

MARIZE MELO DOS SANTOS

EFICÁCIA DAS INTERVENÇÕES COM SULFATO FERROSO E COM FERRO  
BISGLICINA QUELATO NO TRATAMENTO DA ANEMIA NUTRICIONAL  
FERROPRIVA EM ESCOLARES DO MUNICÍPIO DE TERESINA

RECIFE-PE

2003

MARIZE MELO DOS SANTOS

EFICÁCIA DAS INTERVENÇÕES COM SULFATO FERROSO E COM FERRO  
BISGLICINA QUELATO NO TRATAMENTO DA ANEMIA NUTRICIONAL  
FERROPRIVA EM ESCOLARES DO MUNICÍPIO DE TERESINA

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação  
em Nutrição da Universidade Federal de  
Pernambuco, como parte dos requisitos para  
obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz

Co-orientadora: Profa. Dra. Nadir do Nascimento  
Nogueira

RECIFE-PE 2003

**Santos, Marize Melo dos**

**Eficácia das intervenções com sulfato ferroso e com ferro bisglicina quelato no tratamento da anemia nutricional ferropriva em escolares do município de Teresina / Marize Melo dos Santos. – Recife : O Autor, 2003.**

**104 folhas : il., fig., tab.**

**Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Nutrição, 2003.**

**Inclui bibliografia, anexos e apêndices.**

**1. Anemia (Ferro) – Tratamento – Escolares – Teresina (PI). 2. Ferro bisglicina quelato – Sulfato ferroso – Intervenções. 3. Deficiência de ferro – Criança – Tratamento. 4. Anemia ferropriva – Prevalência. 5. Carência de ferro – Suplementação e fortificação – Escolares. I. Título.**

**612.39-084-053.2 CDU (2.ed.)**

**UFPE**

*“Se verdadeiramente vale a pena fazer uma coisa, vale a pena fazê-la a todo custo”.*

*G.K. Chesterton*

*Escritor Britânico*

## **DEDICATÓRIA**

*Ao meu filho, Breno, que tendo sido imposto à minha ausência, soube se conduzir pelos caminhos da dignidade e da sabedoria.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Sílvio Mendes, Presidente da Fundação Municipal de Saúde de Teresina, pela imensurável colaboração dispensada a este trabalho, colocando à nossa disposição a infra-estrutura necessária para a realização dos exames laboratoriais.

A Empresa Mabel, na pessoa de Rita de Cássia, pelo interesse e colaboração na confecção do produto fortificado.

As diretoras e aos funcionários das escolas, mães, pais e crianças, que participaram deste estudo com dedicação e respeito.

A Nadir Nogueira, colega de trabalho, cuja orientação foi fundamental no início e durante o trabalho experimental.

A Ilma Kruze, pelo apoio dispensado em todos os momentos deste trabalho, se colocando sempre pronta a ajudar.

A Geânia, colega de trabalho, e aos alunos do curso de nutrição da Universidade Federal do Piauí, pela grande colaboração durante o desenvolvimento do trabalho de campo.

A Jocélio, que sempre me socorreu nos momentos de dificuldade na arte da computação.

A Malaquias Batista, que colocou à disposição deste trabalho os recursos necessários para a realização das análises estatísticas, nas dependências do Mestrado Materno-infantil do IMIP.

A José Natal, pela realização do plano de análise estatística dos dados, sempre competente, metuculoso e paciente.

A minha família, pelo apoio e incentivo constantes, sobretudo nos momentos de fraquezas e inseguranças.

Aos colegas e funcionários do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Piauí, pela compreensão e incentivo durante os quatro anos de afastamento, em especial a Alice e Zina que me representaram junto a essa Instituição por esse longo período de ausência.

Aos colegas do Doutorado, pela convivência unida, harmoniosa e profissional com que todos conduziram o Curso.

Enfim, a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, se fizeram presentes nesses quatro anos da minha vida, dando força e coragem, seja profissionalmente, seja sentimentalmente.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

*A Alcides da Silva Diniz, pela orientação precisa e necessária em todos os momentos, desde as prévias para a minha tomada de decisão em concorrer para uma vaga no Programa de Pós-graduação, até os instantes finais desta jornada. Mesmo nos momentos em que o vi sobrecarregado de tarefas ou preocupado com problemas outros, sempre atendeu às minhas solicitações.*

## RESUMO

A deficiência de ferro é a principal causa das anemias nutricionais e tem sido considerada como um problema de saúde pública de grande relevância, em termos de magnitude, distribuição espacial e danos à saúde. Objetivando avaliar a eficácia da suplementação com sulfato ferroso e com ferro bisglicina quelato no tratamento de escolares anêmicos, foi desenvolvido um ensaio clínico comunitário, randomizado e controlado, envolvendo crianças de 7 a 11 anos de idade, frequentando escolas públicas na cidade de Teresina. De um total de 747 crianças, foi selecionada uma amostra de 141 escolares com níveis inadequados de hemoglobina ( $< 12,0\text{g/dl}$ ) e alocados em dois grupos de tratamento: 73 escolares receberam sulfato ferroso (40mg/semanal) e 68 receberam biscoitos enriquecidos com ferro bisglicina quelato (1,26mg de ferro/três vezes na semana), durante um período de oito semanas. Foi constituído um grupo controle, com crianças consideradas não anêmicas ( $\text{Hb} \geq 12,0\text{g/dl}$ ), para avaliar o grau de variabilidade biológica dos parâmetros em função do tempo. O impacto da intervenção foi mensurado pelo incremento nas reservas corporais de ferro, transferrinemia e hemoglobinogênese e interpretado à luz da metodologia estatística e da plausibilidade biológica, considerando-se o controle homeostático dos parâmetros. A prevalência global da anemia nutricional ferropriva foi de 14,3% ( $\text{Hb} < 11,5\text{g/dl}$ ) e de 28,5% ( $\text{Hb} < 12,0\text{g/dl}$ ). A suplementação ferrosa mostrou um incremento significativo nos níveis de hemoglobina, de 1,1g/dl para os escolares que receberam sulfato ferroso e de 0,9g/dl para aqueles que receberam ferro bisglicina quelato. Porém, a eficácia da intervenção foi similar entre os

