</sup>. O ferro também é essencial para a multiplicação das bactérias, como *Escherichia coli*, *Mycobacteria sp*, *Shigella sp* e *Staphylococcus sp*.

Com base nesses dados, a recomendação geral de suplementação de ferro para todas as crianças em uma população com alta prevalência de anemia ferropriva e doenças infecciosas não se justifica. Apenas crianças com anemia ferropriva comprovada se beneficiam da suplementação de ferro. Se as crianças sem deficiência de ferro receberem suplementos de ferro, elas podem não só sofrer complicações mais graves da doença infecciosa, mas também apresentar crescimento reduzido<sup>6</sup>.

### Referências

1. Lima AC, Lima MC, Guerra MQ, Romani SA, Eickmann SH, Lira PI. [Impact of weekly treatment with ferrous sulfate on hemoglobin level, morbidity and nutritional status of anemic infants.](#) J Pediatr (Rio J). 2006;82:452-7.
2. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. [Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks.](#) Am J Clin Nutr. 2006;84:1261-76.
3. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, et al. [Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial.](#) Lancet. 2006;367:133-43.
4. Oppenheimer SJ. [Iron and its relation to immunity and infectious disease.](#) J Nutr. 2001;131(2S-2):616S-33S; discussion 633S-35S.
5. Fritsche G, Larcher C, Schennach H, Weiss G. [Regulatory interactions between iron and nitric oxide metabolism for immune defense against Plasmodium falciparum infection.](#) J Infect Dis. 2001;183:1388-94.
6. Idjradinata P, Watkins WE, Pollitt E. [Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children.](#) Lancet. 1994;343:1252-4. doi:10.2223/JPED.1592

### Michael Eisenhut

MD. Luton & Dunstable Hospital NHS Foundation Trust, Luton, UK.

### Resposta da autora

Senhor Editor,

Os pontos abordados na carta ao editor pelo Dr. Michael Eisenhut fazem parte do elenco de questões científicas acordadas na literatura sobre a anemia, o que tem suscitado a

busca de novas alternativas de tratamento medicamentoso, bem como outras estratégias para o controle do problema.

Em relação à associação entre administração de ferro e aumento de processos infecciosos, em populações em que a deficiência de ferro não está confirmada, é legítima a preocupação do Dr. Eisenhut. Em países como o Brasil, em áreas não endêmicas de malária, a prevalência de anemia atinge mais de 2/3 da população de lactentes de 6 a 24 meses e a maioria dos casos de anemia diagnosticados através do nível de hemoglobina ( $< 11$  g/dL), segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>1</sup>, são devidos à deficiência de ferro. Por esse motivo, o Ministério da Saúde recomenda a suplementação semanal de ferro para o referido grupo de risco. A recomendação de uma dose semanal constitui-se em possibilidade de minimizar os efeitos colaterais, como as diarreias, além de aumentar a adesão das mães ao tratamento<sup>2</sup>.

Os nossos resultados evidenciaram uma maior duração da diarreia associada à gravidade da anemia e que, após o tratamento, os grupos de crianças que iniciaram a intervenção com e sem anemia apresentaram comportamento semelhante em relação à referida morbidade. A ausência de um grupo placebo impossibilitou a confirmação do impacto da suplementação com ferro. Supostamente, a redução da morbi-

dade por diarreia nas crianças anêmicas ao final do tratamento poderia ser consequência da suplementação com ferro nas crianças com carência desse micronutriente<sup>2</sup>.

Outras questões, também relevantes e relacionadas às intervenções em saúde pública nessa área, dizem respeito à anemia falciforme, principalmente nas regiões onde predomina o contingente de populações afro-descendentes, o que tem suscitado discussões político-científicas entre a comunidade acadêmica, técnicos e representantes da comunidade para a solução do problema.

### Referências

1. World Health Organization, United Nations Children's Fund, United Nations University. [Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers](#). Geneva: WHO; 2001.
2. Lima AC, Lima MC, Guerra MQ, Romani SA, Eickmann SH, Lira PI. [Impact of weekly treatment with ferrous sulfate on hemoglobin level, morbidity and nutritional status of anemic infants](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:452-7. doi:10.2223/JPED.1593

### Ana Cláudia Vasconcelos Martins de Souza Lima

Doutora em Nutrição. Professora adjunta, Departamento de Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.