



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**Relatório do grupo de trabalho da Anvisa para revisão da
Resolução RDC n. 344/2002, que aprova o Regulamento
Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das
Farinhas de Milho com Ácido fólico e Ferro**

Gerência de Pós Registro de Alimentos
Gerência-Geral de Alimentos

www.anvisa.gov.br

**Brasília/DF
Abril de 2016**

Copyright © 2016. Agência Nacional de Vigilância Sanitária

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada à fonte.

Depósito Legal na Biblioteca Nacional, conforme Decreto n.º 1.825, de 20 de dezembro de 1907.

Gerente-Geral de Alimentos - GGALI

Thalita Antony de Souza Lima

Gerente de Avaliação de Risco e Eficácia - GEARE

Ligia Lindner Schreiner

Gerente de Registro de Alimentos - GEREG

Antonia Maria de Aquino

Gerente de Pós-Registro de Alimentos - GEPRA

Ângela Karinne Fagundes de Castro

ELABORAÇÃO

Ana Cláudia Marquim Firmo de Araújo - GEPRA

Elisabete Gonçalves Dutra - GEPRA

Lívia Emi Inumarú – GEARE

COLABORAÇÃO

Angela M. Limeira Melo - Associação Brasileira das Indústrias do Milho (ABIMILHO)

Eduardo Augusto Fernandes Nilson - Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição do Ministério da Saúde (CGAN/MS)

Elizabeth Fujimori - Escola de Enfermagem da USP (EEUSP)

Fábio Gomes - Instituto Nacional do Câncer (INCA)

Fernando Regla Vargas – ECLAMC/FIOCRUZ

Hélio Vannucchi - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP)

Ieda Maria Orioli - Coordenação Central do programa “Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas” do Instituto Oswaldo Cruz (ECLAMC/FIOCRUZ)

Luiz Carlos Caetano - Associação Brasileira da Indústria do Trigo (ABITRIGO)

Maria Cecília Assunção - Universidade Federal de Pelotas (UFPEL)

Olga Maria Silverio Amancio - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Roger Mizushima - Associação Brasileira das Indústrias de Alimentação (ABIA)

Rogério Germani – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa)

ABREVIATURAS

AACD – Associação de Assistência à Criança Deficiente

ABIA – Associação Brasileira das Indústrias de Alimentação

ABIMAPI - Associação Brasileira das Indústrias de Biscoitos, Massas Alimentícias e Pães & Bolos Industrializados

ABIMILHO – Associação Brasileira das Indústrias do Milho

ABIP – Associação da Indústria de Panificação e Confeitaria

ABITRIGO – Associação Brasileira da Indústria do Trigo

Anvisa- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CFM- Conselho Federal de Medicina

CTHH – Câmara Técnica de Hematologia e Hemoterapia

CGAN – Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição

DTN – Doenças do Tubo Neural

EAR – *EstimatedAverageRequirement*

ECLAMC – Estudo Latino-Americano Colaborativo de Malformações Congênitas

EEUSP – Escola de Enfermagem da USP (EEUSP)

Embrapa – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

FDA – *FoodandDrugAdministration*

FIOCRUZ – Instituto Oswaldo Cruz GGALI – Gerência-Geral de Alimentos

IDEC – Instituto de Defesa do Consumidor

IDR – Ingestão Diária Recomendada

INCA – Instituto Nacional do Câncer

INCAP - *Institute of Nutrition of Central America and Panama/PAHO*

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS- Organização Pan-Americana da Saúde

POF- Pesquisa de Orçamentos Familiares

UFPEL – Universidade Federal de Pelotas

UNICEF – Fundo das Nações Unidas para a Infância

UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo



USAID - *United States Agency for International Development*

USP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Sumário

1. INTRODUÇÃO	8
2. HISTÓRICO	9
2.1. Programas de enriquecimento de alimentos com ácido fólico e ferro.....	9
2.1.1 Cenário internacional	9
2.1.2. Cenário nacional.....	13
3. CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DA ANEMIA E DAS DOENÇAS DO TUBO NEURAL NO BRASIL	15
4. ESTUDOS SOBRE IMPACTO DO ENRIQUECIMENTO DAS FARINHAS COM FERRO E ÁCIDO FÓLICO .	15
5. CONSUMO E PRODUÇÃO DE FARINHAS NO BRASIL	18
6. DETERMINAÇÃO DAS FAIXAS DE ENRIQUECIMENTO DE FARINHAS COM ÁCIDO FÓLICO E FERRO .	21
6.1 Consumo de ácido fólico e ferro pela população brasileira.....	22
6.2 Avaliação da adequação de consumo da população brasileira aos nutrientes	23
6.2.1 Avaliação da adequação da população brasileira ao ácido fólico.....	25
6.2.2 Avaliação da adequação da população brasileira ao ferro	28
6.3 Definição da faixa de enriquecimento dos nutrientes.....	30
6.3.1 Definição da faixa de enriquecimento do ácido fólico.....	34
6.3.2 Definição da faixa de enriquecimento do ferro	36
7. LISTA DE COMPOSTOS DE FERRO.....	39
8. IMPACTO DO ENRIQUECIMENTO DAS FARINHAS PARA OS PACIENTES PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIAS.....	42
8.1. Alternativas para pacientes portadores de hemoglobinopatias.....	43
9. ÂMBITO DE APLICAÇÃO DO ENRIQUECIMENTO	54
10. DEFINIÇÕES	56
11. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES DO GT.....	56
REFERÊNCIAS.....	58

ANEXO I - Dados de prevalência de inadequação extraídos da POF 2008-2009	65
ANEXO II - Dados de aquisição alimentar extraídos da POF 2008-2009	68
ANEXO III - Dados de aporte diário de ácido fólico e ferro extraídos da POF 2008-2009	69
APÊNDICE I - Resumo de estudos científicos	71
APÊNDICE II - Dados de consumo de ácido fólico estimados da POF 2008-2009	100
APÊNDICE III - Dados de consumo de ferro estimados da POF 2008-2009	102
APÊNDICE IV- Avaliação da adequação de ácido fólico em cada cenário de fortificação (consumo de folato fortificado e total em cada percentil de folato da fortificação)	104
APÊNDICE V- Análise da faixa de adequação para ácido fólico.....	105
APÊNDICE VI- Avaliação da adequação de ferro em cada cenário de fortificação (consumo de ferro total em cada percentil de consumo de ferro natural).....	106
APÊNDICE VII - Análise da faixa de adequação para ferro	107

1. INTRODUÇÃO

A fortificação obrigatória das farinhas de trigo e de milho com ácido fólico e ferro foi implantada por meio da Resolução RDC n. 344/2002 e é uma das estratégias do Ministério da Saúde (MS) para a prevenção da anemia e diminuição da incidência das doenças do tubo neural (DTN). Esta ação é acompanhada pela Comissão Interinstitucional para Implementação, Acompanhamento e Monitoramento das Ações de Fortificação das Farinhas de Trigo, Milho e de seus subprodutos, instituída pelo MS por meio das Portarias n. 14/2002 e n. 1.793/2009. A coordenação desta comissão é de responsabilidade do MS e dela participam os seguintes representantes de órgãos governamentais: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa); Instituto de Defesa do Consumidor (IDEC); Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS); Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e os seguintes representantes das entidades do setor regulado: Associação Brasileira das Indústrias de Alimentação (ABIA); Associação Brasileira das Indústrias do Milho (ABIMILHO); Associação Brasileira da Indústria do Trigo (ABITRIGO) e Associação da Indústria de Panificação e Confeitaria (ABIP).

Em 2012, a Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição (CGAN) do MS solicitou à Anvisa a revisão da Resolução RDC n.344/2002, considerando as recomendações da II Reunião Ordinária da Comissão.

Assim, um Grupo de Trabalho (GT) foi instituído no âmbito da Anvisa, por meio da Portaria n. 1.711/2012, com os seguintes objetivos: (a) estudar a faixa de fortificação para os nutrientes ácido fólico e ferro; (b) revisar a lista de compostos de ferro; e (c) revisar a obrigatoriedade de declarar os compostos de ferro na rotulagem, bem como outros assuntos técnicos da RDC n. 344/2002.

O GT, coordenado pela GGALI/Anvisa, é composto por representantes de universidades, centros de pesquisa, órgãos públicos e setor produtivo: Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição do Ministério da Saúde (CGAN/MS), da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Escola de Enfermagem da USP (EEUSP), da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Instituto Nacional do Câncer (INCA), Coordenação Central do programa “Estudo

Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas” do Instituto Oswaldo Cruz (ECLAMC/FIOCRUZ), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Associação Brasileira das Indústrias de Alimentação (ABIA), da Associação Brasileira da Indústria do Trigo (ABITRIGO) e Associação Brasileira das Indústrias do Milho (ABIMILHO).

O presente documento tem por objetivo apresentar as discussões, conclusões e recomendações desse GT.

2. HISTÓRICO

2.1. Programas de enriquecimento de alimentos com ácido fólico e ferro

O enriquecimento de alimentos com micronutrientes é uma estratégia de saúde pública adotada desde o início do século XX e repetidamente recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma abordagem para reduzir deficiências nutricionais por micronutrientes.

Estabelecer uma norma para alimentos fortificados contribui substancialmente para implantar essa estratégia de saúde pública, na medida em que contempla parâmetros de composição como faixas de fortificação, lista de compostos, denominação do produto e rotulagem, itens que harmonizam o monitoramento e a fiscalização realizados pelo setor público (ALLEN et al., 2006).

2.1.1 Cenário internacional

O enriquecimento obrigatório tem sido usado com o objetivo de reduzir carências nutricionais, principalmente em países das Américas: Argentina, Bolívia, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Equador, Guatemala, México, Panamá, Paraguai, Peru e Venezuela (Tabela 1) (HURRELL et al., 2010).

De acordo com as diretrizes da OMS, publicadas em 2006, o sulfato e o fumarato ferroso são adicionados, em vários países, nas quantidades de 30 mg/kg a 45 mg/kg de

farinha de trigo. Para o ferro eletrolítico, essas quantidades atingem de 45 mg/kg a 60 mg/kg de farinha de trigo. Já o ácido fólico é adicionado nas quantidades de 0,5 mg/kg a 3,0 mg/kg de farinha de trigo (WHO, 2006).

Na América Latina e Caribe, os países usam diferentes nutrientes no enriquecimento da farinha de trigo, tais como ferro, ácido fólico, tiamina, riboflavina, niacina e zinco, em proporções diferenciadas e adequadas às necessidades da população (DAVID, 2004).

Observa-se ampla faixa de adição de nutrientes como, por exemplo, de ácido fólico (0,6 mg/kg a 3,3 mg/kg) e de ferro (16 mg/kg a 60 mg/kg), e a utilização de diferentes tipos de compostos de ferro, tais como o sulfato ferroso, fumarato ferroso, ferro reduzido e ferro eletrolítico, todos esses permitidos atualmente no Brasil (Tabela 1).

Na América do Norte, o enriquecimento da farinha de trigo iniciou em 1940, quando o *Committee on Food and Nutrition of the National Research Council* sugeriu a adição de três vitaminas hidrossolúveis e o mineral ferro no produto. Em 1941, foi proposto o padrão de identidade e qualidade, porém, após dois anos a norma foi alterada e o enriquecimento foi estendido para produtos de panificação, massas e arroz. Em 1996, a *Food and Drug Administration (FDA)* estabeleceu que, caso o fabricante opte por enriquecer os produtos à base de cereais, a adição de ácido fólico torna-se obrigatória, em um nível de 1,4 mg/kg do produto (140 µg/100 g) (CRIDER et al., 2011).

No Canadá, em 1998, os cereais foram fortificados com ácido fólico. O programa de enriquecimento estabeleceu o valor de 1,5 mg/kg de cereal (150 µg/100 g) (SANTOS; PEREIRA, 2007).

No Quadro 1, consta um resumo do enriquecimento de alimentos em outros países.

Quadro 1. Cenário internacional do enriquecimento de alimentos.

País	Veículo	Obrigatoriedade	Nutrientes e quantidades ¹	Referência
Argentina	Farinha de trigo	Sim	Ácido fólico (2,2 mg/kg), ferro (sulfato ferroso: 30 mg/kg), tiamina, riboflavina e niacina	Lei n. 25.630/2002 e Decreto de Regulamentação n. 597/2003
Bolívia	Farinha de trigo	Sim	Ácido fólico e ferro	Decreto n. 24.420/1996
Chile	Farinha de trigo	Sim	Ácido fólico (média de 1,8 mg/kg; faixa de 1,0 mg/kg a 2,6 mg/kg), ferro (sulfato ferroso ou fumarato ferroso: 30 mg/kg), tiamina, riboflavina e niacina	Decreto n. 977/1996
Colômbia	Farinha de trigo	Sim	Ácido fólico (1,54 mg/kg), ferro (44 mg/kg), tiamina, riboflavina, niacina	Decreto n. 1.994/1996
Costa Rica	Farinha de trigo	Sim	Ácido fólico (1,5 mg/kg), ferro (60 mg/kg), tiamina riboflavina e niacina	Decreto n. 123/1958 e Decreto n. 7/1967 revisado em 1997
Equador	Farinha de trigo	Sim	Ácido fólico (0,60 mg/kg), ferro (55 mg/kg), tiamina, riboflavina e niacina	Decreto n. 4.139/1996
Caribe	Farinha de trigo	Não	Ferro (faixa: 29 mg/kg a 46 mg/kg), tiamina, riboflavina e niacina	Conselho de Ministros, 1992
El Salvador	Farinha de trigo	Sim	Ácido fólico (1,3 mg/kg), ferro (55 mg/kg), tiamina, riboflavina e niacina	Decreto n. 426, rev./1996 e União Aduaneira C-4 ²
Guatemala	Farinha de trigo	Sim	Ácido fólico (1,08 mg/kg), ferro (fumarato ferroso: 55 mg/kg), tiamina, riboflavina e niacina	Decreto Lei n. 44-92/1993 e União Aduaneira C-4 ²
Honduras	Farinha de trigo	Sim	Ácido fólico (1,8 mg/kg), ferro (fumarato ferroso: 55 mg/kg), tiamina, riboflavina e niacina	União Aduaneira C-4 ²
México	Cereais e produtos: farinhas de cereais, sêmola, semolina; alimentos à base de cereais, de sementes comestíveis, farinhas e produtos de panificação	Sim	Ácido fólico (2 mg/kg), ferro (35 mg/kg), tiamina, riboflavina, niacina e zinco	NOM - 147 - SSAI de 1996
Nicarágua	Farinha de trigo	Sim	Ácido fólico (1,8 mg/kg), ferro (fumarato ferroso: 55 mg/kg), tiamina, riboflavina e niacina	União Aduaneira C-4 ²
Panamá	Farinha de trigo	Sim	Ácido fólico (1,8 mg/kg), ferro (fumarato ferroso: 55 mg/kg), tiamina, riboflavina e niacina	Decreto n. 258/1962

¹As quantidades de ácido fólico e ferro, bem como os tipos de compostos de ferro foram inseridos quando estes dados estavam disponíveis.

²Guatemala, Honduras, Nicarágua e El Salvador harmonizaram a fortificação da farinha de trigo a partir de janeiro de 2003.

Quadro 1. Cenário internacional do enriquecimento de alimentos (continuação).

País	Veículo	Obrigatoriedade	Nutrientes e quantidades ¹	Referência
Paraguai	Farinha de trigo	Sim	Ácido fólico (faixa de 2,7 mg/kg a 3,3 mg/kg), ferro (sulfato ferroso: faixa de 40 mg/kg a 50 mg/kg), tiamina, riboflavina e niacina	Decreto nº 20.830/1998
Peru	Farinha de trigo	Sim	Ferro (30 mg/kg), tiamina, riboflavina e niacina	Decreto n. 004-96 AS/1996
Venezuela	Farinha de trigo destinada à panificação	Sim	Ferro (faixa de 16 mg/kg a 24 mg/kg), tiamina, riboflavina e niacina	Decreto n. 35.032/1992
Estados Unidos	Produtos à base de cereais enriquecidos: pão, <i>crackers</i> , <i>tortilla</i> , massas e arroz	Adição obrigatória para produtos à base de cereais enriquecidos	Ácido fólico: 1,4 mg/kg	<i>Food and Drug Administration/96</i> (MERTZ, 1997; CRIDER et al., 2011)
Canadá	Cereais	Não encontrado	Ácido fólico: 1,5mg/kg	SANTOS; PEREIRA, 2007

¹As quantidades de ácido fólico e ferro, bem como os tipos de compostos de ferro foram inseridos quando estes dados estavam disponíveis.

²Guatemala, Honduras, Nicarágua e El Salvador harmonizaram a fortificação da farinha de trigo a partir de janeiro de 2003.

2.1.2. Cenário nacional

No Brasil, a fortificação de alimentos foi uma iniciativa de saúde pública proposta pelo Estado brasileiro, com a finalidade de reduzir a prevalência de distúrbios por deficiência de micronutrientes, como a anemia ferropriva em pré-escolares e gestantes e DTN (BRASIL, 2000).

Em 2000, a Anvisa publicou a Resolução RDC n. 15/2000, que estabeleceu a fortificação voluntária das farinhas de trigo e de milho com ferro (BRASIL, 2000).

A Comissão Interinstitucional para Implementação, Acompanhamento e Monitoramento das Ações de Fortificação das Farinhas de Trigo e Milho recomendou a obrigatoriedade da fortificação das farinhas com ferro, tendo em vista a importância da anemia ferropriva como problema de saúde pública. Essa Comissão recomendou que os veículos usados na fortificação obrigatória fossem as farinhas de trigo e de milho. Essa decisão baseou-se no consumo representativo desses alimentos no Brasil, a viabilidade tecnológica para fortificá-los e o fato da maioria dos países usarem a farinha de trigo como veículo para a fortificação. A farinha de milho foi incluída devido a seu considerável consumo na região Nordeste do país.

A Anvisa, como órgão regulador, publicou então a Consulta Pública (CP) n. 63/2001, estabelecendo a obrigatoriedade da fortificação das farinhas de trigo e de milho com ferro. Posteriormente, publicou a CP n. 51/2002, que incluía na fortificação obrigatória, além do ferro, o ácido fólico, como medida de saúde pública para reduzir a ocorrência das DTN que acometem os recém-nascidos durante o período de gestação materna (BRASIL, 2001; BRASIL, 2002a).

Em 2002, foi publicada a Resolução RDC n. 344/2002, que tornou obrigatória a fortificação das farinhas de trigo e de milho com ácido fólico e ferro, comercializadas no território nacional, isto é: as pré-embaladas na ausência do cliente e prontas para oferta ao consumidor e aquelas usadas como matéria-prima na fabricação dos produtos como pães, biscoitos, macarrão, misturas para bolos, salgadinhos, dentre outros. Excluía-se da obrigatoriedade de fortificação a farinha de biju ou farinha de milho obtida por maceração, o flocão, a farinha de trigo integral, a farinha de trigo *durum* e as farinhas de trigo e de milho

usadas como ingredientes em produtos alimentícios industrializados, onde comprovadamente o ferro e ou o ácido fólico causem interferências.

De acordo com o regulamento, cada 100g do produto deve fornecer 4,2 mg de ferro e 150 µg de ácido fólico (Brasil 2002 b). O teor de ferro foi estabelecido com base no valor de Ingestão Diária Recomendada (IDR) previsto em norma específica: 30% da IDR de ferro (14 mg), que é o critério usado para a alegação de “rico” ou “enriquecido” ou “fortificado”, previsto na legislação em vigor na época. O teor de ácido fólico foi baseado nos valores adotados em outros países.

3. CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DA ANEMIA E DAS DOENÇAS DO TUBO NEURAL NO BRASIL

A anemia por deficiência de ferro é a carência nutricional de maior magnitude no mundo que afeta tanto países em desenvolvimento quanto desenvolvidos. Crianças menores de dois anos, mulheres em idade fértil e gestantes de diversos segmentos sociais são os principais grupos atingidos (WHO, 2006).

De acordo com estudos recentes, a prevalência de anemia em crianças menores de cinco anos chega a 20% no Brasil (PNDS, 2006) e supera 60% nas áreas de iniquidades do país (VIERA; FERREIRA, 2010). Em mulheres não gestantes brasileiras, a anemia atinge cerca de 30%, com destaque para a região Nordeste (39,1%) (PNDS, 2006). Em gestantes, a prevalência de anemia chega a 20% no país, com destaque para as seguintes regiões de maior prevalência: Nordeste (29%) e Norte (25%) (FUJIMORI et al., 2011).

As DTN são malformações que ocorrem na fase inicial do desenvolvimento fetal, entre a terceira e a quinta semana de gestação, envolvendo a estrutura primitiva que dará origem ao cérebro e à medula espinhal. No rol das DTN, 90% dos casos são de anencefalia e de espinha bífida. Embora ainda não se saiba totalmente as causas das DTN, existem evidências que destacam a nutrição deficiente, especialmente em ácido fólico, junto às causas genéticas ou ao uso de drogas (SANTOS; PEREIRA, 2007).

Ainda que sejam escassos os trabalhos sobre a prevalência das DTN no Brasil, de acordo com dados do Estudo Latino-Americano Colaborativo de Malformações Congênitas (ECLAMC), coletados em 11 maternidades, foram encontradas taxas de DTN de 3,13 (1999), 3,32 (2000) e 3,36 (2001) por mil nascidos vivos (CASTILLA et al., 2003).

4. ESTUDOS SOBRE IMPACTO DO ENRIQUECIMENTO DAS FARINHAS COM FERRO E ÁCIDO FÓLICO

Foram analisados pelo GT 20 estudos científicos, os quais avaliaram o impacto da fortificação das farinhas com ferro na prevalência de anemia e ou no estado de ferro do organismo (Quadros 1 e 2 do Apêndice I).

Dentre os estudos que apresentaram algum efeito da fortificação das farinhas, a maioria teve impacto no *status* de ferro do organismo, ou seja, nos níveis de ferritina (marcador para avaliação do estoque de ferro no organismo), e os compostos usados foram variados (NaFeEDTA, sulfato ferroso, fumarato ferroso, pirofosfato férrico, ferro reduzido e ferro eletrolítico). Já em relação à redução da prevalência de anemia, avaliada por meio dos níveis de hemoglobina, os resultados foram conflituosos (Quadros 1 e 2 do Apêndice I).

Estes resultados são confirmados pelo estudo de revisão sistemática desenvolvido por Pachón et al. (2015), abrangendo mais de 80 países. Segundo os autores, existe evidência limitada da efetividade da fortificação de farinhas na redução da prevalência de anemia. No entanto, a evidência da efetividade da fortificação na redução da prevalência de baixa ferritina sérica é mais consistente.

Os compostos de ferro que apresentaram melhores efeitos em relação à anemia e ou estado de ferro no organismo foram o NaFeEDTA, o sulfato ferroso e o fumarato ferroso, por apresentarem melhor biodisponibilidade. Os compostos que apresentaram menor biodisponibilidade foram o ferro reduzido e o ferro eletrolítico (Quadros 1 e 2 do Apêndice I). De acordo com a revisão feita por Hurrell et al. (2010), a maioria dos programas de enriquecimento de alimentos que possuem baixa efetividade não especifica em suas legislações os compostos de ferro a serem usados. A efetividade do enriquecimento com ferro depende, dentre outros fatores, dos compostos empregados.

No Brasil, até o momento, segundo informações das indústrias, o composto mais usado é o ferro reduzido por apresentar menor custo quando comparado aos demais. No entanto, este composto apresenta menor biodisponibilidade quando comparado com os outros previstos na Resolução n. 344/2002. Isto poderia explicar em parte a baixa efetividade dos programas de fortificação na redução da prevalência da anemia no Brasil.

Fato relevante é a carência de estudos nacionais que avaliem a associação entre enriquecimento e suplementação de ferro e prevalência de anemia.

Também foram analisados pelo GT 29 estudos científicos que avaliaram os impactos da fortificação e ou suplementação com ácido fólico (Quadros 3 e 4 do Apêndice I).

Em relação à fortificação e ou suplementação de ácido fólico, as evidências apontam para uma redução da incidência da DTN e aumento dos níveis séricos de folato (Quadros 3 e 4 do Apêndice I). Estas evidências são confirmadas pelo estudo desenvolvido por Santos et

al. (2016), no Brasil, segundo o qual a fortificação obrigatória de farinhas com ácido fólico e ferro foi acompanhada de redução significativa (aproximadamente 30%) na prevalência de DTN na região Centro-Oeste, Sudeste e Sul do país. Esta informação foi obtida por meio da comparação entre os registros de nascimento do período pré-fortificação obrigatória (2001-2004) com o período pós-fortificação obrigatória (2005-2014). No período pré-fortificação, foram registrados 0,79 casos de DTN por mil nascidos vivos, ao passo que, no período pós-fortificação, foram encontrados 0,55 casos por mil nascidos vivos.

Já em relação aos problemas cardíacos e à incidência de cânceres, em especial o câncer de cólon, os resultados ainda são controversos (Quadros 3 e 4 do Apêndice I). Os estudos que associam o consumo de ácido fólico e o maior risco de câncer tentam explicar tal associação pelo fato de que as altas concentrações de ácido fólico aumentam o aporte de nucleotídeos às células neoplásicas, facilitando a síntese de DNA e promovendo o crescimento tumoral (YOUNG-IN, 2008). Existem hipóteses também de que o ácido fólico contribua para a metilação nas áreas denominadas ilhas citosina-guanina localizadas na região promotora dos genes supressores de tumores. Essa metilação alteraria a configuração e estabilidade estrutural do DNA e impediria esses genes de regular o ciclo celular (ENGELAND; HERMAN, 2010). Existe também a hipótese de que este nutriente promova o crescimento de lesões precursoras de câncer (ULRICH, 2007).

Estudos mostram que a ingestão de ácido fólico superior a 800 µg/dia aumenta o risco de câncer e mortalidade, especialmente, o câncer de pulmão (SIMMONS, 2013).

No entanto, cabe esclarecer que as doses usadas na fortificação de farinhas e outros cereais (800 µg/dia a 40.000 µg/dia) são de uma ordem de magnitude inferior às doses de ácido fólico usadas nos ensaios clínicos, segundo a metanálise de CLARKE et al. (2011). Ainda, segundo alguns estudos, quando se assa os alimentos, ocorrem perdas de 11% e 31% para o ácido fólico adicionado e o folato natural respectivamente (KEAGY, STOKSTAD, FELLERS, 1975). Lima e Godoy (2001) encontraram perdas superiores a 23% para ácido fólico adicionado a farinha após a fabricação de pães.

Além disso, os estudos transversais que detectaram a associação entre câncer e ácido fólico apresentam alguns vieses, como, por exemplo, a baixa qualidade dos dados coletados (ORIOLI et al., 2011; HOEKSTRA et al., 2008). Em alguns desses estudos, a incidência de câncer foi aumentando desde o período em que a fortificação obrigatória ainda não estava

estabelecida, o que implica dizer que outros fatores que não só a fortificação poderiam contribuir para este aumento da incidência (HIRSCH et al., 2009).

Segundo Simmons Susan (2013), o aumento da ingestão do folato proveniente de fontes naturais pode proteger contra o câncer de cólon, mama e, possivelmente, outros tipos, mas o aumento da ingestão por meio de suplementos pode estar associado com aumento do risco de câncer de cólon nos países em que a suplementação é obrigatória.

5. CONSUMO E PRODUÇÃO DE FARINHAS NO BRASIL

As farinhas de trigo e de milho foram mantidas como veículos para adição de ferro e de ácido fólico com base nos mesmos motivos considerados em 2001, ou seja, a magnitude do consumo desses alimentos no Brasil, a viabilidade tecnológica para fortificá-los e o fato da maioria dos países usarem com êxito a farinha de trigo como veículo para a fortificação. Deve-se considerar também a tecnologia e a expertise já adquirida pelo setor produtivo para enriquecimento das farinhas durante esse período.

O consumo dos alimentos enriquecidos no Brasil apresenta variações regionais bem como entre os diferentes estratos econômicos da população. Segundo os dados da POF (2008-2009), no Brasil, a aquisição domiciliar per capita de fubá de milho e dos principais alimentos a base de farinha de trigo esteve em 2,3 kg/ano e 29,7 kg/ano, respectivamente (Tabela 01 do Anexo II). Destaca-se que a população da região Sul apresenta aquisição per capita de farinhas de trigo e de rosca quase quatro vezes maior do que a média nacional (11,91kg/ano contra 3,46 kg/ano); por outro lado, aquisição do fubá de milho na região Nordeste é praticamente duas vezes maior do que a média nacional (4,56 kg/ano contra 2,30 kg/ano). Em relação à aquisição de farinhas, massas e panificados por estratos de renda, verifica-se que o fubá de milho é mais consumido pelas famílias do estrato de menor renda (até R\$830/mês) (Tabela 02 do Anexo II). Já o consumo de farinhas de trigo e de rosca, de massas e de panificados aumenta com o crescimento da renda familiar. O estrato de maior renda familiar (>R\$6225/mês) consome cerca de 3,38 kg/ano de farinha de trigo e rosca, 6,13 kg/ano de massas e 30,36 kg/ano de panificados.

Destaca-se que a participação das farinhas de trigo e milho no aporte de ácido fólico e ferro dietético se reduz com o aumento da renda familiar. Ainda, em análise sobre os dados da POF (2008-2009), verifica-se que a proporção de ferro proveniente das farinhas no estrato de menor renda (10,9%) é cerca de três vezes maior em relação ao estrato de maior renda (4,0%) (Tabela 1 do Anexo III). De forma semelhante, o ácido fólico proveniente das farinhas no estrato de menor renda é de 2,5 vezes maior quando comparado ao estrato de maior renda.

Segundo a ABIMILHO, o volume anual de produção de farinha de milho (farinha industrial somada à farinha destinada ao consumidor final) é estimado em 4.600.000 toneladas. A produção anual de farinha de milho destinada ao comércio varejista, ou seja, ao consumidor final, é estimada em 582.000 toneladas. Salienta-se que esses dados consideram apenas os 167 moinhos de milho associados à ABIMILHO.

A estimativa aparente de participação da farinha no mercado de derivados no período de 2005 a 2012 foi encaminhada pela ABITRIGO e é apresentada na Tabela 1.

No ano de 2015, a Universidade Federal de Minas Gerais levou ao conhecimento da Anvisa o fato dos pequenos produtores rurais de farinha de milho não estarem fortificando seus produtos. Diante disso, a Anvisa em colaboração com a Embrapa e com os órgãos de vigilância sanitária estaduais realizou visitas técnicas em moinhos de milho e de trigo, conforme Quadro 2, com o objetivo de conhecer a estrutura e o funcionamento destes tipos de estabelecimentos.

De forma geral, observou-se que a grande maioria dos moinhos de milho apresentava estrutura física e operacional precária, sendo a maioria formada por pequenos agricultores artesanais que referiam o desconhecimento da necessidade de enriquecimento de seus produtos. Os principais problemas relatados pelos pequenos produtores para implementar o enriquecimento foram: dificuldade para encontrar o mix de ferro e ácido fólico e para adquirir os equipamentos em quantidades compatíveis com sua produção; desconhecimento técnico sobre o processo de enriquecimento; e custo do enriquecimento.

Além disso, foi relatado que grande parte da farinha de milho produzida era destinada ao programa de alimentação escolar e ao comércio varejista local.

Tabela 1. Estimativa aparente de participação da farinha de trigo no mercado de derivados 2005 a 2012.

Produtos	2005 mil (t)	2006 mil (t)	2007 mil (t)	2008 mil (t)	2009 mil (t)	2010 mil (t)	2011 mil (t)	2012 mil (t)	Participação %
Trigo em grão	9.500	9.542	9.449	9.036	9.351	10.140	10.610	10.887	X
Farelo de trigo	2.375	2.451	2.362	2.259	2.335	2.536	2.652	2.722	X
Farinha total (75%)	7.125	7.382	7.087	6.777	7.013	7.607	7.957	8.165	X
Farinha/Mistura – Importação	367	453	630	632	544	680	721	656	X
Total Farinhas para o Mercado	7.492	7.835	7.717	7.489	7.457	8.287	8.678	8.521	X
Uso Doméstico 1 kg	1.349	1.230	1.050	1.002	900	1.050	1.200	680	7,7%
Uso Auto Serviço 5 kg	X	X	X	X	X	X	X	490	6,5%
Massas	1.064	1.301	1.270	1.274	1.293	1.300	1.253	1.244	14,1%
Biscoitos	832	850	790	831	854	812	856	887	10,1%
Panificação	4.097	4.300	4.195	4.102	4.211	4.358	4.707	4.471	53,5%
Outros Segmentos	150	157	613	550	357	560	842	641	72%

Fonte: ABITRIGO

Diante desse cenário, entende-se que para que esse segmento do setor produtivo (agricultor familiar e empreendedor familiar rural, empreendimento econômico solidário, microempreendedor individual, microempresas ou empresas de pequeno porte), é necessário um prazo diferenciado para início do processo de enriquecimento das farinhas para aqueles moinhos que ainda não enriquecem suas farinhas. Além de maior prazo para adequação, serão necessárias medidas suplementares que ajudem a reverter o quadro diagnosticado, incluindo ações de apoio técnico aos produtores.

Quadro 2: Quantitativo de visitas técnicas em moinhos de milho e de trigo por local e empresa, realizadas no ano de 2015.

ESTADO/MUNICÍPIO	MOINHOS
Minas Gerais	Produtores artesanais de Andradas (01), Lagoa Santa (02), Fama (01), Funilândia (01), Florestal (01), Caldas (01), Crucilândia (03), Bonfim (01), Guapé (01), Itatiaiuçu (01), Piracema (01), Santo Antônio do Amparo (01), São Gonçalo do Sapucaí (01), Serrania (02), Itumirim (01), Carrancas (01), Pouso Alto (01), Capitólio (01), Associação dos Agricultores Familiares de Boa Vista, Doce Antunes, Domingos Costa Indústria Alimentícia Ltda., Indústria Ki-Flor Ltda., Indústria Arara, Moinho Sul Mineiro S/A, J. Macedo S/A, Vilma.
Santa Catarina	Moinhos localizados em Arabutã (02), Arvoredo (01), Coronel Freitas (02), Chapecó (01), Lajeado Grande (01), Xanxere (01), Seara (01), Ipumirim (01), Lindóia do Sul (01), Lajeado dos Pinheiros (01), Ponte Serrada (01), Vargem Bonita (01), Luzerna (01), Joaçaba (01), São Carlos (01), Pinhalzinho e Cooperativa dos Produtores Agroindustriais do Município de Ipíra.
Rio Grande do Sul	Moinhos localizados em Ipê (01), São Domingos do Sul (02), Lagoa Vermelha (01), Ibirubá (02), Estação (01), Erechim (02).

6. DETERMINAÇÃO DAS FAIXAS DE ENRIQUECIMENTO DE FARINHAS COM ÁCIDO FÓLICO E FERRO

O documento “*Guidelines on Food Fortification with micronutrientes*” (WHO, 2006) ressalta que para o delineamento adequado de um programa de fortificação, a autoridade nacional deve primeiramente conhecer a prevalência de inadequação do consumo dos micronutrientes pelos grupos populacionais. Posteriormente, é necessário definir qual a meta nutricional do programa, ou seja, que proporção de redução na prevalência de inadequação se deseja alcançar.

Segundo as diretrizes da OMS, a meta da fortificação deve ser a de promover um consumo adequado de micronutrientes para a maior parte dos indivíduos do grupo populacional de maior risco de deficiência, sem causar risco de consumo excessivo para este ou para outros grupos populacionais (WHO, 2006).

De forma a conhecer o cenário em que se pretende intervir e justificar tecnicamente a necessidade do programa, as seguintes informações são necessárias:

- dados bioquímicos sobre o estado nutricional de diferentes grupos populacionais relativos ao grau e à severidade de deficiências nutricionais específicas;
- dados sobre a prevalência de inadequação de consumo dos nutrientes de interesse;

- dados sobre o padrão alimentar da população;
- informação detalhada sobre o consumo dos micronutrientes de interesse, ou seja, a distribuição usual do consumo desses micronutrientes na população;
- dados de consumo dos alimentos fortificados.

Dados bioquímicos sobre o estado nutricional da população são escassos em muitos países. No Brasil, dados de folemia, indicador do estado nutricional de ácido fólico na população não estão disponíveis. Dados sobre hemoglobina, indicador de anemia, estão disponíveis.

No que se refere ao consumo alimentar, existem os dados nacionais da POF 2008-2009 (IBGE, 2011), de onde foram obtidas informações sobre o consumo de ferro, ácido fólico e de farinhas de trigo e de milho. É necessário levar em conta, porém, que a POF 2008 – 2009 abrange apenas os indivíduos a partir de 10 anos de idade e que não inclui dados de consumo de suplementos alimentares (IBGE, 2011).

6.1 Consumo de ácido fólico e ferro pela população brasileira

Segundo dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 (IBGE, 2011), a população brasileira, em todos os estratos etários e de renda, tem passado por um processo de transição alimentar, caracterizado pela redução do consumo de alimentos básicos e tradicionais, ricos em fibras, vitaminas e minerais, e aumento na ingestão de alimentos ultra processados (BRASIL, 2011). Trabalhos têm mostrado que as crianças brasileiras, especialmente as menores de cinco anos de idade, apresentam padrão alimentar não saudável para a sua faixa etária. Observa-se baixa predominância do aleitamento materno entre as crianças de 6 a 24 meses e inadequada introdução da alimentação complementar e padrão alimentar entre as crianças de 6 a 59 meses: baixo consumo diário de alimentos ricos em fibras, vitaminas e minerais, como verduras (12,7%), legumes (21,8%) e carnes (24,6%) (BORTOLINI et al., 2012; BORTOLINI et al., 2013).

Esse padrão alimentar interfere no aporte de micronutrientes para a dieta e contribui para a inadequação em seu consumo. Na análise da distribuição do consumo de ferro pela população brasileira (Tabela 01 do Anexo I), há variação no consumo nacional de 5,9 mg (P10) entre as mulheres de 19 a 59 anos a 19,7 mg (P90) entre os homens da mesma faixa de

idade, considerando as recomendações de 8,1 mg e 6 mg, respectivamente. No que tange aos dados regionais, a ingestão de ferro varia de 4,4 mg (P10) nas mulheres com mais de 50 anos do Nordeste a 21,4 mg (P 90) nos homens de 14 a 18 anos do Centro Oeste.

Para o folato, o consumo nacional varia de 189,9 µg (P10) nas mulheres de 60 anos ou mais a 737,1 µg (P90) nos meninos de 14 a 18 anos, enquanto a recomendação é de 320 µg e 330 µg, respectivamente. Na análise dos dados regionais, há variação na ingestão de folato de 148,3 µg (P10) entre meninos de 10 a 13 anos do Norte a 787,2 µg (P90) entre homens de 19 a 59 anos do Nordeste.

Os percentis da distribuição populacional de consumo de ácido fólico e ferro foram estimados conforme a metodologia aplicada para todos os micronutrientes na Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil (IBGE, 2011) e encontram-se nos Apêndices II e III, respectivamente. Foram utilizados os dados dos dois dias de registro alimentar e as distribuições foram corrigidas pela variabilidade intraindividual para a estimativa do consumo individual, conforme a metodologia do *National Cancer Institute* – NCI dos Estados Unidos, que faz a modelagem de efeitos mistos considerando a probabilidade de consumo e a quantidade efetivamente consumida dos alimentos. A quantidade de ferro e folato naturalmente presentes nos alimentos foi baseada nos dados da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (Taco) e do *Nutrition Data System for Research* – NDSR da Universidade de Minnesota e as quantidades de ferro e ácido fólico provenientes do enriquecimento foram calculadas a partir da quantidade de farinha em cada alimento ou preparação, considerando-se os níveis de enriquecimento aplicados no Brasil e convertendo-se o ácido fólico sintético para equivalentes dietéticos de folato (DFE).

6.2 Avaliação da adequação de consumo da população brasileira aos nutrientes

Para avaliar a adequação de consumo de ácido fólico e ferro da população brasileira, foi usado o EAR, definido como a necessidade média estimada para atender às necessidades de 50% dos indivíduos saudáveis de um subgrupo populacional específico. O método do ponto de corte do EAR considera que o percentual da população consumindo um nutriente

abaixo da EAR corresponde àqueles indivíduos com inadequação de consumo (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2005).

Ao avaliar a proporção de indivíduos adultos com ingestão abaixo da recomendação diária para ácido fólico e ferro, observam-se diferenças regionais e conforme a faixa etária. Em relação ao ferro, a inadequação no consumo varia de 4,3% nas meninas de 10 a 13 anos do Centro Oeste a 38,1% nas mulheres de 19 a 50 anos de idade do Nordeste (Tabela 01 do Anexo I). A inadequação no consumo de folato é ainda maior, variando de 8,1% entre os meninos de 10 a 13 anos do Sudeste a 67,7% nas mulheres de 60 anos ou mais do Norte.

A abordagem usualmente usada para avaliar a segurança é comparar o consumo estimado do micronutriente com a UL (*Tolerable Upper Level*). A UL é definida como o maior nível de ingestão diária de um nutriente que não causará efeitos adversos à saúde de indivíduos de qualquer grupo populacional (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2005).

Os valores de EAR e de UL para ácido fólico e ferro foram estabelecidos pelo IOM (*Institute of Medicine*) e estão descritos na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2. Valores de EAR e UL para ácido fólico e ferro.

Grupo populacional	EAR ^a		UL ^{b,c}	
	Ferro (mg/dia)	Folato ¹ (µg/dia)	Ferro (mg/dia)	Folato ¹ (µg/dia)
Meninos 9 – 13 anos	5,9	250	40	600
Meninos 14 – 18 anos	7,7	330	45	800
Homens > 19 anos	6	320	45	1000
Meninas 9 – 13 anos	5,7	250	40	600
Meninas 14 – 18 anos	7,9	330	45	800
Mulheres >19 anos	8,1	320	45	1000
Gestantes 14 – 18 anos	23	520	45	800
Gestantes 19 – 50 anos	22	520	45	1000
Lactantes 14 –18 anos	7	450	45	800
Lactantes 19 – 50 anos	6,5	450	45	1000

^a Valor de EAR para ácido fólico e ferro considera todas as fontes alimentares (naturais e sintéticos).

^b Valor de UL aplica-se às formas sintéticas do ácido fólico obtidas de alimentos fortificados ou de suplementação. Efeitos adversos: mascarar complicações neurológicas em pessoas com deficiência de vitamina B₁₂.

^c Efeitos adversos do consumo excessivo de ferro: desconforto gastrointestinal.

¹ 1 DFE = 1 µg *food folate* = 0,6µg *of folate from fortified food*.

Em relação ao ácido fólico, é importante destacar que os valores de UL estabelecidos pelo IOM são baseados no consumo advindo da suplementação e da fortificação de alimentos e não considera o folato natural, visto que não há relatos de efeitos adversos a partir do consumo em excesso do folato de fontes naturais (WHO, 2006).

De acordo com o documento da OMS (WHO, 2006), lactentes, crianças de primeira infância (1 a 3 anos de idade), mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes são os grupos populacionais com maior probabilidade de não terem as necessidades de micronutrientes atendidas. O público-alvo do enriquecimento das farinhas abrange crianças menores de cinco anos de idade, mulheres em idade fértil e gestantes.

6.2.1 Avaliação da adequação da população brasileira ao ácido fólico

Para o cálculo do consumo de folato total (DFE) e de ácido fólico proveniente do enriquecimento (convertido em DFE) foram considerados os seguintes dados: a) consumo de ácido fólico sintético, distribuídos em cada percentil de consumo de ácido fólico sintético, ou seja, proveniente do enriquecimento (Apêndice II); e b) consumo médio de folato natural em cada percentil de consumo de ácido fólico sintético (Apêndice II). O cálculo foi realizado para os grupos populacionais de homens e mulheres (10 a 13 anos; 14 a 18 anos; 19 a 59 anos; maiores de 60 anos) e gestantes e lactantes de 19 a 47 anos, considerando os seguintes cenários da fortificação de ácido fólico: 100 µg/100 g; 110 µg/100 g; 120 µg/100 g; 130 µg/100 g; 140 µg/100 g; 150 µg/100 g; 160 µg/100 g; 170 µg/100 g; 180 µg/100 g; 190 µg/100 g; 200 µg/100 g; 210 µg/100 g; 220 µg/100 g e 230 µg/100 g. Foram considerados também os seguintes percentis de consumo de folato proveniente da fortificação: P5, P10, P25, P50, P75, P90 e P95. Estas simulações de cenários da fortificação encontram-se no Apêndice IV.

Foi necessário avaliar separadamente o consumo de folato (em DFE) proveniente da fortificação do folato total, uma vez que a EAR de ácido fólico considera todas as fontes (naturais e sintéticas), enquanto que a UL considera apenas as fontes sintéticas, provenientes da fortificação e da suplementação. Ressalta-se que, conforme mencionado anteriormente, a POF não contém dados de suplementação.

Exemplo de cálculo:

- primeiramente, todos os valores de ácido fólico da fortificação (sintéticos) foram convertidos para DFE, considerando-se que 1 µg de ácido fólico corresponde a aproximadamente 1,7 µg de DFE. Esta conversão foi realizada, uma vez que as DRIs são estabelecidas em µg/dia de DFE;
- considerando-se que meninos de 10 a 13 anos de idade, no P5 de consumo de folato proveniente da fortificação, consomem 81,77 µg de DFE proveniente da fortificação, então:
- se, no cenário atual, há 255 µg de DFE em 100 g de farinha (equivalente a 150 µg de ácido fólico/100 g), 81,77µg de DFE correspondem a 32,07 g de farinha;
- se, no cenário B, houvesse 272 µg de DFE em 100 g de farinha (equivalente a 160 µg de ácido fólico/100 g), em 32,07 g de farinha haveria 87,22 µg de DFE (lembrando que esta quantidade de DFE se refere ao conteúdo na farinha, ou seja, proveniente da fortificação). Este valor foi comparado com a UL para o grupo etário, uma vez que a UL de ácido fólico considera apenas as fontes sintéticas, ou seja, provenientes da fortificação e suplementação;
- para saber a quantidade de DFE total, somou-se 87,22 µg de DFE (proveniente da fortificação) com 207,4 µg DFE (consumo médio de folato natural), resultando em 294,62 µg de DFE total. Este valor foi comparado com a EAR para avaliar a adequação para o grupo etário, uma vez que a EAR de ácido fólico considera todas as fontes (naturais e sintéticas);
- portanto, meninos de 10 a 13 ano de idade que estão no P5 de consumo de folato proveniente da fortificação consumiriam 87,22 µg de DFE proveniente da fortificação e 294,62 µg de DFE total, caso a fortificação fosse de 272 µg de DFE/100 g de farinha (equivalente a 160 µg de ácido fólico/100 g).

Comparando, para cada grupo etário de homens e mulheres, os dados de consumo de folato total com a EAR, e os dados de folato proveniente da fortificação com UL, em cada cenário da fortificação, foi verificada a proporção da população com:

- a) risco de baixo consumo (inferior ao EAR);

- b) consumo adequado (entre a EAR e a UL);
- c) risco de consumo excessivo (acima da UL).

Verificou-se que, com exceção do cenário de 230 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ (2,3 mg/kg) para meninos e meninas de 10 a 13 anos de idade, para nenhum dos demais cenários a ingestão de ácido fólico superou a UL, o que sugere que o valor de 230 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ (2,3 mg/kg) seja o valor limite, o qual não deve ser alcançado. O grupo das gestantes e das lactantes foram os que apresentaram maiores proporções de inadequação (Apêndice IV). No entanto, é importante lembrar que, para gestantes há a suplementação medicamentosa de ácido fólico, que pode ser usada para a prevenção de DTN desde que iniciada pelo menos três meses antes da gravidez.

A partir das planilhas contendo a simulação dos diversos cenários da fortificação (Apêndice IV), foi realizada análise da faixa de adequação para o ácido fólico (Apêndice V). No entanto, o primeiro passo para se realizar a análise da adequação é definir a meta da fortificação, ou seja, o cenário que se pretende alcançar com o enriquecimento.

No cenário atual de fortificação, ou seja, de 150 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ (1,5 mg/kg), 100% da EAR é alcançada para, no mínimo, 50% de todas as faixas etárias de homens e mulheres, exceto gestantes e lactantes, sem apresentar risco de consumo excessivo (Apêndice V).

De acordo com a OMS, um país pode propor a meta, por exemplo, de atingir 70% da EAR para 50% da população, o que é considerada uma meta razoável (WHO, 2006). Neste caso, o Brasil, com o cenário de fortificação atual (150 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ou 1,5 mg/kg), já atingiria a meta exemplificada pela OMS. Sendo assim, o GT propôs manter a meta atualmente alcançada, ou seja, atingir 100% da EAR para, no mínimo, 50% da população brasileira, sem exceder UL para nenhum grupo etário.

Por meio destas análises, chegou-se à conclusão de que a faixa de fortificação de ácido fólico de 140 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ a 220 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ (1,4 mg/kg a 2,2 mg/kg) atinge a 100% da EAR para, no mínimo, 50% das pessoas de todas as faixas etárias de homens e mulheres, exceto gestantes, sem apresentar risco de consumo excessivo para nenhum dos grupos avaliados (Apêndice V).

Apesar das limitações apontadas para uso da UL de ácido fólico, deve-se ter em conta que as estimativas não consideraram a quantidade de ácido fólico fornecida por

suplementos alimentares, o que pode potencializar o risco do consumo excessivo por grupos que fazem uso da suplementação.

6.2.2 Avaliação da adequação da população brasileira ao ferro

A partir dos dados de: a) consumo de ferro proveniente da fortificação, distribuídos em cada percentil de consumo de ferro natural (Apêndice III); e b) consumo médio de ferro em cada percentil de consumo de ferro natural (Apêndice III), foi calculado o consumo de ferro total em cada percentil de ferro natural. O cálculo foi realizado para os grupos populacionais de homens e mulheres (10 a 13 anos; 14 a 18 anos; 19 a 59 anos; maiores de 60 anos) e gestantes e lactantes de 19 a 47 anos, considerando os seguintes cenários de fortificação de ferro: 3,2 mg/100 g; 4,2 mg/100 g; 5,2 mg/100g; 6,2 mg/100 g; 7,2 mg/100g; 8,2 mg/100 g; 9,2 mg/100g; 10,2 mg/100 g; 17,2 mg/100 g; 26,2 mg/100 g e 27,2 mg/100 g. Foram considerados também os seguintes percentis de consumo de ferro natural: P5, P10, P25, P50, P75, P90 e P95. Estas simulações de cenários de fortificação encontram-se no Apêndice VI. Foi necessário estimar o consumo de ferro total, uma vez que a EAR e a UL do ferro englobam todas as fontes (ferro dietético e ferro proveniente da fortificação).

Exemplo de cálculo:

- considerando-se que meninos de 10 a 13 anos de idade, no P5 de consumo de ferro natural, consomem 2,03 mg de ferro proveniente das farinhas (enriquecidas), então:
- se, no cenário atual, há 4,2 mg de ferro em 100 g de farinha, 2,03 mg de ferro corresponde a 48,33 g de farinha;
- se, no cenário B, houvesse 5,2 mg de ferro em 100 g de farinha, em 48,33 g de farinha haveria 2,51 mg de ferro (lembrando que esta quantidade de ferro se refere ao ferro da farinha, ou seja, do enriquecimento);
- para saber a quantidade de ferro total, somou-se 2,51 mg (ferro do enriquecimento) com 4,1 mg (ferro natural), resultando em 6,61 mg de ferro total;

- portanto, meninos de 10 a 13 ano de idade que estão no P5 de consumo de ferro natural consumiriam 6,61 mg de ferro total, caso o enriquecimento fosse de 5,2 mg de ferro/100 g farinha.

Comparando, para cada grupo etário de homens e mulheres, os dados de consumo de ferro total em cada cenário de enriquecimento, com a EAR e a UL do ferro, foi verificada a proporção da população com:

- a) risco de baixo consumo (inferior ao EAR);
- b) consumo adequado (entre a EAR e a UL);
- c) risco de consumo excessivo (acima da UL).

Verificou-se que, com exceção do cenário de 27,2 mg/100 g (272 mg/kg), para nenhum dos demais cenários a ingestão de ferro superou a UL, o que sugere que o valor de 27,2 mg/100 g (272 mg/kg) seja o valor limite, que não deve ser alcançado. O grupo das gestantes foi o que apresentou inadequação para praticamente todas as faixas propostas de fortificação (Apêndice VI). No entanto, é importante lembrar que, para gestantes, a suplementação medicamentosa é recomendada para atendimento das necessidades de ferro.

A partir das planilhas contendo a simulação dos diversos cenários de fortificação (Apêndice VI), foi realizada análise da faixa de adequação para o ferro (Apêndice VII). No entanto, o primeiro passo para se realizar a análise da adequação é definir a meta do enriquecimento, ou seja, o cenário que se pretende alcançar com o enriquecimento.

Observou-se que, atualmente, o teor de 4,2 mg/100 g (42 mg/kg) atende a 100% da EAR para, no mínimo, 50% de todas as faixas etárias de homens e mulheres, com exceção de gestantes, sem apresentar risco de consumo excessivo (Apêndice VII). De acordo com a OMS, um país pode propor a meta, por exemplo, de atingir 70% da EAR para 50% da população, o que é considerada uma meta razoável (WHO, 2006). Neste caso, o Brasil, com o cenário de fortificação atual (4,2 mg/100 g ou 42 mg/kg), já atingiria a meta exemplificada pela OMS. Sendo assim, o GT propôs manter a meta atualmente alcançada, ou seja, atingir 100% da EAR para, no mínimo, 50% da população brasileira, sem exceder UL para nenhum grupo etário.

Por meio destas análises, chegou-se à conclusão de que a faixa de enriquecimento de ferro de 3,2 mg/100 g a 26,2 mg/100 g (32 mg/kg a 262 mg/kg) atinge a 100% da EAR para, no mínimo, 50% das pessoas de todas as faixas etárias de homens e mulheres, exceto gestantes, sem apresentar risco de consumo excessivo. O enriquecimento a partir do cenário de 5,2 mg/100g (52 mg/kg) melhora a cobertura para o público de risco (mulheres de 19 a 59 anos). De acordo com a OMS, recomenda-se o enriquecimento de 6 mg/100 g (60 mg/kg), para a faixa de consumo de farinhas entre 75 g/dia a 149 g/dia (WHO, 2009). O consumo médio de farinhas por mulheres de 19 a 59 anos, no Brasil, é de 75,9 g/dia (IBGE, 2011).

6.3 Definição da faixa de enriquecimento dos nutrientes

Uma variação no teor de micronutrientes adicionado às farinhas é esperada devido a fatores inerentes ao processo produtivo, que vão desde a especificação do mix de micronutrientes, passando pela diferença de homogeneidade do produto, até as flutuações associadas à forma de armazenamento do produto. Além disso, é preciso considerar variações relativas às análises laboratoriais (WHO, 2006). Portanto, é necessário estabelecer uma faixa para adição dos nutrientes, ao invés de um valor específico, como constava na RDC n. 344/2002.

A variação admitida pela Resolução RDC n. 360/2003 para a rotulagem nutricional é de mais ou menos 20% e tem como referência as Diretrizes do Codex sobre Rotulagem Nutricional (FAO; WHO, 1985). O item 3.5 dessas diretrizes estabelece que os limites de tolerância devem ser estabelecidos considerando: (a) as preocupações de saúde pública, ou seja, a faixa para garantir a efetividade e a segurança da adição do nutriente; (b) a vida de prateleira do produto; (c) precisão das análises laboratoriais; (d) instabilidade e variação do nutriente; e (e) presença natural nos alimentos ou adicionada. Entretanto, não existe um valor harmonizado.

Segundo os representantes do setor produtivo (ABIA, ABIMILHO e ABITRIGO), a variação de mais ou menos 20% é insuficiente quando se trata da adição de ácido fólico e ferro nas farinhas devido às variações naturais na matéria-prima, no mix de micronutrientes, no processo produtivo e nas análises laboratoriais (Figura 1).

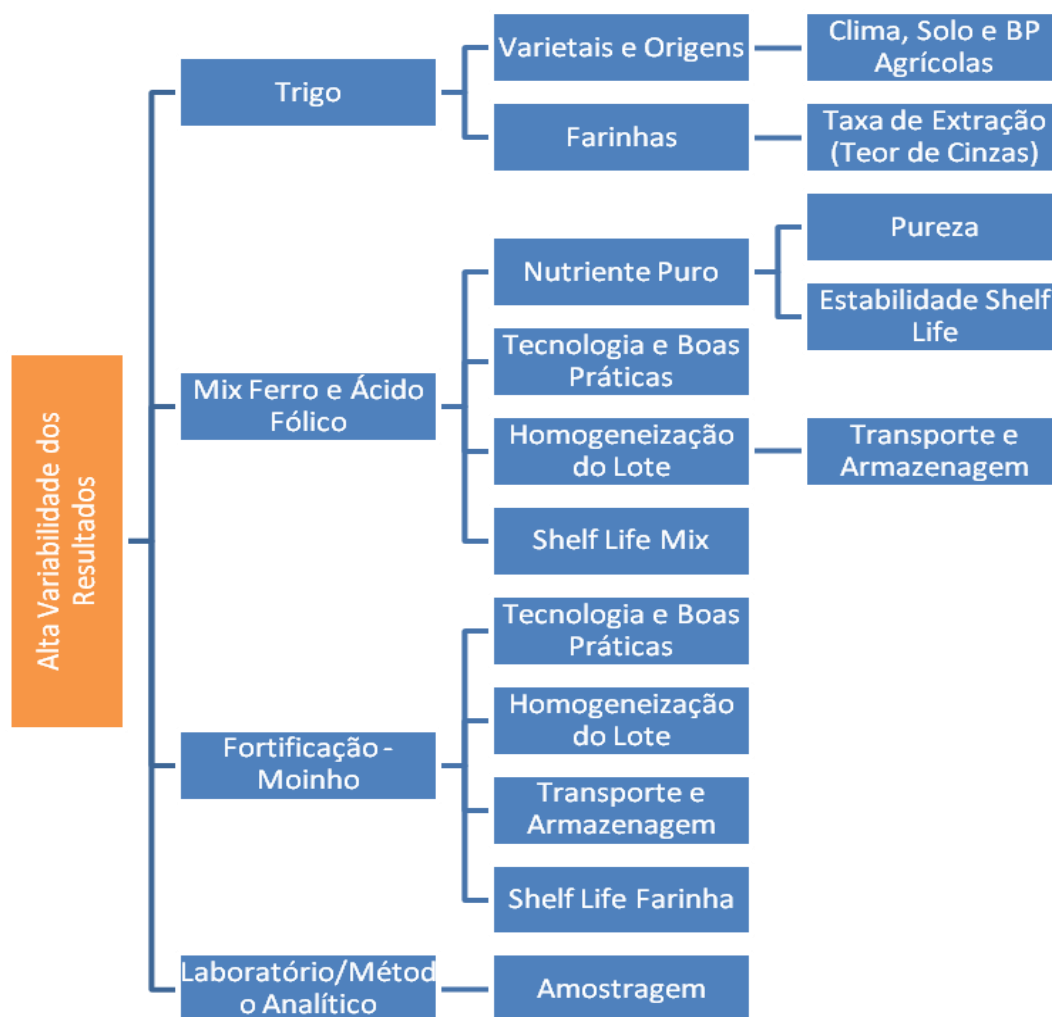


Figura 1. Fatores que influenciam na variabilidade nos níveis de adição de ácido fólico e ferro nas farinhas.

Fonte: ABIA

Segundo a ABIA, considerando a variação de mais ou menos 20% prevista pela RDC n. 360/2003 e os valores atualmente estabelecidos na RDC n. 344/2002, 68% das amostras de farinhas de trigo estariam inadequadas em relação ao ferro e 56%, em relação ao ácido fólico. Admitindo-se uma faixa de variação de 50%, a inadequação seria reduzida para 16% e 27%, em relação ao ácido fólico e ferro, respectivamente. Ressalta-se que a ABIA não apresentou justificativas técnicas para embasar uma faixa de variação considerando os fatores apresentados na Figura 1.

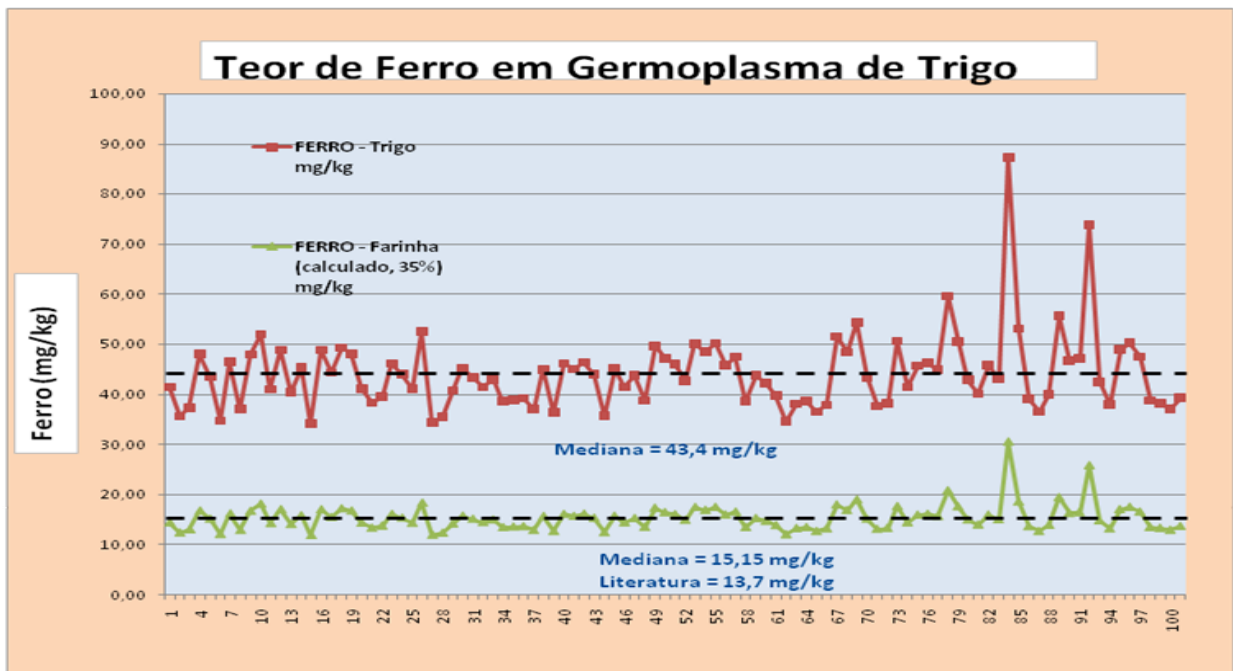


Figura 2. Teor de ferro em germoplasma de trigo.

Mineralização por micro-ondas de cavidade - AOAC 2005, rev.2010 - Método 999.10, item 9.1.08

Quantificação: ICP-OES - AOAC 2005, rev.2010 - Método 990.08, item 9.2.39

Fonte: Embrapa.

De acordo com dados da Embrapa, o teor de ferro no trigo e nas farinhas apresenta uma pequena faixa da variação (Figura 2). Esses dados foram obtidos a partir do banco de 101 germoplasmas da coleção da Embrapa, considerando a moagem em moinho isento de ferro.

O documento “*Guidelines on Food Fortification with micronutrients*” (WHO, 2006) apresenta um modelo para estimar a faixa de fortificação de nutrientes. Esse modelo considera o nível seguro de adição do micronutriente ao alimento, o qual é limitado pelo consumo desse alimento pelos altos consumidores (P95). Para estimar o limite seguro de ácido fólico e ferro, utilizou-se como referência o grupo populacional dos homens de 10 a 13 anos, visto que os resultados da avaliação de adequação da população brasileira ao consumo de ácido fólico revelaram que este era o grupo populacional com risco de consumo excessivo para esses nutrientes.

Além disso, questões tecnológicas e de custo também devem ser levadas em conta para determinar o nível de fortificação factível (*Feasible Fortification Level – FFL*). O FFL é

definido como aquele que, sujeito a restrições tecnológicas e de custo, irá fornecer um nível adequado do micronutriente para o maior número de indivíduos em risco de inadequação, sem causar risco de excesso inaceitável para a maior parte da população (WHO, 2006). O FFL é o menor valor estimado, considerando o limite de segurança, custos e restrições tecnológicas.

O limite tecnológico é definido como aquele que não prejudica as características sensoriais e propriedades físicas do alimento e é medido após a fortificação e ao longo da vida de prateleira do alimento.

Parâmetros de produção devem ser aplicados ao FFL para estabelecer a faixa de enriquecimento que será incorporada pela legislação nacional. Esses parâmetros incluem o nível de fortificação alvo (*Target Fortification Level – TFL*), o nível máximo de fortificação (*Maximum Fortification Level – MFL*) e o nível mínimo de fortificação (*Minimum Fortification Level – mFL*). O mFL e o MFL são derivados do TFL, aplicando-se um valor equivalente a duas vezes o coeficiente de variação.

O TFL é a concentração média do micronutriente do alimento fortificado medida na indústria. A indústria deve ter como meta produzir produtos que contenham essa concentração média. O TFL é calculado pela soma do conteúdo intrínseco do micronutriente no alimento e do FFL.

O mFL é utilizado para estabelecer o nível mínimo legal (*Legal Minimum Level – LmL*) e considera a perda média do micronutriente durante a distribuição e armazenamento no tempo de vida de prateleira do produto. Outro importante parâmetro regulatório é o nível máximo tolerável (*Maximum Tolerable Level – MTL*) que deve coincidir com o MFL.

Os dados disponíveis sobre consumo de ferro, ácido fólico e farinhas de trigo e de milho da POF 2008-2009 e dados da literatura sobre as limitações tecnológicas e perdas dos nutrientes foram, então, aplicados a esse modelo para estimar a faixa de enriquecimento, conforme apresentado abaixo.

6.3.1 Definição da faixa de enriquecimento do ácido fólico

a) Limite seguro (mg/kg): $[UL(mg) - \text{quantidade do micronutriente a partir da dieta (mg)} + \text{da suplementação (mg)}] / [\text{P95 de consumo do alimento (kg)}]$

- UL = 0,6 mg DFE (homens de 10 a 13 anos)
- Quantidade do micronutriente a partir da dieta (P95) = 0,246 mg DFE
- Quantidade da suplementação = não disponível
- P95 de consumo de farinhas = 0,16 kg/dia

$$\text{Limite seguro} = [0,6 - 0,246] / 0,16 = \mathbf{2,21 \text{ mg/kg (221 } \mu\text{g/100 g)}}$$

Como não foram apresentados dados de custo pelo setor produtivo e considerando que não há relatos de interferência do ácido fólico nas características sensoriais das farinhas, o limite seguro foi assumido como FFL.

$$\mathbf{FFL = 2,21 \text{ mg/kg (221 } \mu\text{g/100 g)}}$$

b) Cálculo dos parâmetros de produção e regulatórios

O TFL é dado pela soma do FFL com o conteúdo intrínseco do micronutriente no alimento não fortificado. De acordo com o documento da OMS (WHO, 2006), o conteúdo intrínseco de ácido fólico na farinha de trigo é em média 0,2 mg/kg. Dessa forma, o TFL resultou em **2,4 mg/kg (240 μ g/100 g)**. A partir desse valor, foram calculados os parâmetros de produção (MFL e mFL) e os parâmetros regulatórios (LmL e MTL).

$$\text{mFL (mg/kg)} = \text{TFL} \times [1 - (2 \times \text{CV no conteúdo do nutriente no processo de fortificação (\%/100))]$$

$$\text{MFL (mg/kg)} = \text{TFL} \times [1 + (2 \times \text{CV no conteúdo do nutriente no processo de fortificação (\%/100))]$$

De acordo com o “*Guidelines on Food Fortification with micronutrientes*” (WHO, 2006), a variabilidade inerente ao processo de produção da fortificação da farinha de trigo com ferro, niacina, zinco e cálcio é de aproximadamente 15%. Para outros micronutrientes,

essa variação pode aumentar para 25%. Considerou-se, então, o CV de 25% para ácido fólico.

$$\text{mFL} = 2,4 [1 - (2 \times 25)/100] = \mathbf{1,2 \text{ mg /kg (120 } \mu\text{g/100 g)}}$$

$$\text{MFL} = 2,4 [1 + (2 \times 25)/100] = \mathbf{3,6 \text{ mg /kg (360 } \mu\text{g/100 g)}}$$

O LmL (*Legal Minimum Level*) é calculado a partir do mFL a partir da seguinte equação: [mFL (mg/kg) (1- proporção das perdas durante o armazenamento e a distribuição)].

De acordo com dados da literatura, as perdas de ácido fólico nas farinhas durante a vida de prateleira são cerca de 15% a 20%, segundo informações obtidas do Dr. Omar Dary, consultor sênior da USAID. Assumiu-se, então, uma perda de 15%, visto que o setor produtivo não enviou dados sobre o percentual de perdas do nutriente durante o armazenamento e vida de prateleira das farinhas.

$$\text{Logo, LmL} = 1,2 (1 - 0,15) = \mathbf{1,0 \text{ mg/kg (100 } \mu\text{g/100 g)}}$$

Conclui-se, portanto, que, para o ácido fólico, a faixa de enriquecimento previsto pelo método da OMS seria de **1,0 mg/kg a 3,6 mg /kg (100 μg /100 g a 360 μg /100 g)**, considerando os dados atualmente disponíveis.

Considerando que: a) por meio da análise da adequação descrita no item 6.2.1, a faixa de enriquecimento de ácido fólico adequada que atenderia à meta pré-estabelecida seria de 140 μg/100 g a 220 μg/100 g (1,4 mg/kg a 2,2 mg/kg); b) e que, por meio do método de cálculo da OMS a faixa de enriquecimento de ácido fólico para fins regulatórios seria de 100μg/100g a 360μg/100g (1,0 mg/kg a 3,6 mg/kg), **o GT propôs a faixa de enriquecimento de ácido fólico de 140 μg/100g a 220 μg/100g (1,4 mg/kg a 2,2 mg/kg)**. A opção pelo valor mínimo de 140μg/100g (1,4 mg/kg) justifica-se pelo fato de que este valor atinge à meta pré-definida proposta, o que não acontece com valores inferiores. A opção pelo valor máximo de 220 μg/100 g (2,2 mg/kg) justifica-se pelo fato de que, além de atingir à meta pré-definida proposta, coincide com o limite de segurança calculado pelo método da OMS (221 μg/100 g ou 2,21 mg/kg). Além disso, a faixa proposta encontra-se dentro da faixa estipulada pelo método da OMS.

6.3.2 Definição da faixa de enriquecimento do ferro

a) Limite seguro: $[UL(\text{mg}) - \text{quantidade do micronutriente a partir da dieta (mg)}] / [\text{P95 de consumo do alimento (kg)}]$

- UL = 40 mg DFE (homens de 10 a 13 anos)
- Quantidade do micronutriente a partir da dieta (P95) = 12,4 mg
- Quantidade da suplementação = não disponível
- P95 de consumo de farinhas (meninos 10 a 13 anos) = 0,16 kg/dia

$$\text{Limite seguro} = [40 - 12,4] / 0,16 = \mathbf{172 \text{ mg/kg (17,2 mg/100 g)}}$$

b) Interferências tecnológicas:

O INCAP avaliou a compatibilidade tecnológica de diferentes compostos de ferro (sulfato ferroso, fumarato ferroso, ferro bisglicina e NaFeEDTA) com o objetivo de determinar o teor máximo de ferro que as farinhas de trigo e de milho nixtamalizada poderiam tolerar sem produzir alterações sensoriais indesejáveis (DARY, 2002). Ressalta-se que a farinha de milho nixtamalizada é um tipo de farinha tipicamente utilizado para confecção de tortilhas em países da América Central, sem histórico de uso no Brasil. Assim, foram considerados apenas os dados das farinhas de trigo.

Observou-se que na farinha de trigo, o fumarato ferroso não produziria efeitos indesejáveis em concentrações de até 60 mg/kg (6 mg/100 g). Para o ferro bisglicina, o valor tolerado seria de até 22,5 mg/kg (2,25 mg/100 g). Na farinha de milho nixtamalizada, teores de até 30 mg/kg (3 mg/100 g) de fumarato ferroso, 15 mg/kg (1,5 mg/100 g) de ferro bisglicina e 15 mg/kg (1,5 mg/100 g) de NaFeEDTA poderiam ser usados. O sulfato ferroso e o NaFeEDTA causaram efeitos indesejáveis na viscosidade e no volume do pão (DARY, 2002).

Nas diretrizes para fortificação de alimentos da OMS (WHO, 2006), adotou-se o limite tecnológico de 30 mg/kg (3 mg/100 g) para adição de sulfato ferroso desidratado em farinhas de trigo. Devido à sua natureza reativa, o sulfato ferroso é conhecido por causar oxidação. No entanto, as recomendações da OMS para fortificação de farinhas de trigo e de

milho com ácido fólico e ferro, publicadas em 2009, admitem a adição de até 60 mg/kg (6 mg/100 g) em farinhas de trigo (WHO, 2009).

Como não foram apresentados dados de custo pelo setor produtivo, adotou-se como FFL para ferro o menor valor entre o limite seguro e o limite tecnológico para farinhas de trigo (Tabela 3). Portanto, o **FFL** considerado para o ferro foi de **60 mg/kg (6 mg/100 g)** para sulfato e fumarato ferroso e de **22,5 mg/kg (2,25 mg/100 g)** para ferro bisglicina.

Tabela 3. Segurança e limites tecnológicos para enriquecimento de farinhas de trigo com diferentes compostos de ferro.

Composto	Limite seguro (mg/kg)	Limite tecnológico (mg/kg) ¹	FFL (mg/kg)
Sulfato ferro, desidratado	172	60	60
Fumarato ferroso	172	60	60
Ferro bisglicina	172	22,5	22,5

¹ Fonte: DARY, 2002; WHO, 2009.

b) Cálculo dos parâmetros de produção e regulatórios

O TFL é dado pela soma do FFL com o conteúdo intrínseco do micronutriente no alimento não fortificado. De acordo com o documento da OMS (WHO, 2006), o conteúdo intrínseco de ferro na farinha de trigo é em média 10 mg/kg. Esse teor é coerente com os dados obtidos pela Embrapa, a partir do banco de 101 germoplasmas de sua coleção da Embrapa (Figura 2), cuja mediana foi de 15,15mg/kg. Dessa forma, os valores de **TFL** para cada composto, considerando o teor de 10mg/kg, resultaram em: **70 mg/kg (7 mg/100 g)** para sulfato e fumarato ferroso, e **32,5 mg/kg (3,25 mg/100 g)** para ferro bisglicina.

A partir desses valores, foram calculados os parâmetros de produção (MFL, TFL e mFL) e os parâmetros regulatórios (LmL e MTL) (Tabela 4).

$$\text{mFL (mg/kg)} = \text{TFL} \times [1 - (2 \times \text{CV no conteúdo do nutriente no processo de fortificação (\%/100)})]$$

$$\text{MFL (mg/kg)} = \text{TFL} \times [1 + (2 \times \text{CV no conteúdo do nutriente no processo de fortificação (\%/100)})]$$

De acordo com o “*Guidelines on Food Fortification with micronutrientes*” (WHO, 2006), a variabilidade inerente ao processo de produção da fortificação da farinha de trigo com ferro, niacina, zinco e cálcio é de aproximadamente 15%. Para outros micronutrientes, essa variação pode aumentar para 25%. Considerou-se, então, o coeficiente de variação (CV) de 15% para o ferro.

O LmL (*Legal Minimum Level*) é calculado a partir do mFL por meio da seguinte equação: [mFL (mg/kg) (1- proporção das perdas durante o armazenamento e a distribuição)].

De acordo com dados da literatura, as perdas de ferro nas farinhas durante a vida de prateleira são cerca de 15% a 20%, segundo informações obtidas do Dr. Omar Dary, consultor sênior da USAID. Assumiu-se, então, uma perda de 15%, visto que o setor produtivo não enviou dados sobre o percentual de perdas do nutriente durante o armazenamento e vida de prateleira das farinhas.

Tabela 4. Valores de LmL, mFL e MFL para diferentes compostos de ferro.

Composto		LmL (mg/kg)	mFL (mg/kg)	MFL (mg/kg)
Sulfato desidratado e fumarato ferroso	ferroso,	41,7	49	91
Ferro bisglicina		19,4	22,8	42,3

Conclui-se, portanto, que, para o ferro, a faixa de enriquecimento previsto pelo método da OMS seria de **41,7 mg/kg a 91mg/kg (4,17 mg/100 g a 9,1 mg/100 g) para sulfato e fumarato ferroso e 19,4 mg/kg a 42,3 mg/kg (1,94 mg/100g a 4,23 mg/100 g) para ferro bisglicina**, considerando os dados atualmente disponíveis.

Considerando que: a) por meio da análise da adequação descrita no item 6.2.2, a faixa de enriquecimento de ferro adequada que atenderia à meta pré-estabelecida seria de 3,2 mg/100 g a 26,2 mg/100 g (32 mg/kg a 262 mg/kg); b) por meio do método de cálculo da OMS a faixa de enriquecimento de ferro para fins regulatórios seria de 1,94 mg/100 g a 9,1 mg/100 g (19,4 mg/kg a 91 mg/kg), a depender do composto; c) o valor de 4,0 mg/100g (40 mg/kg) é o limite atual adotado no Brasil, e que não é interessante reduzir este limite, pois existe evidência limitada da efetividade do enriquecimento de farinhas na redução da prevalência de anemia; d) o limite mínimo de 4,0 mg/100g (40 mg/kg) é semelhante àquele estipulado pelo método da OMS para sulfato ferroso e fumarato ferroso, compostos estes previstos para serem adicionados nas farinhas; **o GT propôs a faixa de enriquecimento de ferro de 4,0 mg/100 g a 9,0 mg/100 g (40 mg/kg a 90 mg/kg)**. A opção pelo valor máximo de 9,0 mg/100g (90 mg/kg) justifica-se pelo fato de este valor não resultar em risco de consumo excessivo, segundo análise de adequação, além de ser tecnologicamente viável, de acordo com o método estipulado pela OMS.

7. LISTA DE COMPOSTOS DE FERRO

Em 2002, os membros da Comissão Interinstitucional para Implementação, Acompanhamento e Monitoramento das Ações de Fortificação das Farinhas de Trigo e Milho recomendaram os seguintes compostos de ferro para a fortificação das farinhas: sulfato ferroso desidratado (seco); fumarato ferroso; ferro reduzido (325 *mesh Tyler*); ferro eletrolítico (325 *mesh Tyler*); EDTA de ferro e sódio (NaFeEDTA) e ferro bisglicina baseado na publicação da PAHO/FNP/USAID (2002).

Atualmente, as associações das indústrias do país informaram que cerca de 70% das empresas usam ferro reduzido na fortificação de alimentos, devido ao baixo custo quando comparado aos demais.

Para revisão dos compostos de ferro a serem adicionados às farinhas, foram considerados os seguintes aspectos: biodisponibilidade relativa, segurança e viabilidade tecnológica (Tabela 5).

Tabela 5. Características dos compostos de ferro comumente usados para a fortificação de alimentos.

Composto	Conteúdo de ferro (%)	Biodisponibilidade relativa ^a	Custo relativo (por mg ferro) ^b
Sulfato ferroso, 7H ₂ O	20	100	1,0
Sulfato ferroso, seco	33	100	1,0
NaFeEDTA	13	>100 ^c	16,7
Bisglicinato de ferro	20	>100 ^c	17,6

Continua

Tabela 5. Características dos compostos de ferro comumente usados para a fortificação de alimentos (continuação)

Composto	Conteúdo de ferro (%)	Biodisponibilidade relativa ^a	Custo relativo (por mg ferro) ^b
Fumarato ferroso	33	100	2,2
Ferro eletrolítico	97	75	0,8
Ferro CO-reduzido	97	(12-32)	<1,0
Ferro H-reduzido	96	13-148 ^d	0,5
Sulfato ferroso encapsulado	16	100	10,8
Fumarato ferroso encapsulado	16	100	17,4

^a Relativa ao sulfato ferroso 7H₂O, em adultos. Valores em parênteses são derivados de estudos em ratos.

^b Relativa ao sulfato ferroso seco. Por mg de ferro, o custo do sulfato ferroso seco e hidratado é similar.

^c Absorção é duas a três vezes melhor que o sulfato ferroso se o conteúdo de fitato do veículo alimentar é alto.

^d O alto valor se refere a um tamanho de partícula muito pequeno que foi utilizado apenas em estudos experimentais.

Fonte: Tabela adaptada de WHO (2006).

O sulfato ferroso apresenta 100% de biodisponibilidade, porém, durante o armazenamento, pode ocorrer oxidação lipídica nas farinhas. O fumarato ferroso apresenta características semelhantes ao sulfato ferroso. A encapsulação do sulfato e fumarato ferroso evita a oxidação lipídica.

O NaFeEDTA e o ferro bisglicina oferecem biodisponibilidade superior a 100% em comparação com o sulfato ferroso, conforme mostrado nas recomendações da Tabela 5 (WHO, 2006).

Em relação ao NaFeEDTA, sua segurança de uso como composto fortificante de alimentos foi avaliada pelo JECFA (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*). O Comitê concluiu que o composto é adequado para uso como fonte de ferro no enriquecimento de alimentos, desde que o consumo total de ferro a partir de todas as fontes, incluindo contaminantes, não ultrapassasse o consumo diário tolerável mensal

(PMDTI) de 0,8 mg/kg p.c. Além disso, o consumo total de EDTA não deveria exceder níveis aceitáveis considerando sua ingestão a partir de aditivos alimentares e de outros compostos que contenham o EDTA. Uma IDA (Ingestão Diária Aceitável) de 0 – 2,5 mg/kg p.c. foi estabelecida para o EDTA cálcio dissódico (INS 385), o que equivale a até 1,9 mg EDTA/kg p.c. Uma avaliação de exposição inicial baseada em níveis sugeridos de enriquecimento com o NaFeEDTA indicou que o consumo de EDTA por lactentes e crianças de até 13 anos de idade está ou supera o limite superior da IDA para EDTA (FAO/WHO, 2007).

Os aditivos alimentares EDTA cálcio dissódico, etilenodiamino-tetraacetato de cálcio e dissódico (INS 385) e EDTA dissódico, etilenodiamino-tetraacetato dissódico (INS 386) são autorizados pela legislação brasileira para uso em diversas categorias de alimentos, conforme descrito no consolidado da legislação brasileira de aditivos alimentares, disponível no Portal da ANVISA, no seguinte link <http://s.Anvisa.gov.br/wps/s/r/cW3A>. Portanto, a permissão de uso do composto NaFeEDTA no enriquecimento das farinhas aumentaria a exposição da população ao EDTA e, conseqüentemente, aumentaria o risco de consumo excessivo.

Ainda, considerando as interferências tecnológicas do ferro bisglicina nas características sensoriais das farinhas, observou-se que o nível máximo de enriquecimento alcançado para esse composto (4,23 mg/100 g ou 42,3 mg/kg), determinado pelo método da OMS, coincide com o limite mínimo da faixa proposta (4,0 mg/100 g ou 40 mg/kg). Assim, sua adição nas farinhas seria limitada pela viabilidade tecnológica e adequação à meta estabelecida.

O ferro eletrolítico e o ferro reduzido apresentam baixa biodisponibilidade relativa quando comparados ao sulfato ferroso e, portanto, foram excluídos da lista.

Assim, considerando aspectos de eficácia, segurança e questões tecnológicas, optou-se por permitir os seguintes compostos para o enriquecimento das farinhas: sulfato ferroso, fumarato ferroso, sulfato ferroso encapsulado e fumarato ferroso encapsulado.

8. IMPACTO DO ENRIQUECIMENTO DAS FARINHAS PARA OS PACIENTES PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIAS

Portadores de hemoglobinopatias são indivíduos com alterações congênitas nas hemoglobinas que podem sofrer interferências e apresentar efeitos adversos à saúde, quando consomem ferro (doença falciforme, talassemia, hemocromatose, hemoglobinas instáveis).

O Conselho Federal de Medicina (CFM) encaminhou à Anvisa o parecer n. 36/2012, baseado no artigo de Martins (2011), que faz considerações sobre o enriquecimento de alimentos com ácido fólico e ferro, considerando a deficiência desses nutrientes na população brasileira, saúde dos indivíduos, necessidade de redução dessas deficiências, falta de estudos que comprovem a eficácia dessa medida e riscos da obrigatoriedade do enriquecimento para pacientes com sobrecarga de ferro.

O parecer foi elaborado pela Câmara Técnica de Hematologia e Hemoterapia (CTHH) composta por cinco membros especialistas e aprovado na plenária do CFM em dezembro de 2012. Este parecer reconhece que as deficiências de nutrientes são problemas de saúde pública e que 30% da população mundial apresentam deficiência de ferro. Portanto, entende que há necessidade de estratégias públicas para redução das deficiências alimentares, incluindo educação, saneamento básico, acesso à alimentação, acesso aos serviços de saúde, suplementação de nutrientes e enriquecimento de alimentos. Aponta algumas medidas de prevenção de deficiência de ferro e, conseqüentemente, da anemia, que devem ser implementadas concomitantemente, como o estímulo à diversidade alimentar com ênfase nos alimentos com maior biodisponibilidade, a suplementação medicamentosa e fortificação de alimentos.

Segundo o parecer, existe um número significativo de brasileiros com maior predisposição à condição de sobrecarga de ferro, tanto a predisposição primária (como a hemocromatose hereditária), quanto à secundária, composta por pessoas portadoras de anemias hereditárias (doença falciforme e talassemia) e também o grupo populacional que recebe transfusão de hemácias por doenças oncológicas ou hematológicas. No entanto, o CFM não apresentou dados sobre a prevalência dessas doenças no Brasil.

O parecer do CFM encaminhado à Anvisa, por meio do Ofício n. 150/2013- PRESI afirma que: *“A fortificação obrigatória dos alimentos com ferro expõe, para não dizer obriga, desnecessariamente, uma parcela significativa da população brasileira ao risco de agravamento de sua condição de saúde pelo efeito tóxico de ferro em excesso no organismo, aumentando a chance de complicações clínicas, muitas vezes graves, associadas à condição de sobrecarga deste metal”.*

Diante das especificidades e das necessidades dos portadores dessas enfermidades, o CFM justificou e solicitou à Anvisa que a revisão do regulamento contemplasse a disponibilidade no mercado de farinhas sem adição de ferro, destinada aos portadores de doenças relacionadas à sobrecarga de ferro.

8.1. Alternativas para pacientes portadores de hemoglobinopatias

Com base nas justificativas apresentadas pelo CFM e considerando tratar-se de uma demanda já apresentada pelos portadores de hemoglobinopatias quando da publicação da Resolução RDC n. 344/2002, o GT discutiu alternativas para viabilizar a disponibilidade de farinhas de trigo e de milho sem enriquecimento para esses consumidores.

De acordo com os dados da ABITRIGO, a participação das farinhas de trigo destinadas ao uso doméstico é de 7,7% e a estimativa da ABIMILHO é de 12,6% de participação das farinhas de milho vendidas diretamente ao consumidor. As indústrias possuem linhas de produção diferenciadas para estas farinhas destinadas ao consumo doméstico e para as farinhas industriais. Portanto, uma opção seria excluir as farinhas de gôndolas (ou farinhas de uso doméstico) da fortificação. Esta alternativa seria a mais viável tanto para os produtores quanto para o monitoramento e fiscalização pelos órgãos de vigilância sanitária.

Nesse sentido, o GT discutiu a possibilidade de excluir as farinhas de até 1kg, destinadas ao uso doméstico, da obrigatoriedade da fortificação. A maioria dos membros do GT entendeu que a exclusão dessas farinhas não prejudicaria a fortificação e seria uma alternativa para os pacientes portadores de hemoglobinopatias. No entanto, os representantes da CGAN/MS consideraram necessário ter dados científicos sobre o impacto

do consumo de ferro a partir das farinhas fortificadas para esses pacientes, antes da tomada de decisão final.

Os representantes da CGAN/MS ponderaram que a proposta de eximir as farinhas de trigo e milho de uso doméstico da obrigatoriedade da fortificação com ácido fólico e ferro poderia apresentar impacto negativo relevante na prevenção da anemia e DTN, para os grupos mais vulneráveis à carência de nutrientes, que inclui estratos de menor renda da população. Nesse sentido, a CGAN/MS considera que o perfil de consumo de farinhas pela população socioeconomicamente mais vulnerável corrobora a manutenção da fortificação mandatória das farinhas de trigo e milho comercializadas no varejo. Ademais, segundo representantes da CGAN/MS, esta alternativa regulatória iria de encontro aos princípios do Guia Alimentar para a População Brasileira, que enfatiza a importância do consumo de alimentos preparados em casa.

Diante das questões levantadas pelo CFM, das preocupações da CGAN/MS quanto à exclusão das farinhas de gôndola até 1 kg da obrigatoriedade do enriquecimento e da escassez de estudos sobre o impacto do consumo de alimentos fortificados com ferro para pacientes portadores de hemoglobinopatias, a Anvisa solicitou à Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) uma revisão sistemática sobre o tema, com o objetivo de subsidiar a decisão do GT.

Essa revisão sistemática, sob o título de “Intervenções individuais e populacionais para a prevenção e tratamento de anemia ferropriva e os riscos destas intervenções para os indivíduos portadores de hemoglobinopatias”, foi elaborada pela Profa. Dra. Maria Cecília Formoso Assunção (2014).

De acordo com a revisão, indivíduos que apresentam doenças que aumentam o risco de sobrecarga de ferro podem vir a ser prejudicados pela fortificação e ou suplementação. Fisiologicamente o organismo não é capaz de aumentar a excreção de ferro, mesmo quando há sobrecarga deste elemento. Portanto, o aumento progressivo do aporte de ferro, por via gastrointestinal ou parenteral, leva, impreterivelmente, à condição patológica de sobrecarga de ferro. O acúmulo deste mineral se dá especialmente no fígado, coração, pâncreas, pele e articulações, podendo ocasionar lesão celular e tecidual, fibrose e insuficiência funcional. Algumas síndromes podem ser tratadas e revertidas. Porém, existem condições

determinadas geneticamente que acompanham o indivíduo por toda a vida (ASSUNÇÃO, 2014).

Os 12 estudos incluídos nesta revisão sistemática foram publicados entre os anos 1978 e 2008, com os seguintes delineamentos: quatro ensaios clínicos randomizados, quatro estudos experimentais, um ecológico, um transversal e dois longitudinais. Quatro estudos foram realizados nos Estados Unidos da América (EUA), um na Índia, dois da Tailândia, três em países africanos (Gâmbia, Nigéria e África do Sul) e dois na Suécia. Destes, cinco estudos abordaram a suplementação de ferro como intervenção. Os sete restantes abordaram a fortificação com ferro como exposição, sendo incluídos nesta classificação a fortificação em massa ou experimentos que fortificaram refeições ou alimentos específicos, aos quais, neste documento, foram atribuídos os possíveis efeitos da fortificação caseira. A população estudada foi composta por indivíduos adultos ou gestantes portadoras de hemocromatose ou hemoglobinopatias ou heterozigotos (ASSUNÇÃO, 2014).

Dos doze estudos que fizeram parte desta revisão, sete concluíram que a administração de ferro, via suplementação ou fortificação, está associada à sobrecarga de ferro, podendo gerar consequências negativas à saúde de adultos e gestantes portadores de hemoglobinopatias, hemocromatose, ou heterozigotos para estas condições (ASSUNÇÃO, 2014).

Dos quatro ensaios clínicos randomizados revisados, delineamento que confere maior credibilidade aos seus resultados, três foram consistentes em apontar a fortificação ou a suplementação como fator de risco para sobrecarga de ferro (ASSUNÇÃO, 2014).

Quando os resultados são estratificados por tipo de intervenção, se suplementação ou fortificação de alimentos com ferro (incluindo a fortificação universal ou fortificantes adicionados às refeições já preparadas – aqui consideradas como *proxy* da fortificação caseira), é possível observar que prevalecem resultados associados ao risco de sobrecarga, em cada estrato (ASSUNÇÃO, 2014).

Os estudos que fizeram parte desta revisão apontaram para risco de sobrecarga de ferro em portadores de hemoglobinopatias ou hemocromatose, mas é importante considerar que não foram recuperados estudos cuja população examinada tenha sido composta por crianças. Um estudo relata dados de crianças na descrição da população de onde foi selecionada a amostra. Porém, depois da seleção da amostra, não informa a idade

dos indivíduos estudados. Como este é um grupo vulnerável à anemia por deficiência de ferro e alvo de programas de fortificação e suplementação, é fundamental que informações sobre riscos que estas medidas possam gerar estejam disponíveis (ASSUNÇÃO, 2014).

Outro aspecto a ser considerado é que, além do pequeno número de estudos identificados, estes possuem delineamentos diversos, limitando comparações e análises por subgrupos. O mesmo pode ser dito em relação à heterogeneidade das exposições e dos desfechos estudados. Os diferentes tipos e quantidades de ferro utilizados como suplementos ou fortificantes dificulta comparações, embora na medida do possível, todas as dosagens tenham sido transformadas em quantidade de ferro elementar. Quanto aos desfechos, vários são os tipos de hemoglobinopatias, e dentre essas, foram estudados tanto indivíduos com a doença manifesta ou que apenas são portadores heterozigotos, o que pode diferenciar o efeito que a suplementação ou fortificação promovem em termos de seus estoques de ferro (ASSUNÇÃO, 2014).

Ainda, com exceção de um estudo, todos os outros não apresentavam cálculos de tamanho de amostra. Embora estas doenças sejam raras, o que dificulta a condução de estudos grandes, no mínimo a apresentação do cálculo de poder amostral poderia contribuir para a análise dos resultados encontrados. Somente dois estudos empregaram análises ajustadas para fatores de confusão. O ajuste para níveis de ferritina sérica e para a presença de infecções, entre outras variáveis, pode afetar a resposta da hemoglobina e de outros parâmetros hematológicos à suplementação ou fortificação com ferro (ASSUNÇÃO, 2014).

A conclusão obtida pela autora dessa revisão sistemática é que as evidências disponibilizadas apontam para que se tome cuidado na implantação de medidas de suplementação e fortificação de alimentos com ferro para indivíduos com hemoglobinopatias ou hemocromatose, devido aos riscos de sobrecarga (ASSUNÇÃO, 2014).

A revisão reconhece a relevância das ações de abrangência individual ou populacional voltadas à prevenção e ao tratamento da anemia ferropriva, incluindo a fortificação universal; todavia, ressalta que alguns indivíduos podem ser prejudicados por estas medidas, uma vez que apresentam doenças geneticamente determinadas, como a hemocromatose e as hemoglobinopatias, que aumentam o risco de sobrecarga de ferro no organismo (ASSUNÇÃO, 2014).

A autora chama a atenção para o fato de que, enquanto a hemocromatose idiopática, as anemias falciformes e as talassemias são doenças relativamente raras, grande número de pessoas são portadoras destes genes e podem, de alguma forma, ser prejudicadas por programas de fortificação e suplementação com ferro, em longo prazo (ASSUNÇÃO, 2014).

Por meio da revisão sistemática da literatura, a autora fez as seguintes recomendações (ASSUNÇÃO, 2014):

- a) a implantação de medidas de fortificação de alimentos com ferro deve considerar alternativas de consumo livres de fortificação para indivíduos adultos portadores de hemocromatose ou hemoglobinopatias. A literatura disponível sobre o tema, mesmo que escassa, aponta para o risco de doenças relacionadas à sobrecarga de ferro entre esses indivíduos;
- b) os estudos de efetividade devem ser conduzidos para avaliar os riscos e benefícios da suplementação de ferro preventiva ou terapêutica sobre a anemia ferropriva em portadores de hemocromatose e hemoglobinopatias;
- c) é importante que estes estudos sejam conduzidos especialmente com crianças e gestantes. Nestas condições, a deficiência de ferro é prevalente e medidas de prevenção e de tratamento são frequentemente e rotineiramente instituídas, sem que se tenha avaliação de seus riscos;
- d) é importante que seja determinada qual quantidade de ferro é segura para que adultos, gestantes e crianças portadores destas doenças e com deficiência de ferro possam se beneficiar de medidas de fortificação de alimentos e suplementação com ferro na melhoria do seu perfil hematológico, sem que lhes seja conferido risco de sobrecarga;
- e) os estudos a serem conduzidos devem considerar nas suas análises o controle de variáveis que possam afetar a resposta do perfil hematológico à suplementação ou fortificação, como por exemplo, a presença de infecções. Os níveis séricos de ferritina podem aumentar na presença de doenças infecciosas ou inflamatórias, não significando melhora do quadro de deficiência de ferro.

A Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição (CGAN) do Ministério da Saúde expôs a necessidade de cautela em relação à possível generalização das conclusões da revisão sistemática sobre hemoglobinopatias, tendo em vista a relativa escassez de

evidências sobre a relação entre fortificação e risco de sobrecarga de ferro, particularmente para a questão da anemia falciforme.

Primeiramente, considera-se que as conclusões referentes ao risco de sobrecarga de ferro frente à suplementação para qualquer das hemoglobinopatias não podem ser extrapoladas para a fortificação, pois os níveis de micronutrientes são de escalas muito menores no caso da fortificação. Além disso, os mecanismos fisiológicos de acumulação de ferro em portadores de talassemia e hemocromatose (objeto da quase totalidade dos estudos analisados) são muito diferentes dos da anemia falciforme, portanto, as hemoglobinopatias não devem ser consideradas como um conjunto homogêneo e não é possível extrapolar conclusões de um grupo para outro.

Segundo a CGAN/MS, um exemplo desta questão são as orientações da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde em relação aos riscos dos programas de suplementação de ferro no país para os portadores de anemia falciforme, nas quais são ressaltadas as ações para a triagem neonatal da anemia falciforme e a atuação da rede de hemocentros em seu acompanhamento e tratamento para garantir a segurança de todas essas intervenções, assim como a possibilidade de existir anemia ferropriva nos falcêmicos, cujo tratamento e controle pode se beneficiar do aporte de ferro pela suplementação, assim como pela fortificação.

Dessa forma, tendo em vista a necessidade de resposta às demandas da sociedade civil em relação à anemia falciforme, principalmente dos grupos de representação da população negra, é fundamental subsidiar a produção com mais evidências específicas em relação à prevalência da doença e dos eventuais riscos de sobrecarga a que esta população pode estar exposta, considerando todas as fontes alimentares de ferro (incluindo as farinhas e seus subprodutos), ao invés da extrapolação de conclusões que se referem a outras hemoglobinopatias.

De toda forma, o GT entendeu que se poderia desenhar, no âmbito da regulamentação da fortificação, uma medida de precaução dirigida aos pacientes com hemoglobinopatias. Assim, uma primeira alternativa sugerida foi estabelecer um percentual das farinhas da obrigatoriedade de fortificação que deveriam ser dispensadas da fortificação.

Para se estimar o percentual das farinhas de trigo e de milho destinadas ao comércio varejista que poderia ser dispensado da obrigatoriedade de fortificação, foram levantados os

seguintes dados: (a) prevalência de hemoglobinopatias em outros países, uma vez que não há dados nacionais; (b) dados sobre a aquisição anual per capita de farinhas de trigo e de milho (POF 2008-2009); (c) estimativa anual de produção de farinhas de trigo e de milho destinadas ao comércio varejista. Foi solicitada à ABIMILHO e à ABITRIGO a atualização dos dados de produção anual.

A partir desses dados, estimou-se o percentual da produção anual das farinhas que seria necessário para atender as necessidades dos pacientes portadores de hemoglobinopatias, conforme demonstrado na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6. Dados para cálculo da estimativa do percentual de farinhas dispensadas da obrigatoriedade de fortificação.

Produto	Aquisição domiciliar das farinhas per capita (kg/ano) ¹ (A)	Estimativa da produção anual de farinha destinada ao comércio varejista ² (toneladas) (B)	Estimativa da quantidade de farinha consumida pelos portadores de hemoglobinopatias (toneladas/ano) ³ (C)	% da produção anual das farinhas necessário para atender as necessidades dos portadores de hemoglobinopatias ⁴
Farinha de milho varejo	2,3 ^a	582.000	6.900	1,18%
Farinha de trigo uso doméstico 1kg	3,46 ^b	1.067.000	10.380	0,97%

¹Dados da POF 2008-2009 para fubá de milho e farinha de trigo e rosca (IBGE, 2011)

²Farinha de milho: dados da ABIMILHO; farinha de trigo: dados da ABITRIGO (média do período de 2005 a 2012).

³Cálculo: (A) x 3 milhões de pacientes (considerando a prevalência de hemoglobinopatias de 1% a 1,5%, segundo WHO, 2008; e população brasileira estimada de 200 milhões de habitantes).

⁴Cálculo: [(C)/(B)]x100.

^aDados de aquisição de fubá de milho.

^bDados de aquisição referentes à farinha de trigo e rosca.

Diante desses cálculos, verificou-se que o percentual estimado de cerca de 1,0% da produção de farinhas destinadas ao comércio varejista atenderia a necessidade de consumo dos pacientes portadores de hemoglobinopatias. No entanto, como a distribuição de produtos e da doença não seguem um mesmo padrão, haveria a necessidade de usar um fator para corrigir essa situação e aumentar a probabilidade de acesso aos produtos por parte dos pacientes. Portanto, foi proposto um valor arbitrário de 10% da produção de farinhas destinadas ao comércio varejista de cada moinho da dispensa do enriquecimento.

Em manifestação a essa proposta, a CGAN/MS, pelos motivos já expressos, entendeu que era necessário ter cautela com uma medida dirigida aos pacientes com

hemoglobinopatias que pudesse, em alguma escalar, fragilizar a política de fortificação. Em mesma direção, a representante da ECLAMC manifestou preocupação sobre a reserva de 10% das farinhas para venda em gôndolas, sem fortificação de ferro e ácido fólico, visando à proteção de pessoas com doenças com sobrecarga de ferro, por ser capaz de diminuir o aporte de ácido fólico para as gestantes. Ressaltou que, conforme mencionado em reuniões do GT, as farinhas integrais não são objeto de fortificação e, portanto, poderiam ser uma opção para as pessoas com doenças com sobrecarga de ferro.

Os representantes da ABIA, ABIMILHO e ABITRIGO informaram que era inviável atrelar a fabricação de farinha de trigo e de milho sem fortificação ao volume produzido de farinha fortificada por cada indústria. Relataram a preocupação de que esse percentual pode não atingir os pacientes de hemoglobinopatias, em função da aleatoriedade da distribuição, e o produto ficar retido na prateleira ou ser consumido por um público não desejado. Outra possibilidade é que o mercado varejista pode não ter interesse nas farinhas sem enriquecimento, exatamente pela baixa demanda do produto; em decorrência, o produto não é distribuído e se torna um custo a ser absorvido pelo setor.

Os representantes do setor produtivo informaram, ainda, que a divisão das linhas em fortificados e não fortificados ocasiona perda de produtividade e de produto (mudança em toda a logística, limpeza a cada troca de linha, dificuldade de controle da contaminação cruzada, segregação no estoque, mudança de embalagem etc.). Muitas plantas não têm condições físicas de segregar a farinha sem adição de mix, pois os processos produtivos não permitem adaptações. Portanto a contaminação cruzada pode ocorrer mesmo com as práticas de fabricação (BPF), aplicada nas linhas, já que o processo produtivo trabalha com partículas finas, menores do que 250 micras que só podem ser detectadas por meio de análises laboratoriais.

Portanto, o impacto para os moinhos de se excetuar um percentual das farinhas da obrigatoriedade de enriquecimento seria grande, tornando inviável a opção de produção obrigatória de até 10,0 % (dez por cento), de farinha de farinha de trigo de 1 kg não enriquecida.

Além disso, essa alternativa também seria um desafio à fiscalização pelos órgãos de vigilância sanitária, que precisariam verificar durante as inspeções sanitárias em cada indústria, se o percentual estabelecido estava sendo cumprido.

Outras alternativas regulatórias foram sugeridas e, igualmente ao caso anterior, foram levantadas reservas sobre a factibilidade da medida, os efeitos deletérios na política de fortificação, o impacto aos pacientes ou a dificuldade fiscalizatória. No Quadro 3, estão apresentadas as cinco alternativas discutidas e a posição do setor regulado, do Ministério da Saúde e da Anvisa.

Em reunião realizada em 16.03.2016, o GT considerou que dentre as propostas apresentadas, a mais adequada seria a de dispensar opcionalmente até 10% da produção de farinhas de gôndola de até 1kg de enriquecimento.

No entanto, pelas ponderações apresentadas, a Anvisa entende que a medida proposta não é adequada, pois não garante o acesso por parte dos pacientes de hemoglobinopatias aos produtos não fortificados e, ao mesmo tempo, pela dificuldade fiscalizatória pelos órgãos de vigilância sanitária.

Quadro 3. Alternativas regulatórias para permitir o acesso de portadores de hemoglobinopatias a farinhas não fortificadas.

Alternativas	Comentários do setor produtivo	Comentários do MS	Comentários da Anvisa
Dispensar a farinha de gôndola de até 1kg da obrigatoriedade do enriquecimento.	Alternativa viável, pois as linhas de produção das farinhas de gôndola e de uso industrial são distintas.	Alternativa não desejável. De acordo com os dados da POF, as famílias de menor renda são aquelas que mais consomem estas farinhas de gôndolas, e menos os produtos processados. Portanto, a dispensa de todas as farinhas de gôndola afetaria esse grupo, considerado mais vulnerável. Vai de encontro à recomendação do Guia Alimentar para a População Brasileira, que recomenda o consumo de preparações feitas em casa.	Alternativa aceitável. Essa medida, sob o ponto de vista da fiscalização, é factível..
Estabelecer o percentual de 10% da produção da farinha de gôndola de até 1kg que estaria dispensado do enriquecimento.	Alternativa com impactos negativos significativos na produtividade, eficiência e custo.	Alternativa aceitável, pois a dispensa se limitaria a um percentual da produção.	Alternativa prejudicada, pois não há como garantir que o acesso dos portadores de hemoglobinopatias, em função da distribuição. Ainda, é preciso considerar a dificuldade de fiscalização deste percentual pelos órgãos de vigilância sanitária.

Continua

Quadro 3. Alternativas regulatórias para permitir o acesso de portadores de hemoglobinopatias a farinhas não fortificadas. (continuação)

Alternativas	Comentários do setor produtivo	Comentários do MS	Comentários da Anvisa
Dispensar facultativamente a farinha de gôndola de até 1kg da obrigatoriedade do enriquecimento.	Alternativa viável, pois ficará a cargo de cada moinho a decisão sobre a possibilidade de fortificar ou não. Além disso, o setor entende que o mercado possui a capacidade de se autorregular.		Alternativa prejudicada, pois não há como garantir que a demanda dos portadores de hemoglobinopatias será atendida. Os moinhos podem não apresentar interesse na fabricação de um produto sem enriquecimento para um grupo pequeno de pacientes. Além disso, há necessidade do setor produtivo ter registros e controles dessa produção, bem como a correta identificação do produto para fins de fiscalização.
Dispensar opcionalmente até 10% da produção de farinhas de gôndola de até 1kg do enriquecimento.	Alternativa viável, pois ficará a cargo de cada moinho a decisão sobre a possibilidade de enriquecer ou não. Além disso, o setor entende que o mercado possui a capacidade de se autorregular.		Alternativa prejudicada, pois não há como garantir o acesso aos produtos pelos pacientes. Ainda, não há como fiscalizar o atendimento por parte do setor ao limite estabelecido (10%).
Prever a possibilidade de regularização de farinhas destinadas a dietas com restrição de ferro junto à Anvisa (enquadramento e necessidade de registro devem ser discutidos).	Alternativa não desejável, pois a farinha não enriquecida não se enquadra como alimento para fim especial, pois não foi modificada para atender as necessidades específicas de um grupo de pacientes. Além disso, como o processo de registro aumenta os custos da empresa e é um processo moroso, a indústria pode não ter interesse em fabricar estes produtos sem enriquecimento.		O enquadramento do produto, bem como sua regularização, precisam ser melhor discutidos na Anvisa.

O GT reconhece que a demanda dos portadores de hemoglobinopatias por farinhas não fortificadas é legítima, porém existem alternativas alimentares, como a farinha de trigo integral e a farinha de milho flocada ou flocos de milho pré-cozidos, que estão dispensados do enriquecimento.

Diante da impossibilidade de adoção de uma alternativa regulatória viável e considerando que os portadores de hemoglobinopatias dispõem de substitutos alimentares às farinhas tradicionais, a GGALI manteve a proposta de enriquecimento mandatório para toda a produção das farinhas abrangidas pelo escopo da norma.

9. ÂMBITO DE APLICAÇÃO DO ENRIQUECIMENTO

O desenho da fortificação adotado no Brasil aplica-se especificamente às farinhas de trigo e de milho, todavia, compreende tanto os produtos para uso doméstico como as farinhas que serão usadas como matéria-prima (de uso industrial). Assim, conseqüentemente, os produtos alimentícios industrializados formulados a partir destas farinhas fortificadas também serão fortificados.

Todavia, a Resolução RDC n. 344/2002 previu exceções a essa regra, sendo dispensados da fortificação os seguintes produtos: farinha de biju ou farinha de milho obtida por maceração, farinha de milho flocada ou flocos de milho pré-cozidos, farinha de trigo integral, farinha de trigo *durum* e as farinhas de trigo e de milho usadas como ingredientes em produtos alimentícios industrializados, onde comprovadamente o ferro e ou o ácido fólico causem interferências.

A farinha de biju ou farinha de milho obtida por maceração, farinha de milho flocada ou flocos de milho pré-cozidos, a farinha de trigo integral e a farinha de trigo *durum* serão dispensadas da obrigatoriedade de enriquecimento devido a limitações de processamento tecnológico.

Considerando o pleito do setor produtivo, que relata a existência de produtos (ex.: massas instantâneas e cereais infantis) cujos aspectos sensoriais podem ser afetados pela adição de alguns compostos de ferro, também foi prevista a possibilidade de exclusão da fortificação para as farinhas de trigo *durum* e as farinhas de trigo e de milho usadas como

ingredientes em produtos alimentícios industrializados, onde comprovadamente o ferro e ou o ácido fólico causem interferências.

Havia uma questão que não estava explícita na Resolução RDC n. 344/2002 : a situação dos alimentos processados importados. Com base no art. 53 do Decreto-Lei n. 986/1969, os alimentos importados devem ter o mesmo tratamento regulatório dado aos nacionais. Sendo assim, a obrigatoriedade de enriquecimento se aplica tanto às farinhas de trigo e de milho nacionais quanto às importadas, o que significa que, caso a indústria estrangeira queira exportar farinha ao Brasil, esta farinha deverá ser fortificada.

No entanto, os produtos processados importados que utilizem farinhas de trigo e de milho como ingredientes em sua formulação não têm a obrigatoriedade de serem enriquecidos. Isto porque, conforme já relatado, o enriquecimento obrigatório se aplica às farinhas. Além disso, a participação de produtos processados importados no consumo total é pequena, com base em dados enviados pela ABIMAPI (Associação Brasileira das Indústrias de Biscoitos, Massas Alimentícias e Pães & Bolos Industrializados) (Tabela 7). Dessa forma, o não enriquecimento desses produtos não representaria prejuízo à Política de Fortificação.

Assim, para dar maior segurança jurídica ao tema, foi proposta a exclusão das farinhas de trigo e de milho usadas como ingredientes em produtos alimentícios processados importados do escopo da regulamentação.

Tabela 7. Produção nacional e importação de massas alimentícias, biscoitos, pães e bolos (2015)

Produto	Produção nacional (toneladas)	Importação (toneladas)	Consumo Total (toneladas)	% Importado perante consumo total
Massas alimentícias	1.260.000	22.819	1.282.819	1,78%
	1.732.013	8.573	1.740.586	0,49%
Biscoitos				
Pães e Bolos	500.624	8.301	508.925	1,63%

Fonte: ABIMAPI.

10. DEFINIÇÕES

Foi destacada a necessidade de inserção de algumas definições na nova proposta de regulamento de enriquecimento de farinhas, de forma a facilitar o entendimento da norma.

As definições abaixo foram retiradas dos seguintes documentos:

- agricultor familiar e empreendedor familiar rural: Lei nº 11.326, de 24 de julho de 2006;
- empreendimento econômico solidário: Decreto nº 7.358, de 17 de novembro de 2010;
- farinha de biju: definição elaborada pela Embrapa;
- farinha de trigo e farinha de trigo integral: Instrução Normativa nº 08/2005;
- farinha de trigo *durum* e farinha de trigo integral *durum*: Portaria SVS/MS, nº 132/1999 (revogada);
- farinha de milho ou fubá: CNNPA nº 12/1978;
- farinha de milho flocada ou flocos de milho pré-cozidos: definição conforme contribuições da ABIMILHO;
- maceração: definição elaborada pela Embrapa;
- microempreendedor individual: Lei complementar n. 128, de 19 de dezembro de 2008.

11. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES DO GT

Como resultado das discussões ocorridas no GT, relatadas neste documento, foi elaborada nova proposta de RDC que dispõe sobre o enriquecimento obrigatório das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ácido fólico e ferro. Portanto, esta proposta de regulamento contempla recomendações do GT:

- para adição de ácido fólico às farinhas, adotar a faixa de enriquecimento de 140 µg/100g a 220 µg/100g (1,4 mg/kg a 2,2 mg/kg);
- para adição de ferro às farinhas, adotar a faixa de enriquecimento de 4,0 mg/100 g a 9,0 mg/100 g (40 mg/kg a 90 mg/kg);

- permissão dos seguintes compostos de ferro: sulfato ferroso, furamato ferroso, sulfato ferroso encapsulado e fumarato ferroso encapsulado.

Além disso, o GT concluiu que para efetividade do programa, algumas ações devem ser desenvolvidas, conforme descrito abaixo:

- monitorar e acompanhar a estratégia de enriquecimento obrigatório das farinhas com ácido fólico e ferro, com o objetivo de avaliar, por meio de pesquisas, seu impacto na prevenção de anemia ferropriva e na diminuição da incidência de DTN;
- estimular o desenvolvimento de pesquisas de consumo de ácido fólico oriundo de suplementos e de alimentos fortificados, além de estudos de consumo de folato alimentar e de folemia da população brasileira;
- avaliar o risco potencial da ingestão excessiva de ácido fólico por grupos populacionais mais vulneráveis, como crianças e adolescentes;
- avaliar o impacto econômico do enriquecimento para os pequenos produtores de farinha de milho;
- subsidiar tecnicamente os pequenos produtores de farinha para o atendimento da resolução que obriga o enriquecimento de farinhas, fomentando ainda o desenvolvimento de insumos e equipamentos adequados ao modo de produção tradicional desse segmento;
- avaliar o impacto da farinha de milho não enriquecida pelos pequenos produtores no estado nutricional da população que consome esse produto, considerando a dificuldade desse setor em cumprir a norma;
- incluir as análises de folato sérico e eritrocitário de forma regular em inquéritos populacionais;
- incluir o resultado de hemoglobina das gestantes no sistema de informação de saúde;
- aperfeiçoar as ações de educação nutricional para prevenção e controle de carência de micronutrientes, incluindo o preparo pré-concepcional;
- aperfeiçoar o programa de monitoramento do conteúdo de ácido fólico e ferro adicionado às farinhas de trigo e de milho para verificar o cumprimento da legislação;
- elaborar norma de boas práticas de fabricação para o enriquecimento de farinhas, de forma a dar efetividade e viabilidade ao enriquecimento das farinhas.

REFERÊNCIAS

AGUIAR MARCOS, J. B. et al. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. *Jornal de Pediatria* 2003; Vol. 79, n. 2, 2003.

AHMAD, W, N. Folate malabsorption is associated with down-regulation of folate transporter expression and function at colon basolateral membrane in rats. *British Journal of Nutrition* (2012), 107, 800–808.

ANDANG’O PAULINE, E. A. et al. Efficacy of iron-fortified whole maize flour on iron status of schoolchildren in Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1799–806.

ARGENTINA. Ley Nº 25630/2002. Fortificación de las Harinas: Establécense normas para la prevención de las anemias y las malformaciones del tubo neural. Ago 22 de 2002.

ARGENTINA. Decreto Reglamentario nº 597/2003. Apruébase la reglamentación de la Ley Nº 25.630 de prevención de las anemias y las malformaciones del tubo neural. Bs. As., 13/8/2003 B.O. 14/08/03.

ASSUNÇÃO, M. C. F. Intervenções individuais e populacionais para a prevenção e tratamento de anemia ferropriva e os riscos destas intervenções para os indivíduos portadores de hemoglobinopatias. Revisão sistemática. UFPEL, nov.2014.

ASSUNÇÃO, M. C. F. et al. Flour fortification with iron has no impacto on anaemia in urban Brazilian children. *Public Health Nutrition*: page 1 of 6.

BOLÍVIA. Decreto Supremo 24420 Presidencia de la Republica Bolivia. 8 feb. 1996.

BORTOLINI, G.A; GUBERT, M. B; SANTOS, L. M. P. Consumo alimentar entre crianças brasileiras com idade de 6 a 59 meses. *Cad. Saúde Pública*. 2012; 28 (9):1759-1771.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC n.15, de 21 de fevereiro de 2000. Dispõe sobre a fortificação de ferro em farinhas de trigo e milho. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 26 fev. 2000.*

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública n.63, de 06 de agosto de 2001. -. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 07 ago. 2001.*

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública n.51, de 10 de junho de 2002. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 jun. 2002a.*

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC n.344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ácido fólico e ferro. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 dez. 2002 (b).*

BRASIL. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

BRASIL. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: aquisição alimentar domiciliar per capita. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

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. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Brasília. 2009. 300 p.

CASTILLA, E. E; ORIOLI, I.M; LOPEZ-CAMELO, J. S; DUTRA, M. G; NAZER-HERRERA, J. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A*. 2003; 123A:123-8.

CHILE. Republica de Chile Ministerio de Salud. Reglamento Sanitario de los Alimentos. DTO. n° 977/1996. D.OF. 13.05.1997.

CLARKE, R et al. Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34(1):83-91.

COLE, B. F. et al. Polyp Prevention Study Group. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2007 Jun 6; 297(21):2351-9.

COLOMBIA. Decreto nº 1944 por el cual se reglamenta la fortificación de la harina de trigo y se establecen las condiciones de comercialización, rotulado, vigilancia y control. 28 Oct. 1996.

C.A. Costa et al. Anemia em pré-escolares atendidos em creches de São Paulo: perspectivas decorrentes da fortificação das farinhas de trigo e milho.

CRIDER, K. S.; BAILEY, L. B.; BERRY, R. J. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*. 2011;3, 370-384.

DARY, O. Lessons learned with iron fortification in Central America. *Nutr. Rev.*2002; 60 (7); S30 – S33.

DARY, O. Establishing safe and potentially efficacious fortification contents for folic acid and vitamin B12. *Food and Nutrition Bulletin*. 2008; 29 (2 supplement).

DONG-HYUN, K. Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer. *Cancer Causes Control* 2010 doi 10.1007/s10552-010-9620-8.

ENGELAND, M. V; HERMAN, J. G. Viewing the epigenetics of colorectal cancer through the window of folic acid effects. *Cancer Prevention Research*. 2010; 3(12): 1509-12.

EQUADOR. Decreto Ejecutivo nº. 4139. Reglamento de Fortificación y Enriquecimiento de la Harina de Trigo en el Ecuador para la Prevención de las Anemias Nutricionales. Registro Oficial nº. 1008, 1 ago. de 1996.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO); World Health Organization (WHO). Codex Alimentarius: guidelines on nutrition labeling CAC/GL 2-1985.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO); World Health Organization (WHO). Sixty-Eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 947, 2007.

FUJIMORI, E. et al. Anemia em gestantes brasileiras antes e após a fortificação das farinhas com ferro. Rev Saúde Pública. 2011; 45(6):1027-35.

GIBSON, T.M. et al. Pre- and postfortification intake of folate and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study in the United States. Am J Clin Nutr. 2011 Oct; 94(4):1053-62.

HIRSCH, S. et al. Colon cancer in Chile before and after the start of the flour fortification program with folic acid. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2009; 21:436-439.

HOEKSTRA et al. Integrated risk-benefit analyses: method development with folic acid as example. Food and Chemical Toxicology. 2008; 46: 893-909.

HUO, J. et al. The effectiveness of fortified flour on micro-nutrient status in rural female adults in China. Asia Pac J Clin Nutr 2011; 20(1):118-24.

HUANG, J. et al. Efficacy of Different Iron Fortificants in Wheat Flour in Controlling Iron Deficiency. Biomed Environ Sci 2009; 22:118.

HURRELL, R. et al. Revised recommendations for iron fortification of wheat flour and an evaluation of the expected impact of current national wheat flour fortification programs. Food and Nutrition Bulletin. 2010; 31(1): S7-S21.

KALMBACH, R. D. et al. Circulating folic acid in plasma: relation to folic acid fortification. Am J Clin Nutr. 2008, 88: 763-8.

KEAGY, P. M.; STOCKSTAD, L. R.; FELLERS, D. A. Folic acid stability during bread processing and family flour storage. Cereal Chemistry, v. 52, p. 348-356, 1975.

KIM, L. et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer in a Korean population. EJCN 2009; 1-8.

KLOOSTERMAN et al. Safe addition of vitamins and minerals to foods: setting maximum levels for fortification in the Netherlands. *Eur J Nutr*, 2007.

LEE, J. E; CHAN, A. T. Chan. Fruit, Vegetables, and Folate: Cultivating the Evidence for Cancer Prevention *Chanemail Gastroenterology* 2011; 141: 98-105.

LAYRISSE et al. Early response to the effect of iron fortification in the Venezuelan population. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:903-7.

LAYRISSE, M. et al. Impact of fortification of flours with iron to reduce the prevalence of anemia and iron deficiency among schoolchildren in Caracas, Venezuela: A follow-up. *Food Nutr Bull*. 2002 Dec; 23(4):384-9.

LIMA, J. A.; GODOY, H. T. Ácido fólico e folatos: importância e estabilidade. *Boletim da Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos*. 2001; 35(1/2): 65-73.

LÓPEZ-CAMELO, S. J. et al. Folic Acid Flour Fortification: Impact on the Frequencies of 52 Congenital Anomaly Types in Three South American Countries.

MAHAN, L. K; ESCOTT-STUMP, S. *Alimentos, Nutrição & Dietoterapia*. São Paulo: Roca, 2005. 11.ed.

MANSON, B. J. Folate consumption and cancer risk: a confirmation and some reassurance, but we're not out of the woods quite yet. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 965–6.

MARK, L; ZOE, Y. Folic acid fortification: a double-edged sword. *Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2009, 12:555–564.

MARTINS, J. M. Considerations on the food fortification policy in Brazil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2011; 32(2):158-163.

MASON, J. B et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7):1325-9

MÉXICO. Norma Oficial Mexicana. Establece las disposiciones y especificaciones sanitarias y nutrimentales que deben cumplir las harinas de cereales, sémolas o semolinas, los alimentos preparados a base de cereales, de semillas comestibles, de harinas, sémolas o semolinas o sus mezclas y los productos de panificación. NOM-147-SSA1-1996.

MERTZ. W. Food Fortification in the United States. *Nutrition Reviews*, 55 (2) 44-49, 1997.

MIERZECKI, A. et al. Is there an effect of folic acid supplementation on the coagulation factors and C-reactive protein concentrations in subjects with atherosclerosis risk factors? *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2012; 66: 696-701.

MIGLIORANZA, L. H. et al. Effectiveness of fortification of flour-derived products with hydrogen-reduced elemental iron on iron-deficiency anaemia in children and adolescents in southern Brazil. *Public Health Nutrition*: 12(2), 244–248.

MODELL, B; DARLISON, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008; 86 (6): 480-487.

MODJADJI, S. E. P. et al. Folate and iron status of South African non-pregnant women of childbearing age, before and after fortification of foods. *SAJCN* 2007, Vol.20, n.3.

MUTHAYYA et al. Iron fortification of whole wheat flour reduces iron deficiency anemia and increases body iron stores in Indian-school-aged children.

NESTEL, P. et al. The use of iron-fortified wheat flour to reduce anemia among the estate population in Sri Lanka. *Int J Vitam Nutr Res*. 2004;74(1):35-51.

ORIOLO, I. M; NASCIMENTO, R. L; LÓPEZ-CAMELO, J.S; CASTILLA, E. E. Effects of Folic Acid Fortification on Spina Bifida Prevalence in Brazil. *Birth Defects Research*. (Part A) 2011; 91:831-835.

PACHÓN, H; SPOHRER, R; MEI, Z; SERDULA, M. K. Evidence of effectiveness of flour fortification programs on iron status and anemia: a systematic review. *Nutrition Reviews*. 2015; 0 (0): 1-16.

PAHO/FNP/USAID. Iron fortification: Where Are We in Terms of Iron Compounds. *Nutrition Reviews*. 2002; 60 (7 Part II).

PANAMÁ. Decreto Ejecutivo nº. 256. Aprueba el Reglamento para el Registro Y Control de Alimentos y Bebidas. *Gaceta Oficial*: 14677: 20-07-1962.

PARAGUAI. Decreto Ejecutivo nº. 20.830. Por el cual se declara Obligatorio el enriquecimiento de la harina de trigo con hierro y vitaminas. 28 abr. 1998.

PERU. Ministerio de Salud. Decreto Supremo 004-96 SA, 26 de agosto de 1996.

PIYATHILAKE, C. J. et al. Mandatory fortification with folic acid in the United States appears to have adverse effects on histone methylation in women with pre-cancer but not in women free of pre-cancer. *International Journal of Women's Health*, v1, p121-127, 2004. USA.

POURARAM et al. Long-Term consequences of Iron-Fortified flour Consumption in Nonanemic Men. *Ann Nutr Metab*. Published online.

RABOVSKAJA et al. The cost-effectiveness of mandatory folic acid fortification in Australia. *The Journal of Nutrition*, 2013.

RALUCAIONESCU- ITTU et al. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products; time trend analyses in Quebec, Canada. *BMJ* 2009;338:b1673.

RICKS. D. J; REES, C.A; OSBORN, K. A; CROOKSTON, B. T; LEAVER, K; MERRILL, S. B. et al. Peru's national folic acid fortification program and its effect on neural tube defects in Lima. *Rev PanamSaludPublica*. 2012; 32 (6):391-8.

SADIGHI, J. et al. Anaemia control: lessons from the flour fortification programme. *Public Health* 2009; 123: 94-9.

SANTOS, L. M. P; PEREIRA, M. Z. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. *Caderno Saúde Publica*. 2007; 23 (1) 17-24.

SANTOS, L. M. P. et al. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. *Bull World Health Organ* 2016; 94: 22-29.

SANTOS, L. M. P; LECCA, R. C. R; CORTEZ-ESCALANTE, J. J; SANCHEZ, M. N; RODRIGUES, H. G. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. *Bull World Health Organ*. 2016; 94: 22-29.

SATO et al. Prevalência de anemia em gestantes e a fortificação de farinhas com ferro. *Texto Cont*. 2008; 17(3): 474-81.

SILVA, C. et al. Avaliação dos teores de ferro em farinhas de trigo fortificadas, São Paulo, Brasil / Evaluation of iron content in fortified wheat flour, São Paulo, Brazil. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 2006; 65(3):181-185, set.-dez.

SIMMONS, S. Folic acid vitamin B9: friend or foe? *Nursing*. 2013; 43(3): 55-60.

STEVENS, V. L. et al. High levels of folate from supplements and fortification are not associated with increased risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2011 Jul; 141(1):98-105.

SOUZA FILHO et al. Fortificação das farinhas com ferro e controle da anemia em gestantes de Teresina, Piauí, Brasil. *Rev. Nutr., Campinas*, 2011; v. 24, n. 5, Oct.

STOLZENBERG-SOLOMON, R. Z et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4):895-904.

SURÉN, P. et al. Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children. *JAMA*. 2013; 309(6): 570-577.

TAZHIBAYEV SHAMIL et al. Evaluation of the potential effectiveness of wheat flour and salt fortification programs in five Central Asian countries and Mongolia, 2002–2007. *Food and Nutrition Bulletin* 2008; vol. 29, no. 4, p. 255-265.

TIGHE, P. et al. A dose-finding trial of the effect of long-term folic acid intervention: implications for food fortification policy. *AJCN*, 93: 11-8, 2011.

ULRICH, C. M. Folate cancer prevention: a closer look at a complex picture. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 86 (2): 271-3.

VERKAIK-KLOOSTERMAN et al. Evaluation of the Dutch general exemption level for voluntary fortification with folic acid. National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands. 2012; 32 (6):391–8.

VIEIRA, R. C. S; FERREIRA, H. S. Prevalência de anemia em crianças brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos. *Rev. Nutr.* 2010; 23 (3), 433-444.

VOLSSET et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during randomized trials: meta-analyses of data on 50000 individuals. *Lancet* 2012 6736(12):62001-7.

WEGGEMANS, R. M; SCHAAFSMA, G; KROMHOUT, D. Toward on optimal use of folic acid: advisory report of the Health Council of the Netherlands. *EJCN* 2009; 63, 1034-1036.

Peña AS et al. Folate fortification and supplementation do not provide vascular health benefits in type 1 diabetes. *JPediatr.* 2013 Jul;163(1):255-60.

WIEN, T. N et al. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2012 Jan 12; 2 (1):e000653. Wien et al 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008a; 86 (6): 417-496.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/ Food and Agriculture Organization of the United Nations. Guidelines on Food Fortification with micronutrients. 2006; 376p.

WHO/NMH/NHD/MNM/09.1. Recommendations on Wheat and Maize Flour Fortification Meeting Report: Interim Consensus Statement, 2009. Young-In, K. Folic acid supplementation and cancer risk: point. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2008; 17(9):2220-5.

ZSCHÄBITZ, S. et al. B vitamin intakes and incidence of colorectal cancer: results from the Women's Health Initiative Observational Study cohort. *Am J Clin Nutr.* 2013 Feb; 97(2):332-43.

ANEXO I - Dados de prevalência de inadequação extraídos da POF 2008-2009

Tabela 01. Prevalência de inadequação do consumo e percentis 10, 50 e 90, com indicação da recomendação nutricional do consumo de ferro e folato por idade, por sexo e regiões brasileiras - período 2008-2009.

	Masculino					Feminino				
	Recomendação nutricional	Percentis			Prevalência de inadequação (%)	Recomendação nutricional	Percentis			Prevalência de inadequação (%)
		10	50	90			10	50	90	
Ferro										
10 a 13 anos										
Norte	5,9	5,6	10,5	17,5	12,0	5,7	5,4	9,2	14,4	12,0
Nordeste	5,9	5,2	9,7	16,2	15,1	5,7	5,4	9,3	14,6	12,0
Sudeste	5,9	7,2	12,2	18,7	5,0	5,7	6,9	11,1	16,7	5,0
Sul	5,9	6,6	11,2	17,6	6,8	5,7	6,8	10,4	15,3	6,2
Centro-Oeste	5,9	7,1	12,3	19,2	5,0	5,7	7,2	11,1	16,0	4,3
Brasil	5,9	6,2	11,1	17,7	8,0	5,7	6,3	10,3	15,7	7,4
14 a 18 anos										
Norte	7,7	6,5	11,9	19,8	16,8	7,9	5,9	9,9	15,4	25,6
Nordeste	7,7	6,2	11,1	18,3	19,5	7,9	5,6	9,5	14,9	30,9
Sudeste	7,7	8,9	14,3	21,1	6,3	7,9	7,0	11,2	16,8	20,8
Sul	7,7	8,4	13,7	20,8	8,0	7,9	7,4	11,3	16,5	16,5
Centro-Oeste	7,7	8,3	13,9	21,4	8,3	7,9	7,3	11,1	16,3	17,9
Brasil	7,7	7,6	13,0	20,2	11,5	7,9	6,5	10,6	16,1	24,2

	Masculino					Feminino				
	Recomendação nutricional	Percentis			Prevalência de inadequação (%)	Recomendação nutricional	Percentis			Prevalência de inadequação (%)
		10	50	90			10	50	90	
Ferro										
19 a 59 anos										
Norte	6 (≥ 19 anos)	6,7	12,2	20,1	7,2	8,1 (19 a 50 anos)	5,5	9,3	14,7	32,4
						5 (> 50 anos)	4,5	7,9	12,7	15,3
Nordeste	6 (≥ 19 anos)	6,5	11,7	19,0	8,1	8,1 (19 a 50 anos)	5,1	8,7	13,8	38,1
						5 (> 50 anos)	4,4	7,8	12,6	16,7
Sudeste	6 (≥ 19 anos)	7,9	13,1	19,7	3,6	8,1 (19 a 50 anos)	6,3	10,2	15,5	34,3
						5 (> 50 anos)	5,4	8,9	13,8	8,7
Sul	6 (≥ 19 anos)	7,8	12,8	19,7	3,9	8,1 (19 a 50 anos)	6,1	9,6	14,3	30,8
						5 (> 50 anos)	5,1	8,2	12,5	11,1
Centro-Oeste	6 (≥ 19 anos)	7,9	13,3	20,5	4,1	8,1 (19 a 50 anos)	6,6	10,2	15,0	26,5
						5 (> 50 anos)	5,6	8,9	13,4	8,0
Brasil	6 (≥ 19 anos)	7,3	12,6	19,7	5,3	8,1 (19 a 50 anos)	5,9	9,8	15,0	31,2
						5 (> 50 anos)	5,1	8,7	13,6	10,4
60 anos ou mais										
Norte	Nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Nordeste	Nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Sudeste	Nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Sul	Nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Centro-Oeste	Nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Brasil	Nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

	Masculino					Feminino				
	Recomendação nutricional	Percentis			Prevalência de inadequação (%)	Recomendação nutricional	Percentis			Prevalência de inadequação (%)
		10	50	90			10	50	90	
Folato										
10 a 13 anos										
Norte	250,0	148,3	325,1	598,4	32,0	250,0	172,4	320,1	527,6	29,3
Nordeste	250,0	174,3	377,1	688,5	23,8	250,0	188,2	363,9	616,5	21,9
Sudeste	250,0	263,5	430,8	658,9	8,1	250,0	250,7	389,2	577,8	9,8
Sul	250,0	253,7	422,6	663,0	9,4	250,0	257,1	397,4	588,3	8,7
Centro-Oeste	250,0	228,3	394,8	631,5	14,1	250,0	248,1	381,4	550,0	10,3
Brasil	250,0	214,2	398,9	660,2	16,1	250,0	219,7	373,1	586,0	16,1
14 a 18 anos										
Norte	330,0	188,0	391,6	703,6	37,0	330,0	167,3	312,1	521,1	55,0
Nordeste	330,0	210,4	433,9	777,2	30,2	330,0	201,5	381,2	644,1	37,5
Sudeste	330,0	291,2	468,2	699,5	16,9	330,0	254,8	395,2	584,7	29,3
Sul	330,0	314,6	510,7	778,7	12,2	330,0	275,2	423,1	625,5	22,5
Centro-Oeste	330,0	260,4	440,4	699,6	23,3	330,0	247,1	373,4	548,1	33,9
Brasil	330,0	254,6	456,3	737,1	22,9	330,0	228,3	386,3	599,0	34,2
19 a 59 anos										
Norte	320,0	180,5	377,0	680,8	37,7	320,0	162,9	307,2	513,2	53,7
Nordeste	320,0	214,6	443,3	787,2	26,8	320,0	178,7	346,9	591,7	43,1
Sudeste	320,0	279,6	452,5	682,3	17,3	320,0	237,9	372,4	551,5	32,5
Sul	320,0	299,7	487,4	749,6	13,3	320,0	242,3	378,5	565,2	30,9
Centro-Oeste	320,0	234,7	403,9	646,2	28,2	320,0	226,2	350,3	514,4	39,0
Brasil	320,0	246,9	446,5	725,0	22,6	320,0	210,3	360,3	565,3	38,1
60 anos ou mais										
Norte	320,0	138,9	309,0	574,4	52,5	320,0	131,3	260,6	447,1	67,7
Nordeste	320,0	162,8	358,7	662,9	41,8	320,0	149,0	302,5	529,3	54,7
Sudeste	320,0	246,3	405,7	620,5	26,8	320,0	221,7	350,5	523,8	39,3
Sul	320,0	261,4	436,0	682,3	21,3	320,0	229,3	359,7	541,7	36,2
Centro-Oeste	320,0	199,2	349,1	570,2	41,2	320,0	187,8	296,2	446,4	59,3
Brasil	320,0	207,9	388,8	648,6	33,2	320,0	189,9	331,4	526,7	46,5

ANEXO II - Dados de aquisição alimentar extraídos da POF 2008-2009

Tabela 01. Aquisição domiciliar per capita anual (kg) de alimentos no Brasil e grandes regiões (POF 2008-2009).

	BRASIL	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste
Farinha de trigo e rosca	3,46	1,99	1,05	2,54	11,91	2,86
Fubá de milho	2,30	1,69	4,56	1,41	1,51	0,96
Massas	4,74	4,04	4,59	4,69	6,20	3,42
Panificados	21,51	19,09	21,58	22,48	22,92	15,49

Tabela 02. Aquisição domiciliar per capita anual (kg) de alimentos por estratos de renda em reais (POF 2008-2009).

	Até 830	830 a 1245	1245 a 2490	2490 a 4150	4150 a 6225	>6225
Farinha de trigo e rosca	2,32	2,78	3,99	4,20	4,37	3,38
Fubá de milho	3,85	2,87	2,02	1,59	1,02	1,17
Massas	4,14	4,64	4,54	4,85	5,38	6,13
Panificados	15,27	19,22	21,40	24,69	26,02	30,36

ANEXO III - Dados de aporte diário de ácido fólico e ferro extraídos da POF 2008-2009

Tabela 01. Aporte de ferro diário (mg) e ácido fólico (µg) por estratos de renda.

	Renda (R\$)					
	Até 830	Mais de 830 a 1245	Mais de 1245 a 2490	Mais de 2490 a 4150	Mais de 4150 a 6225	Mais de 6225
Ferro						
Farinha de trigo	0,06	0,08	0,11	0,11	0,12	0,09
Fubá de milho	0,25	0,18	0,13	0,10	0,06	0,07
Carnes	1,40	1,74	1,99	2,37	2,63	2,49
Vísceras	0,12	0,15	0,15	0,12	0,13	0,09
Feijão mulatinho	0,05	0,05	0,03	0,03	0,01	0,02
Feijão preto	0,05	0,05	0,06	0,05	0,05	0,07
Feijão roxo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Feijão rajado	0,23	0,25	0,27	0,22	0,20	0,19
Pão Francês	0,25	0,34	0,37	0,40	0,38	0,39
Bolos	0,02	0,02	0,03	0,04	0,06	0,09
Biscoitos, roscas	0,26	0,27	0,28	0,31	0,34	0,39
Massas	0,15	0,17	0,16	0,17	0,19	0,22
Total	2,84	3,29	3,57	3,93	4,18	4,12
Total farinhas	0,31	0,26	0,24	0,21	0,18	0,16
Percentual	10,90%	7,89%	6,68%	5,47%	4,39%	4,00%

	Renda (R\$)					
	Até 830	Mais de 830 a 1245	Mais de 1245 a 2490	Mais de 2490 a 4150	Mais de 4150 a 6225	Mais de 6225
Ácido Fólico						
Farinha de trigo	2,28	2,73	3,92	4,06	4,24	3,21
Fubá de milho	8,77	6,54	4,60	3,62	2,32	2,67
Carnes	-	-	-	-	-	-
Vísceras	-	-	-	-	-	-
Feijão mulatinho	-	-	-	-	-	-
Feijão preto	-	-	-	-	-	-
Feijão roxo	-	-	-	-	-	-
Feijão rajado	-	-	-	-	-	-
Pão Francês	9,09	12,08	13,12	14,30	13,65	13,85
Bolos	0,62	0,83	1,01	1,57	2,13	3,31
Biscoitos, roscas	9,33	9,61	9,91	11,03	12,17	13,90
Massas	5,25	5,89	5,76	6,16	6,83	7,78
Total	35,33	37,69	38,31	40,75	41,33	44,72
Total farinhas	11,05	9,28	8,51	7,68	6,55	5,88
Percentual	31,27%	24,62%	22,22%	18,84%	15,86%	13,15%

APÊNDICE I - Resumo de estudos científicos

Quadro 1. Resumo dos estudos internacionais que avaliaram o impacto da fortificação das farinhas com ferro na prevalência de anemia e ou no estado de ferro do organismo.

Estudo	Objetivo	Metodologia				Resultados	Observações	
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo			Teores de fortificação
INTERNACIONAIS								
Nestel P et al. The use of iron-fortified wheat flour to reduce anemia among the estate population in Sri Lanka. Int J Vitam Nutr Res. 2004;74(1):35-51	Avaliar se a fortificação das farinhas reduz a anemia e a deficiência de ferro na população de Sri Lanka, onde a anemia é sério problema de saúde pública	Ensaio Clínico Randomizado duplo-cego	Sri Lanka	Pré-escolares, escolares e mulheres em idade reprodutiva, compostos por grupo controle; grupo de intervenção 1 (66mg de Fe eletrolítico/kg de farinha); e grupo de intervenção 2(66mg de Fe reduzido/kg de farinha). Cada grupo continha 300 indivíduos, totalizando 2700 indivíduos	24 meses e avaliação da anemia no início - baseline (Y0), após 1 ano (Y1) e 2 anos (Y2) de fortificação	66mg de Fe eletrolítico/kg de farinha; 66mg de Fe reduzido/kg de farinha	A fortificação de farinhas com Fe eletrolítico ou Fe reduzido não foi benéfica para diminuir a prevalência de anemia na população estudada	<p>Hipóteses para a ausência de efeito da fortificação:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) prevalência de anemia bem menor que o esperado, o que resultou em amostra menor de anêmicos. O tamanho da amostra nos três grupos pode ter sido insuficiente para detectar diferença de 5mg/dL na [Hb]. 2) baixa biodisponibilidade dos compostos de Fe 3) não se confirmou se a anemia é decorrente de deficiência de Fe, porque o estudo previa dosar ferritina sérica que não pôde ser realizado <p>O consumo médio da farinha de trigo é 140g/dia (homens); 95g/dia (mulheres) e 90g/dia (pré-escolares). A fortificação de 66mg de Fe/kg foi aceitável para os consumidores.</p>

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Huo J et al. The effectiveness of fortified flour on micro-nutrient status in rural female adults in China. AsiaPac J Clin Nutr 2011; 20(1):118-24	Avaliar a efetividade da fortificação das farinhas sobre o estado nutricional de mulheres adultas pobres de área rural do noroeste da China	Ensaio comunitário	Weichang, (China)	309 mulheres (20-60 anos de idade) no grupo intervenção e 302 no grupo controle, totalizando 611 mulheres	36 meses, com avaliações a cada 6 meses	20 mg de Fe eletrolítico/kg de farinha	A farinha fortificada melhorou o estado de Fe das mulheres. Os resultados referem-se à fortificação com NaFeEDTA como efetiva para melhorar os níveis de Fe sérico, protoporfirina eritrocitária livre e hemoglobina de mulheres adultas	Consumo médio de farinha fortificada nos 3 anos foi de 117g/pessoa/dia, sem diferenças entre os grupos
Pouraram et al. Long-Term consequences of Iron-Fortified flour Consumption in Non anemic Men. Ann Nutr Metab. Published online	Avaliar o impacto da fortificação da farinha com Fe em homens aparentemente saudáveis	Estudo de intervenção	Semnan (Irã)	78 homens com (40-65 anos), aparentemente saudáveis e não anêmicos	16 meses	30 mg de sulfato ferroso/kg de veículo* *não informado	Ao final do estudo, houve um aumento significativo dos níveis séricos de Fe. TAC (biomarcador de estresse oxidativo) diminuiu quando comparado com os valores iniciais. A atividade da Superóxido dismutase e Glutadionaperoxidase aumentou significativamente em relação ao início do estudo, indicando um nível leve ou médio de estresse oxidativo	Os dados não garantem a segurança da fortificação com 30 mg/kg como uma abordagem populacional para controlar a deficiência de Fe em homens saudáveis não anêmicos

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Hurrell R et al. Revised recommendations for iron fortification of wheat flour and an evaluation of the expected impact of current national wheat flour fortification programs. Food and Nutrition Bulletin 2010; 31(1):S7-S21	Analisar o potencial impacto dos programas nacionais, regionais e locais de fortificação da farinha de trigo no <i>status</i> de ferro da população	Estudo de revisão	África do Sul, Vietnã, China, Quênia, Guatemala, Marrocos, Tailândia, Kuwait, Sri Lanka, Zâmbia, Índia	19 estudos envolvendo mulheres e crianças	De 5 a 24 meses	Farinha de trigo e de milho, condimentos como molhos de peixe e molho de soja, açúcar, curry em pó, biscoitos, pão, refeição de milho. Os compostos usados e respectivos níveis foram: NaFeEDTA: 1,3 a 8,6 mg/dia Sulfato ferroso: 7,1 a 11,8 mg/dia Fe eletrolítico: 4,5 a 21 mg/dia Fe hidrogenado reduzido: 3,6 a 14,3 mg/dia Pirofosfato férrico: 10,5 a 18,6 mg/dia	NaFeEDTA: 88,89% dos estudos apresentaram melhora estatisticamente significativa no estado de Fe Sulfato ferroso: 100% dos estudos apresentaram melhora estatisticamente significativa no estado de Fe Fe eletrolítico: 33,33% dos estudos apresentaram melhora estatisticamente significativa no estado de Fe Fe hidrogenado reduzido: 20% dos estudos apresentaram melhora estatisticamente significativa no estado de Fe Pirofosfato férrico: 100% dos estudos apresentaram melhora estatisticamente significativa no estado de Fe	Maioria dos programas tem baixo impacto por falta de especificação do composto de Fe: dos 78 programas listados, 47 não o estipulam o composto. Apenas 9 países têm potencial de impacto positivo e usam sulfato ferroso (Argentina, Chile, Egito, Irã, Jordânia, Líbano, Síria, Turcomenistão e Uruguai) na proporção média de 5,4 a 9,6mg Fe adicional/dia, via farinha fortificada Recomendações: compostos de primeira escolha: NaFeEDTA, sulfato ferroso e fumarato ferroso; Fe eletrolítico é composto de 2ª escolha



Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Layrisse et al. Early response to the effect of iron fortification in the Venezuelan population. Am J Clin Nutr 1996; 64:903-7	Avaliar o impacto da fortificação de farinha com Fe na população venezuelana	Estudo transversal	Caracas	Crianças (7-11 anos) e adolescentes (15 anos) de baixo nível socioeconômico, sendo 1.059 do inquérito de 1989-1990 e 653 do inquérito de 1992	Avaliados dois períodos: 1989-1990 e 1992-1994 *fortificação ocorreu em 1993	20 mg de fumarato ferroso/kg de farinha de milho e 50 mg de fumarato ferroso/kg de farinha de trigo	Após a fortificação, a prevalência de deficiência de Fe reduziu de 36,6% para 15,8%, e a anemia reduziu de 19% para 9,3%. Não foi observada redução significativa na anemia por deficiência de Fe, quando mensurada pela concentração da ferritinasérica	-
J Sadighi et al. Flour Fortification with Iron: A Mid-Term Evaluation. Public Health 2008;122:313-321.	Avaliar a efetividade do programa de fortificação das farinhas em aumentar os níveis de hemoglobina e ferritina da população	Estudo transversal	Irã	900 mulheres de 15 a 49 anos	2001 e 2004	30 ppm de sulfato ferroso e 1,5 ppm de ácido fólico na farinha	Houve redução na prevalência de deficiência de Fe, mas não houve alteração na prevalência de anemia ou anemia por deficiência de Fe. Essa estratégia "previne" a diminuição dos níveis de hemoglobina e ferritina	Limitação do estudo: a população não foi pareada antes e depois da intervenção

Estudo	Objetivo	Metodologia				Resultados	Observações	
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo			Teores de fortificação
J Sadighi et al. Anaemia control: lessons from the flour fortification programme. Public Health 2009;123:794-9.	Avaliar a efetividade do programa de fortificação das farinhas em aumentar os níveis de hemoglobina e ferritina da população	Estudo transversal	Irã	1.252 mulheres de 15 a 49 anos	2001 e 2009	30 ppm de sulfato ferroso e 1,5 ppm de ácido fólico na farinha	A fortificação das farinhas teve impacto nos níveis de ferritina, porém não apresentou impacto nos níveis de hemoglobina	Hipóteses para a ausência de impacto da ação na prevalência de anemia: 1) baixa biodisponibilidade do Fe usado; 2) consumo de alimentos ricos em inibidores da absorção do Fe; 3) baixa ingestão de outros alimentos ricos em Fe; 4) baixo consumo de pão fortificado; 5) presença de outros fatores causadores de anemia, como parasitoses e infecções.
Andang'o Pauline E A et al. Efficacy of iron-fortified whole maize flour on iron status of schoolchildren in Kenya: a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 1799-806.	Avaliar o efeito do consumo de mingau enriquecido com Fe no estado nutricional de Fe em crianças em Marafa, Kenya.	Ensaio de campo randomizado	Marafa, Kenya	516 crianças de 3 a 8 anos	5 meses	Mingau enriquecido com Fe, oferecido 5x/semana. Os compostos usados e respectivos níveis foram: 56 mg de NaFeEDTA/kg de farinha (grupo 2) 28 mg de NaFeETDA/kg de farinha (grupo 3) 56 mg de Fe eletrolítico/kg de farinha (grupo 4)	A prevalência de anemia no grupo placebo foi de 10%. Em comparação ao grupo placebo, as crianças do grupo 2 tiveram redução de 89% na prevalência de anemia; as crianças do grupo 3 tiveram redução de 48%; e as crianças do grupo 4 apresentaram anemia 59% mais prevalente.	O NaFeEDTA contribuiu para redução da prevalência da anemia. O Fe eletrolítico, na concentração usada nesse estudo, não melhorou o estado nutricional de Fe das crianças.-
Estudo	Objetivo	Metodologia				Resultados	Observações	

		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Modjadji S E P et al. Folate and iron status of South African non-pregnant women of childbearing age, before and after fortification of foods. SAJCN 2007, Vol.20, n.3.	Avaliar o impacto da fortificação de alimentos no status de Fe e ácido fólico de mulheres da África do Sul	Estudo de coorte	África do Sul	100 mulheres não gestantes, porém com filhos lactentes	9 meses	Não foram mencionados os tipos de alimentos, nem os valores de fortificação*, mas se presume que sejam alimentos regionais feitos com farinha de trigo e/ou milho. *Fortificação com vitamina A, B1, B2, B6, niacina, ácido Fólico, Fe e Zn	Houve aumento da deficiência de B12, sem alteração nos níveis de ferritina sérica	
Muthayya et al. Iron fortification of whole wheat flour reduces iron deficiency anemia and increases body iron stores in Indian-school-aged children	Avaliar o impacto da fortificação de farinhas com Fe na prevalência de anemia e status de Fe	Estudo coorte duplo-cego	Índia	401 indivíduos, sendo 194, de 6 a 13 anos e 207, de 7 a 15 anos	12 meses	60 mg de NaFeEDTA/kg de farinha de trigo integral	O NaFeEDTA foi efetivo na redução da deficiência de Fe, e na redução da anemia por deficiência de Fe	O NaFeEDTA apresenta boa taxa de absorção (mínimo 3 vezes mais do que os demais compostos)
M Layrisse et al. Impact of fortification of flours with iron to reduce the prevalence of anemia and iron deficiency among schoolchildren in Caracas, Venezuela: A follow-up. Food Nutr Bull. 2002 Dec;23(4):384-9.	Avaliar o impacto da fortificação de farinha com Fe na anemia e no status de Fe de escolares	Estudo transversal	Caracas	5000 indivíduos de baixo nível socioeconômico, de 1 a 15 anos	Avaliados os períodos pré-fortificação e pós-fortificação	Farinha de milho pré-cozida com vit. A, B1, B2, niacina e Fe, e farinha de trigo com composição semelhante, porém, sem vitamina A	Comparando o período pré-fortificação com três inquéritos pós-fortificação, houve redução na deficiência de Fe. A prevalência de anemia reduziu durante os dois primeiros anos de fortificação, mas retornou aos níveis da pré-fortificação nos últimos três inquéritos	-

Estudo	Objetivo	Metodologia				Resultados	Observações	
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo			Teores de fortificação
Huang Jian et al. Efficacy of Different Iron Fortificants in Wheat Flour in Controlling Iron Deficiency. Biomed Environ Sci 2009; 22:118.	Avaliar a eficácia de diferentes fortificações de farinhas de trigo no controle da deficiência de Fe	Estudo clínico randomizado	Nanyang, China	409 estudantes: grupo controle (n=109); grupo Fe eletrolítico (n=107); grupo FeSO4 (n= 107); grupo NaFeEDTA (n=106)	6 meses	60 mg de Fe eletrolítico/kg de farinha de trigo; 30 mg de FeSO4/kg de farinha de trigo; 20 mg de NaFeEDTA/kg de farinha de trigo	As farinhas de trigo fortificadas com NaFeEDTA e FeSO4 apresentaram impacto positivo no nível de Fe no sangue de estudantes anêmicos. O NaFeEDTA é mais efetivo que FeSO4, enquanto o Fe eletrolítico é o que tem menor efetividade no aumento do estoque de Fe em estudantes anêmicos	-
Tazhibayev Shamil et al. Evaluation of the potential effectiveness of wheat flour and salt fortification programs in five Central Asian countries and Mongolia, 2002–2007. Food and Nutrition Bulletin 2008; vol. 29, no. 4, p. 255-265.	Avaliar a efetividade de programas de fortificação de farinhas e sal		Azerbaijão, Cazaquistão, Mongólia, Uzbequistão e Kyrgystão	120 indivíduos (80 crianças e 40 mulheres)	60 meses (2002 a 2007)	50 ppm de Fe eletrolítico e 1,5 ppm de ácido fólico na farinha de trigo	Durante esse período, houve aumento significativo nos níveis médios de hemoglobina, ferritina sérica, ácido fólico e iodo urinário, e redução na prevalência de anemia	Os principais fatores de confusão são relacionados com a disponibilidade das farinhas nos países e a melhoria da qualidade socioeconômica das famílias
Pachón et al. Evidence of the effectiveness of flour fortification programs on iron status and anemia: a systematic review. Nutrition Reviews, 2015. 0(0): 1-16	Revisar na literatura o impacto da fortificação de farinhas no status de ferro e na anemia.	Revisão sistemática	Internacional (80 países)	17 bases de dados (13 estudos).	Período pré e pós fortificação.	Farinha de trigo sozinha ou em combinação com farinha de milho fortificada com ferro	Evidência da efetividade da fortificação das farinhas na redução de prevalência de anemia é limitada; no entanto, a evidência da efetividade na redução da prevalência de baixa ferritina sérica em mulheres é mais consistente.	-

Quadro 2. Resumo dos estudos nacionais que avaliaram o impacto da fortificação das farinhas com ferro na prevalência de anemia e ou no estado de ferro do organismo.

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Sato et al. Prevalência de anemia em gestantes e a fortificação de farinhas com ferro. Texto Cont. 2008; 17(3): 474-81	Avaliar o impacto da fortificação das farinhas com Fe, na prevalência de anemia e concentração de Hb de gestantes	Estudo transversal	São Paulo, SP	750 gestantes, sendo 390 no grupo antes da fortificação e 360 no grupo após a fortificação	Avaliados dois períodos: antes da fortificação e após a fortificação	42 mg de Fe/kg de farinha de trigo e milho (sulfato ferroso, Fe reduzido, Fe eletrolítico, NaFeEDTA e Fe bisglicinaquelato	Não foi encontrada diferença significativa nas prevalências de anemia e média de Hb entre os grupos controle e intervenção, fatos esses que provavelmente não permitiram constatar o efeito da fortificação das farinhas.	É provável que a baixa prevalência de anemia não tenha permitido constatar o efeito da fortificação de ferro, o que não significa que em populações com perfis de prevalência maiores esse efeito não seja evidenciado
Assunção et al. Flour fortification with iron has no impact on anaemia in urban Brazilian children. Public Health Nutrition: page 1 of 6.	Avaliar o impacto da fortificação de farinhas com Fe na prevalência de anemia em crianças brasileiras	Estudo transversal	Pelotas - RS	2.239 crianças de 0 a 5 anos	Avaliados 4 períodos: 2004 (linha de base), 2005, 2006 e 2010 *fortificação ocorreu em 2004	42 mg de Fe/ kg de farinha de milho ou farinha de trigo 4,2 mg/kg * Fe reduzido na maioria dos casos	Não foi observado nenhum efeito da fortificação das farinhas com Fe sobre os níveis de hemoglobina das crianças estudadas.	Hipóteses para ausência de efeitos da fortificação: 1) baixa biodisponibilidade do Fe adicionado às farinhas e ingerido pelas crianças. 2) em uma subamostra foi evidenciado que 50% das anemias não eram ocasionadas por deficiência de Fe.

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Fujimori et al. Anemia em gestantes brasileiras antes e após a fortificação das farinhas com ferro. Rev. Saúde Pública 2011; 45(6): 1027-35	Comparar a prevalência de anemia e valores de Hb em gestantes brasileiras, antes e após a fortificação das farinhas com Fe	Estudo transversal	Teresina, Recife, Salvador, Rio Branco, Belém, Manaus, Cuiabá, São Paulo, São Bernardo do Campo, Viçosa, Rio de Janeiro, Maringá, Curitiba	12.119 gestantes: 6.062 no grupo antes da fortificação e 6.057 no grupo após a fortificação	Avaliados dois períodos: antes da fortificação e após a fortificação	42 mg de Fe/kg de farinha de trigo e milho (sulfato ferroso, fumaratoferroso, Fe reduzido, Fe eletrolítico, NaFeEDTA e Fe bisglicinaquelato)	Anemia caiu de 25% para 20% após fortificação ($p < 0,001$), com médias de Hb significativamente maiores no grupo após fortificação ($p < 0,001$). Observaram-se, entretanto, diferenças regionais importantes: reduções significativas nas regiões Nordeste (37% para 29%) e Norte (32% para 25%), onde as prevalências de anemia eram elevadas antes da fortificação, e reduções menores nas regiões Sudeste (18% para 15%) e Sul (7% para 6%), onde as prevalências eram baixas.	Anemia associou-se a grupo, região geográfica, situação conjugal, trimestre gestacional, estado nutricional inicial e gestação anterior.
Souza Filho et al. Fortificação das farinhas com ferro e controle da anemia em gestantes de Teresina, Piauí, Brasil. Rev. Nutr., Campinas, 2011; v. 24, n. 5, Oct.	Avaliar o impacto da fortificação de farinhas com Fe no controle da anemia em gestantes	Estudo transversal	Teresina, Piauí	427 gestantes	Avaliados dois períodos: pré-fortificação e pós-fortificação	-	Houve melhora significativa no quadro de anemia após a fortificação das farinhas, o que sugere que a intervenção foi efetiva no controle da deficiência de ferro	O estudo não permite atribuir tal resultado apenas à implantação dessa medida

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Carmem Silva et al. Avaliação dos teores de ferro em farinhas de trigo fortificadas, São Paulo, Brasil / Evaluation of iron content in fortified wheat flour, São Paulo, Brazil. Rev. Inst. Adolfo Lutz 2006; 65(3):181-185, set.-dez.	Avaliar os teores de Fe em farinhas de trigo comercializadas no estado de São Paulo e comparar com as recomendações	Estudo analítico	Estado de São Paulo	85 amostras de farinhas de trigo fortificadas com Fe (uso doméstico e industrial)	Abril a junho de 2006	O teor de fortificação previsto na legislação é de 42 mg de Fe/kg de farinha	34,1% das amostras encontravam-se no limite de tolerância (3,4-5,0 mg de Fe/100g), 51,8%, acima e 14,1%, abaixo do valor estabelecido	Os resultados apontam para a falta de controle no processo de fortificação das farinhas por parte das indústrias
C.A. Costa et al. Anemia em pré-escolares atendidos em creches de São Paulo: perspectivas decorrentes da fortificação das farinhas de trigo e milho.	Avaliar o impacto da fortificação de farinhas com Fe na prevalência de anemia em pré-escolares	Estudo transversal	Butantã-SP	476 crianças de 2 a 5 anos	3 meses	Não foram mencionados os alimentos consumidos pelas crianças.	Houve redução na prevalência de anemia quando efetuada a comparação antes e depois da fortificação	Na prática há falta de dados comprovando a efetividade do programa de fortificação
LH Miglioranza et al. Effectiveness of fortification of flour-derived products with hydrogen-reduced elemental iron on iron-deficiency anaemia in children and adolescents in southern Brazil. Public Health Nutrition: 12(2), 244–248.	Avaliar a efetividade da fortificação de farinhas com Fe na prevalência de anemia por deficiência de Fe em crianças e adolescentes	Estudo clínico randomizado	Londrina, Paraná	162 crianças e adolescentes	6 meses	100g de alimentos derivados de farinha de milho fortificado com Fe reduzido	Houve redução estatisticamente significativa na prevalência de anemia	O resultado favorável do estudo pode ser explicado pelos métodos de moagem e degerminação usados para transformar o grão em farinha. Estes métodos foram responsáveis por diminuir o ácido fítico no germe do grão.

Quadro 3 .Resumo dos estudos internacionais que avaliaram o impacto da fortificação das farinhas com ácido fólico.

Estudo	Objetivo	Metodologia				Resultados	Observações	
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo			Teores de fortificação
Kalmbach, R. D. et al. Circulating folic acid in plasma: relation to folic acid fortification. Am J Clin Nutr. 2008, 88: 763-8.	Avaliar o efeito da fortificação obrigatória de cereais com ácido fólico nas concentrações de ácido fólico circulante e de 5-metiltetrahydrofolato (5MeTHF) na coorte de descendentes do Estudo de Framingham	Transversal	-	1703 participantes do "Framingham Offspring Study, sendo 1103 indivíduos examinados antes de setembro de 1996 (pré-fortificação) e 600 indivíduos examinados entre setembro de 1997 a agosto de 1998 (pós-fortificação)	Avaliados dois períodos: antes da fortificação e após a fortificação	140 µg de ácido fólico/100g de farinha	A fortificação aumentou significativamente as concentrações de ácido fólico circulantes, do folato plasmático total e 5MeTHF. Uma associação linear positiva foi observada entre o consumo de alimentos fortificados e suplementos e concentrações de ácido fólico circulante	
Ricks DJ, Rees CA, Osborn KA, Crookston BT, Leaver K, Merrill SB, et al. Peru's national folic acid fortification program and its effect on neural tube defects in Lima. Rev PanamSaludPublica. 2012;32(6):391-8.	Avaliar o impacto do programa de fortificação da farinha de trigo com ácido fólico do Peru e o efeito na prevalência de nascidos com DTN em Lima e comparar as exigências legais com normas internacionais.	Retrospectivo	Peru	Dados de nascimentos coletados no Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) entre 2001 e 2008	Avaliados dois períodos: antes da fortificação (2004 e 2005) e após a fortificação (2007 e 2008)	1,21mg a 2,19 mg de ácido fólico/kg de farinha (média: 1,78 mg de ácido fólico/kg)	Houve aumento de 59% na prevalência de espinha bífida (RR 1,59; 95% IC 1,15-2,22), diminuição de 64% na prevalência de anencefalia (RR 0,36, 95% IC 0,18 - 0,70), redução de 100% na prevalência deencefalocele (RR 1,00; IC 95% 1,00 - 1,00) e aumento de 2% na prevalência total de DTN (RR 1,02; IC 95% 0,77 - 1,35)	O nível de fortificação exigido pela legislação no Peru (1,2mg/kg) é menos da metade do recomendado pela OMS (2,6 mg/kg)



Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Hoekstra et al. Integrated risk-benefit analyses: Method development with folic acid as example. Food and Chemical Toxicology 46 (2008) 893-909.	Apresentar um modelo integrado de avaliação risco-benefício aplicado ao consumo de pão fortificado com diferentes níveis de ácido fólico pela população holandesa.	-	Holanda	Mulheres de 19 a 50 anos (prevenção de DTN); toda a população (prevenção de anemia megaloblástica) ; idosos acima de 65 anos (risco de deficiência de vitamina B12); toda a população (efeitos protetores ou promotores de câncer); indivíduos com lesões pré-neoplásicas não diagnosticadas e ou não tratadas. (efeitos em pessoas com lesões pré-neoplásicas)	-	70 µg de ácido fólico/100g de pão; 140µg de ácido fólico/100g de pão; 280 µg de ácido fólico/100g de pão; 420 µg de ácido fólico/100g de pão	A fortificação do pão com até 280µg de ácido fólico/100g resultou em efeito benéfico à saúde. O nível de fortificação de 70µg/100g de pão pareceu ser o recomendável. Os resultados finais estão relacionados com as suposições da associação entre câncer colo retal e consumo de folato	Os resultados têm alto grau de incerteza, principalmente porque não há dados de qualidade disponíveis para estimar a função dose-resposta para o câncer colorretal

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Rabovskaja et al. The cost-effectiveness of mandatory folic acid fortification in Australia. The Journal of Nutrition, 2013.	Analisar o custo-efetividade da fortificação mandatória da farinha de trigo com ácido fólico no pão versus a fortificação voluntária de alimentos	-	Austrália	População australiana	2004 a 2006	-	Fortificação voluntária: previsão de 399 casos de DTN/ano. Fortificação mandatória: previsão de 368 casos de DTN/ano. Assim a fortificação mandatória preveniria 31 casos/ano de DTN. A fortificação mandatória foi efetiva e apresentou resultado positivo de custo-efetividade para a população australiana, com benefícios em longo prazo.	Mesmo com a fortificação mandatória, o consumo médio de ácido fólico a partir da dieta por mulheres em idade fértil ficou abaixo do nível recomendado para prevenir DTN
Kloosterman et al. Safe addition of vitamins and minerals to foods: setting maximum levels for fortification in the Netherlands. Eur J Nutr, 2007.	Desenvolver modelo de avaliação risco para estimar os níveis máximos seguros de fortificação de vitaminas e minerais em alimentos	-	Holanda	População holandesa	-	-	Foram utilizados os valores de UL da Europa e dados nacionais de consumo (Holanda) para estimar os níveis máximos de fortificação de alimentos (MSFLs) para vários grupos etários. Também foi definido o nível de fortificação permitido (AFL). Crianças com até 6 anos de idade: MSFL de 0µg/100kcal Homens de 18 a 30 anos: MSFL entre 67 e 71µg/100 kcal e AFL:100µg/100kcal Mulheres acima de 65 anos: MSFL de 110µg/100kcal.	-

Estudo	Objetivo	Metodologia				Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo		
Verkaik-Kloosterman et al. Evaluation of the Dutch general exemption level for voluntary fortification with folic acid. National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands. 2012;32(6):391-8.	Estimara ingestão de folato em crianças holandesas	Modelagem estatística	Holanda	1279 crianças entre 2 e 6 anos de idade (Inquéritos Nacionais de Consumo Alimentar da Holanda 2005/2006)	Dados de consumo alimentar de crianças para 2005-2006 e dados de composição nutricional de alimentos de 2009	Todos os alimentos fortificados com ácido fólico no mercado Estimou-se que os níveis de fortificação no período avaliado eram suficientes para a proteção das crianças. Menos de 5% das crianças estariam expostas à ingestão de ácido fólico acima de UL	Limitações: (1) os dados de consumo alimentar eram anteriores à nova legislação nacional sobre fortificação voluntária com ácido fólico e diversos novos produtos foram introduzidos no mercado após este período; (2) os níveis de ácido fólico foram obtidos a partir da rotulagem nutricional e não por análises laboratoriais; (3) o estudo foi focado somente em crianças mais jovens e não considerou outros grupos etários.

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
<p>Volset et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during randomized trials: meta-analyses of data on 50000 individuals. Lancet 2012 6736(12):620 01-7.</p>	<p>Avaliar o efeito da suplementação de ácido fólico na incidência de câncer</p>	<p>Metanálise</p>	<p>Reino Unido, Estados Unidos, Holanda, Noruega, França, Canadá, Austrália e Índia</p>	<p>49621 participantes de 13 pesquisas</p>	<p>Tratamento de 5,2 anos (em média)</p>	<p>0,5mg/dia a 40mg/dia de suplemento de ácido fólico</p>	<p>A suplementação quadruplicou as concentrações plasmáticas de ácido fólico, mas não teve efeito significativo na prevalência de câncer e não houve qualquer tendência de aumento dessas prevalências com tratamentos mais longos</p>	<p>A suplementação de ácido fólico não aumenta ou diminui substancialmente a incidência de câncer sítio-específico nos 5 primeiros anos de tratamento, e as estratégias de fortificação de farinhas e outros produtos à base de cereais com ácido fólico envolvem doses que são de ordem de grandeza ainda menor do que as de suplementação dos estudos randomizados analisados</p>

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
J Kim et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer in a Korean population. EJCN 2009; 1-8.	Avaliar a associação entre ingestão de folato e risco de câncer retal	Estudo caso-controle	Coreia	596 casos e 509 controles na faixa etária de 30-79 anos	2001 a 2004	-	Verificou-se nas mulheres uma associação estatisticamente significativa com o consumo total de folato e a diminuição na prevalência do câncer retal	-
Kim Dong-Hyun et al. Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer. Cancer Causes Control 2010 doi 10.1007/s10552-010-9620-8.	Avaliar o efeito da ingestão de ácido fólico na incidência de câncer de cólon	Estudos de risco relativo a partir de 13 estudos prospectivos de coortes	Estados Unidos, Canadá, Suécia, Holanda	725.134 participantes na linha de base	Estudos de coortes de 6 a 20 anos de acompanhamento	Avaliada ingestão total de folato/dia	Houve redução de risco de 2% (95% CI 0-3%) para cada aumento de 100µg/dia na ingestão total de folato. O estudo não corrobora estudos que apontaram risco aumentado de câncer de colo retal, dentro das faixas das suplementações estudadas.	-

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Ralucalonescu - Ittu et al. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products; time trend analyses in Quebec, Canadá. BMJ 2009;338:b1673.	Avaliar o impacto da fortificação de produtos de cereais com ácido fólico na prevalência de defeitos cardíacos congênitos	Estudo de base populacional	Canadá	Amostra de bebês nascidos no período de 1990-2005 identificados com graves defeitos cardíacos congênitos	16 anos (1990 a 2005)	-	Houve diminuição significativa na prevalência de nascimento de cardiopatias congênitas graves	Existe a hipótese de que o ácido fólico possa ter um efeito preventivo sobre defeitos cardíacos. A associação entre o ácido fólico e defeitos cardíacos congênitos, no entanto, ainda é inconclusiva. O nível ideal da ingestão de ácido fólico necessário para alcançar uma redução na prevalência do nascimento das cardiopatias congênitas graves ainda não está claro, assim como a relação dose-efeito entre a ingestão de ácido fólico e a prevalência de nascimento de cardiopatias congênitas graves.

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
RM Weggemans,G. Schaafsma, D. Kromhout.Toward on optimal use of folic acid: advisory report of the Health Council of the Netherlands. EJCN 2009; 63, 1034-1036.	-	-	Holanda	Mulheres que desejavam engravidar	10 anos (1996 a 2006)	Aporte adicional de ácido fólico variando de 5% a 36%	Houve redução na prevalência das doenças do tubo neural de 10 casos por 10.000 para 06 casos por 10.000. As crianças apresentaram grande risco em exceder o limite superior de ingestão segura de ácido fólico	Benefícios: prevenção de defeitos do tubo neural e deficiência de folato; riscos: mascarar a deficiência da vitamina B12; efeitos incertos: risco de câncer de colón da suplementação de ácido fólico e da fortificação alimentar. Aconselhou-se a aumentar o consumo de ácido fólico, no momento da concepção, principalmente para as mulheres com baixo nível educacional. Recomendou-se aumento no controle da fortificação voluntária por meio de rotulagem clara, pois as crianças estão em risco de apresentar ingestão excessiva de ácido fólico. Não há razão para aumentar a ingestão de folato para toda a população.

Estudo	Objetivo	Metodologia				Resultados	Observações	
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo			Teores de fortificação
Peña AS et al. Folate fortification and supplementation do not provide vascular health benefits in type 1 diabetes. JPediatr. 2013 Jul;163(1):255-60	Avaliar o impacto da fortificação de pães com ácido fólico	Ensaio clínico randomizado	Austrália	20 crianças diabetes tipo 1	6 meses pré e 6 meses pós-fortificação	Pão fortificado com 120 µg/100g de pão	A fortificação não afetou a função vascular	
Mason JB et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(7):1325-9	Avaliar o impacto da fortificação de farinhas com ácido fólico	Estudo ecológico	EUA e Canadá	80.000.000 indivíduos nos EUA e 34.000.000 no Canadá	-	EUA: 140µg/100g de farinha Canadá: 150 µg/100g de farinha	Verificou-se um acréscimo de 4 a 6 casos de câncer a cada 100.000 habitantes nas taxas de incidência de câncer	O aumento na incidência começa antes(1995) de a fortificação estar totalmente efetiva no começo de 1998

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Jung Eun Lee; Andrew T. Chan. Fruit, Vegetables, and Folate: Cultivating the Evidence for Cancer Prevention. <i>Gastroenterology</i> 2011;141:98-105	-	Estudo de coorte	EUA	43.512 homens e 56.011mulheres na faixa etária de idade 50 a 74 anos	Pré e pós-fortificação (1973 a 2007) * A fortificação ocorreu em 1996-1998	140 µg/100g de farinha	Não houve aumento do risco de câncer colo-retal	-
Stolzenberg-Solomon RZ et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. <i>Am J Clin Nutr</i> 2006; 83(4):895-904	-	Ensaio clínico randomizado	EUA	25.400 mulheres na faixa etária de 55-74 anos	1993 a 2003 (pré e pós-fortificação)	140 µg/100g de farinha	Para folato total(natural + suplementado + fortificado)superior a 853µg/d (HR = 1,32: CI 1,04-1,68) houve maior risco de câncer de mama	-

Estudo	Objetivo	Metodologia				Teores de fortificação	Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo			
Zschäbitz S et al. B vitamin intakes and incidence of colorectal cancer: results from the Women's Health Initiative Observational Study cohort. Am J Clin Nutr. 2013 Feb;97(2):332-43.	-	Estudo de coorte	EUA	88.045 mulheres na faixa etária de 50-79 anos	1993 a 2009 (pré e pós-fortificação)	140 µg/100g de farinha	Para folato total(natural + fortificado - suplementado)superior a343µg/dia, verificou-se a chance 54% maior de desenvolverem câncer colo-retal(HR = 1,54: CI 1,09-2,16) e risco três vezes maior (HR = 3,24: CI 2,23-4,72), tomando-se como referência a ingestão inferior a 189 µg/dia	-
Piyathilake CJ et al. Mandatory fortification with folic acid in the United States appears to have adverse effects on histone methylation in women with pre-cancer but not in women free of pre-cancer. International Journal of Women's Health, v1 p121-127, 2004. USA.	-	Estudo retrospectivo	EUA	Mulheres com risco de desenvolver câncer cervical	Pré e pós-fortificação	140 µg/100g de farinha	A fortificação com ácido fólico aumenta o risco de transformação maligna em células iniciadas	O estudo tem a limitação de não avaliar a ingestão e os níveis séricos de ácido fólico

Estudo	Objetivo	Metodologia				Teores de fortificação	Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo			
Hirsch S et al. Colon cancer in Chile before and after the start of the flour fortification program with folic acid. Eur J GastroentHepatol, 21:436-439, 2009.	Avaliar os impactos do programa de fortificação de farinhas com ácido fólico.	Estudo descritivo de base populacional	Chile	População chilena	Pré e pós-fortificação * A fortificação ocorreu em 2000	220 µg/100g de farinha	Houve redução de 40% nos defeitos de tubo neural, aumento dos níveis séricos de folato e aumento da taxa de alta hospitalar por câncer de cólon, câncer de mama e doença cardíaca isquêmica	As limitações do estudo é que analisam a alta hospitalar e não incidência de câncer, e não reconhece que as taxas de mortalidade por câncer colo-retal começaram a aumentar em 1990 ou seja, 11 anos antes do início da fortificação
Tighe P, et al. A dose-finding trial of the effect of long-term folic acid intervention: implications for food fortification policy. AJCN, 93:11-8, 2011.	Avaliar o impacto da intervenção com ácido fólico em pacientes com doença cardíaca isquêmica	Estudo clínico randomizado, duplo-cego	Irlanda	Pacientes com doença cardíaca isquêmica prévia	-	Ácido fólico nas doses de 0,2mg; 0,4 mg e 0,8 mg e placebo	0,2 mg/dia por 6 meses efetivamente diminuiu HCy	O estudo foi efetuado em pacientes, em vez de utilizar indivíduos da comunidade, uma vez que na Irlanda não existe fortificação mandatória
Cole BF et al. Polyp Prevention Study Group. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. JAMA. 2007 Jun 6;297(21):2351-9.	Verificar se há aumento na recorrência de 3 ou mais adenomas coloreticais, com a ingestão de ácido fólico	Ensaio clínico	-	-	6 anos	1000 µg de ácido fólico	O aumento de risco que se observou de ter 3 ou mais pólipos em 6 anos foi devido a uma diminuição de risco no grupo controle e não a um aumento de recorrência no grupo que usou ácido fólico	-

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Clarke R et al. Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials. J Inherit Metab Dis. 2011 Feb; 34(1):83-91.	-	Metanálise	-	40.000 indivíduos	-	800 µg/dia a 40.000 µg/dia	Não foi verificado nenhum aumento significativo nos níveis de homocisteína e doenças vasculares	A fortificação de farinhas e outros cereais envolvem doses de ácido fólico que são em média uma ordem de magnitude menores que as doses usadas nestes ensaios clínicos
Wien TN et al. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2012 Jan 12;2(1):e000653. Wien et al 2012.	Avaliar o risco de câncer pelo uso de suplementos de ácido fólico	Revisão sistemática e metanálise	-	10 estudos (38.233 indivíduos)	-	-	<p>Nos 10 estudos analisados, foi detectado um risco relativo (RR) de 1,07 (95% IC 1,00-1,14).</p> <p>Meta-análise de 6 estudos relatando câncer de próstata mostrou RR de 1,24 (95% IC 1,03 – 1,49) para homens recebendo ácido fólico, comparados com controles.</p> <p>Não foi verificada nenhuma diferença significativa para qualquer outro tipo de câncer.</p> <p>A mortalidade por câncer relatada em 6 estudos não mostrou diferença significativa entre grupos suplementados e controles (RR 1,09 95% IC 0,90 – 1,30).</p>	

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Stevens VL et al. High levels of folate from supplements and fortification are not associated with increased risk of colorectal cancer. Gastroenterology. 2011 Jul;141(1):98-105.	Avaliar o risco de câncer colorretal e a suplementação e fortificação com folato	Estudo de coorte	-	43.512 homens e 56.011 mulheres do :CancerPreventionStudy II (CPS-II) Nutrition Cohort	-	-	A ingestão de altos níveis de folato reduziu o risco de câncer colo-retal. Não houve evidência que de a fortificação ou suplementação com esta vitamina aumentou o risco de câncer colo-retal.	-
Gibson TM et al. Pre- and postfortification intake of folate and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study in the United States. Am J Clin Nutr. 2011 Oct;94(4):1053-62.	Avaliar o risco de câncer colorretal e a fortificação de folato	Estudo de coorte	EUA	525.488 pessoas com idades entre 50 a 71 anos da NIH-AARP Diet and Health Study-a US cohort	8,5 anos	-	A ingestão de folato foi associada à diminuição de risco de câncer colo-retal	Considerando que a sequência adenoma-carcinoma pode demorar ≥10 anos, um seguimento adicional é necessário para examinar totalmente o efeito da fortificação com o ácido fólico

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Surén P et al. Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children. JAMA. 2013; 309(6):570-577.	Avaliar a suplementação pré-natal de ácido fólico e o risco de autismo	Estudo de coorte	Noruega	-	-	-	Suplementação pré-natal de ácido fólico por volta do tempo de concepção foi associada a um menor risco de autismo	Embora estes achados não estabeleçam causalidade, eles apoiam a suplementação pré-natal de ácido fólico
López-Camelo S. Jorge et al. Folic Acid Flour Fortification: Impact on the Frequencies of 52 Congenital Anomaly Types in Three South American Countries.	Avaliar o impacto da fortificação de farinhas com ácido fólico e o risco de anomalias congênitas	-	Chile, Argentina e Brasil	-	Pré e pós-fortificação	-	A ocorrência total da espinha bífida diminuiu significativamente e de forma consistente em todos os três países. A anencefalia isolada também diminuiu nos três países, enquanto a redução da cefalocele só foi significativa em sua forma isolada no Chile. A fortificação de alimentos com ácido fólico previne DTN, mas não outros tipos de anomalias congênitas.	-
Lucock Mark and Yates Zoe. Folic acid fortification: a double-edged sword. Clinical Nutrition and Metabolic Care 2009, 12:555-564.	Analisar o impacto da adição de ácido fólico na saúde humana	Comentário	-	-	-	-	Embora o folato modifique de forma benéfica o risco de uma variedade de câncer e previna a iniciação de tumores em outros momentos parece facilitar a progressão de lesões pré-cancerosas para adenocarcinomas do colo retal, taxas de câncer do colo retal, de mama e próstata. É essencial obter compreensão mais completa do risco da fortificação obrigatória com ácido fólico.	-

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Manson B Joel. Folate consumption and cancer risk: a confirmation and some reassurance, but we're not out of the woods quite yet. Am J Clin Nutr 2011;94:965-6.	-	Comentário	-	-	-	-	Na maioria das situações, a disponibilidade adequada de ácido fólico parece assumir o papel de agente protetor do câncer aumentando a estabilidade genética e diminuindo a ativação celular dos pró-carcinógenos. Porém, um indivíduo que abriga uma neoplasia, o consumo abundante de folato pode facilitar a proliferação de células neoplásicas, transformando a vitamina E em um agente que provoca câncer. Pouca ou nenhuma proteção foi observada quando o consumo total folato foi superior a 500 µg/d.	-
WaniNissar Ahmad. Folate malabsorption is associated with down-regulation of folate transporter expression and function at colon basolateral membrane in rats. British Journal of Nutrition (2012), 107, 800-808.	Verificar se há má absorção de ácido fólico durante o alcoolismo	-	-	-	-	-	Verificou-se que a determinação dos níveis de ácido fólico foi de primordial importância para confirmar a associação entre alcoolismo e deficiência de ácido fólico.	-



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
MierzeckiArthur et al. Is there an effect of folic acid supplementation on the coagulation factors and C-reactive protein concentration in subjects with atherosclerosis risk factors? Postepy Hig Med Dosw (online), 2012; 66: 696-701.	Verificar o efeito da suplementação com ácido fólico sobre os fatores de coagulação e de proteína C-reativa, em indivíduos com risco de aterosclerose	-	-	-	-	-	Os resultados sugerem que existe um efeito de suplementação de ácido fólico nas concentrações (fator de Von Willebrand) em indivíduos com fatores de risco para aterosclerose. O ácido fólico pode atrasar a formação de lesões ateroscleróticas.	-

Quadro 4 .Resumo dos estudos nacionais que avaliaram o impacto da fortificação das farinhas com ácido fólico.

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Orioli IM, Nascimento RL, López-Camelo JS, Castilla EE. Effects of Folic Acid Fortification on Spina Bifida Prevalence in Brazil. Birth Defects Research (Part A) 2011. 91:831-835.	Verificar a efetividade da fortificação de farinhas com ácido fólico na prevalência de espinha bífida	Transversal	Brasil	2.747.277 nascidos vivos, em 2004, e 2.798.949 , em 2006	2 anos (2004 a 2006)	150 µg/100g de farinha (RDC n. 344/2002)	Houve redução estatisticamente significativa de 39% na prevalência da espinha bífida ao comparar os anos de 2004 e 2006 (representando o antes e o depois da fortificação das farinhas no país), após ajuste dos nascimentos por estado.	As principais limitações do estudo são as próprias limitações do Sinasc em termos de qualidade dos dados
J. B. Aguiar Marcos et al. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. Jornal de Pediatria 2003; Vol. 79, n. 2, 2003.	Avaliar a prevalência e os fatores associados aos defeitos no tubo neural (DFTN) em crianças do Hospital das Clínicas da UFMG	Estudo transversal	Minas Gerais	18.807 crianças, sendo 18.258 recém-nascidos vivos e 549 natimortos	10 anos 10 anos (entre 1990 e 2000)	-	A prevalência dos DFTN foi de 4,73:1.000 partos, considerada alta quando comparada à literatura (1:1000). Os DFTN foram mais frequentes entre os recém-nascidos vivos de baixo peso (< 2,500g), p< 0,001 e menos frequente entre os filhos de múltiparas (> 3 gestações), p= 0,007. Os DFTN mais frequentes foram mielomeningocele (47,2%), anencefalia (26,9%) e encefalocele (16,9%).	-

Estudo	Objetivo	Metodologia					Resultados	Observações
		Tipo de estudo	Local	Amostra	Tempo do estudo	Teores de fortificação		
Santos, L. M. P., et al. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. Bull World Health Organ 2016; 94: 22-29.	Determinar se a fortificação de farinhas de trigo e de milho com ácido fólico e ferro é efetiva na prevenção de doenças do tubo neural.	Estudo retrospectivo de base populacional	Brasil (regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul)	Crianças (18.120.587 registros de nascimentos)	Período pré-fortificação (2001 a 2004) e pós-fortificação (2005 a 2014).	150 µg/100g de farinha (RDC n. 344/2002)	A fortificação obrigatória de farinhas foi acompanhada de redução significativa da prevalência de doenças no tubo neural (30,1%).	

APÊNDICE II - Dados de consumo de ácido fólico estimados da POF 2008-2009

Tabela 1. Consumo médio de ácido fólico sintético (microgramas) por percentis em homens.

Grupo etário	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
10-13 anos	48,1	59,6	82,6	115,4	157,9	204,4	236,7
14-18 anos	57,3	70,1	96,2	133,2	179,8	231,0	266,5
19-59 anos	53,8	65,9	90,8	126,0	170,2	219,2	253,8
>=60 anos	42,9	53,2	74,3	104,6	142,9	186,6	216,4

Tabela 2. Consumo médio de ácido fólico sintético (microgramas) por percentis em mulheres.

Grupo etário	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
10-13 anos	47,2	58,2	81,1	113,5	155,2	201,5	233,3
14-18 anos	49,2	61,2	84,6	118,3	160,5	207,3	240,3
19-59 anos	42,9	53,1	74,2	104,5	143,3	186,7	217,2
>=60 anos	35,7	44,4	62,8	89,4	123,8	162,4	190,0
Gestantes 19-47 anos	48,6	59,3	83,0	117,0	159,2	206,4	237,1
Lactantes 19-47 anos	41,8	52,0	72,8	102,6	141,3	185,3	216,0

Tabela 3. Consumo médio de folato natural (μg) em cada percentil de consumo de ácido fólico (sintético) por homens.

Grupo etário	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
10-13 anos	207,4	206,5	208,5	211,4	233,7	235,5	246,8
14-18 anos	229,7	228,7	226,3	224,2	298,4	309,0	327,3
19-59 anos	232,5	234,1	236,5	240,7	284,1	285,3	300,1
>=60 anos	207,1	210,6	214,5	218,6	260,6	275,0	284,2

Tabela 4. Consumo médio de folato natural (μg) em cada percentil de consumo de ácido fólico (sintético) por mulheres.

Grupo etário	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
10-13 anos	184,4	183,7	185,9	186,7	215,2	233,9	241,7
14-18 anos	180,6	182,3	183,3	191,2	224,9	245,5	251,6
19-59 anos	181,5	184,4	184,8	188,4	211,3	214,1	222,3
>=60 anos	178,3	184,5	186,2	186,1	218,2	233,4	246,8
Gestantes 19-47 anos	179,3	191,2	201,0	204,8	187,2	213,7	204,9
Lactantes 19-47 anos	182,8	187,6	197,7	202,7	215,1	220,4	229,7

APÊNDICE III - Dados de consumo de ferro estimados da POF 2008-2009

Tabela 1. Consumo médio de ferro da fortificação (mg) em cada percentil de consumo de ferro natural em homens.

Grupo etário	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
10-13 anos	2,03	1,81	1,86	2,19	3,97	4,17	4,27
14-18 anos	2,80	2,69	2,66	2,82	4,50	4,71	4,83
19-59 anos	2,19	2,19	2,38	2,64	3,88	3,98	4,04
>=60 anos	1,74	1,79	2,11	2,20	3,16	3,21	3,36

Tabela 2. Consumo médio de ferro da fortificação (mg) em cada percentil de consumo de ferro natural por mulheres.

Grupo etário	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
10-13 anos	1,86	2,09	2,19	2,32	3,99	4,22	4,43
14-18 anos	2,85	2,61	2,56	2,80	3,78	3,97	4,09
19-59 anos	1,99	1,99	2,15	2,35	3,11	3,25	3,31
>=60 anos	1,54	1,58	1,65	1,80	2,85	2,93	2,98
Gestantes 19-47 anos	1,99	1,78	2,72	2,86	3,77	3,95	4,25
Lactantes 19-47 anos	1,15	1,19	1,72	1,85	3,84	4,07	4,25

Tabela 3. Consumo médio de ferro (mg) em cada percentil de consumo de ferro natural em homens.

Grupo etário	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
10-13 anos	4,1	4,7	6,0	7,6	9,4	11,2	12,4
14-18 anos	5,0	5,8	7,1	9,0	11,0	13,0	14,3
19-59 anos	5,2	6,0	7,4	9,3	11,3	13,4	14,7
>=60 anos	4,2	4,8	6,1	7,7	9,6	11,5	12,8

Tabela 4. Consumo médio de ferro (mg) em cada percentil de consumo de ferro natural por mulheres.

Grupo etário	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
10-13 anos	3,8	4,4	5,5	7,0	8,8	10,5	11,7
14-18 anos	3,9	4,5	5,7	7,2	9,0	10,8	11,9
19-59 anos	3,5	4,1	5,2	6,3	7,9	10,1	11,2
>=60 anos	3,0	3,6	4,7	6,0	7,5	9,2	10,1
Gestantes 19-47 anos	3,7	4,2	5,5	6,9	8,7	10,4	11,7
Lactantes 19-47 anos	3,9	4,6	5,8	7,3	9,2	10,9	12,1

APÊNDICE IV- Avaliação da adequação de ácido fólico em cada cenário de fortificação (consumo de folato fortificado e total em cada percentil de folato da fortificação)

Planilha Excel (Cálculos fortificação de farinhas- ácido fólico_relatório) disponível em \\ANVSSDF17\ggali\GGALI\GGALI (DOCUMENTOS ANTIGOS)\GT Fortificação\Planilha cálculo Relatório.

APÊNDICE V- Análise da faixa de adequação para ácido fólico

Meta: atingir EAR para $\geq 50\%$ das pessoas daquela faixa etária, sem exceder UL.

Em 100g de farinha:

Sexo	Faixa etária	150 µg	100 µg	110 µg	120 µg	130 µg	140 µg	160 µg	170 µg	180 µg	190 µg	200 µg	210 µg	220 µg	230 µg	
Masculino	10-13															
	14-18															
	19-59															
	>60															
Feminino	10-13															
	14-18															
	19-59															
	>60															
	Gestantes															
	Lactantes															

Vermelho: supera UL

Verde: atinge EAR para pelo menos 50% das pessoas daquele grupo

Amarelo: não atinge EAR para pelo menos 50% das pessoas daquele grupo.

A faixa de fortificação de 140 µg/100g a 220 µg/100g atinge EAR para $\geq 50\%$ das pessoas de todas as faixas etárias de homens e mulheres, exceto gestantes e lactantes, sem apresentar risco de consumo excessivo (área hachurada). No entanto, estes dados não consideraram a ingestão de ácido fólico proveniente de suplementos e outros alimentos fortificados.

APÊNDICE VI- Avaliação da adequação de ferro em cada cenário de fortificação (consumo de ferro total em cada percentil de consumo de ferro natural)

Planilha Excel (Cálculos fortificação de farinhas- ferro_relatório) disponível em \\ANVSSDF17\ggali\GGALI\GGALI (DOCUMENTOS ANTIGOS)\GT Fortificação\Planilha cálculo Relatório.

APÊNDICE VII - Análise da faixa de adequação para ferro

Meta: atingir EAR para $\geq 50\%$ das pessoas daquela faixa etária, sem exceder UL.

Em 100g de farinha:

Sexo	Faixa etária	4,2 mg	3,2 mg	5,2 mg	6,2 mg	7,2 mg	8,2 mg	9,2 mg	10,2 mg	17,2 mg	26,2 mg	27,2 mg
Masculino	10-13											
	14-18											
	19-59											
	>60											
Feminino	10-13											
	14-18											
	19-59											
	>60											
	Gestantes											
	Lactantes											

Vermelho: supera UL

Verde: atinge EAR para pelo menos 50% das pessoas daquele grupo

Amarelo: não atinge EAR para pelo menos 50% das pessoas daquele grupo.

A faixa de fortificação de 3,2 mg/100g a 26,2mg/100g atinge EAR para $\geq 50\%$ das pessoas de todas as faixas etárias de homens e mulheres, exceto gestantes, sem apresentar risco de consumo excessivo (área hachurada). No entanto, a partir de 5,2 mg/100g melhora a cobertura para a faixa de mulheres de 19 a 59 anos.