escolares que receberam sulfato ferroso e ferro bisglicina quelato, mantendo esta tendência quando do ajuste das co-variáveis sexo, idade e níveis basais de hemoglobina. Esse resultado poderia ser atribuído ao esquema posológico utilizado para o ferro bisglicina quelato (<16% da recomendação diária) e/ou o tempo de duração da intervenção (8 semanas) que não seriam suficientes para refletir o potencial efeito do suplemento. A suplementação ferroso não mostrou impacto nas reservas corporais de ferro e na transferrinemia. No entanto, escolares que apresentavam reservas corporais de ferro inadequadas (Ferritina sérica < 15 ng/ml) e transferrinemia deficiente (saturação da transferrina < 16%) tiveram um aumento significativo nos níveis médios de ferritina sérica, bem como, no percentual de saturação da transferrina. Esses achados vêm confirmar a eficácia da suplementação ferroso no combate à deficiência de ferro e à anemia nutricional ferropriva, ratificar o uso racional do esquema de tratamento semanal, e a recomendação da distribuição massiva de sais de ferro e de veículos enriquecidos com ferro, no tratamento e nas estratégias de curto e médio prazos, para prevenção e controle do estado carencial.

## ABSTRACT

Iron-deficiency is the main cause of nutritional anaemia and it has been considered a public health problem of great relevance considering its magnitude, spatial distribution, and harm to health. Aiming to evaluate the efficacy of supplement of ferrous sulphate and iron bisglycinate chelate in the treatment of anaemic school children, a randomised and controlled community clinical trial was developed in children from 7 to 11 years attending public schools in the city of Teresina (Piauí, Brazil). From a total of 747 children, a sample of 141 children with inadequate haemoglobin level ( $<12,0\text{g/dl}$ ) was selected and assigned into two groups of treatment: 73 school children received ferrous sulphate (40mg/weekly) and 68 received cookies enriched with iron bisglycinate chelate (1,26mg of iron/three times weekly) during a period of eight weeks. A control group was formed with non-anaemic children ( $\text{Hb} \geq 12,0\text{g/dl}$ ) to evaluate the degree of biological variability overtime. Increase of iron body stocks, level of serum transferrin, and haemoglobin were used to measure the impact of the intervention in the light of statistical methodology and biological plausibility, taking into account the control of homeostatic parameters. The global prevalence of iron-deficiency anaemia was 14,3% ( $\text{Hb} < 11,5\text{g/dl}$ ) and 28,5% ( $\text{Hb} < 12,0\text{g/dl}$ ). The supplement of iron showed a significant increase on the level of haemoglobin, of 1,1g/dl in school children that received ferrous sulphate, and of 0,9g/dl in those who received iron bisglycinate chelate. Nevertheless, the efficacy of the intervention was similar amongst school children that received ferrous sulphate and iron bisglycinate chelate, and this trend

was kept when adjusted for the co-variables of sex, age and basal levels of haemoglobin. This result could be attributed to the iron bisglycinate chelate posology used (<16% of daily recommended amount), and/or the duration of the intervention (8 weeks) that were/was not sufficient to show the potential effect of the supplement. The supplement of iron did not show an impact on body iron stock and the levels of serum transferrin. However, school children that showed inadequate body iron stock (serum ferritin <15ng/ml) and deficient serum level of transferrin (transferrin saturation < 16%) had a significant increase on the mean level of serum ferritin, and also on the percentage of transferrin saturation. These findings confirm the efficacy of supplement of iron in the fight against iron-deficiency anaemia, and they reaffirm the rational use of the weekly treatment regimen. Also, they support the recommendation of mass distribution of iron salts and iron enriched vehicles in treatment and in short and medium terms strategies of prevention and control of this deficiency .

## SUMÁRIO

**Resumo**

**Abstract**

**Lista de Tabelas**

**Lista de Figuras**

**Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos**

<b>I.</b>	<b>Introdução.....</b>	<b>01</b>
	<b>I.1 Considerações gerais.....</b>	<b>01</b>
	<b>I.2 Aspectos do metabolismo do ferro.....</b>	<b>02</b>
	I.2.1 Absorção, transporte, utilização e armazenamento .....	02
	I.2.2 Fontes alimentares de ferro e recomendações nutricionais.....	06
	I.2.3 Funções do ferro no organismo.....	08
	<b>I.3 Anemia nutricional ferropriva .....</b>	<b>10</b>
	I.3.1 Aspectos epidemiológicos .....	10
	Distribuição geográfica .....	10
	Fatores de risco.....	13
	Consumo alimentar .....	13
	Infância .....	14
	Adolescência .....	15
	Mulheres em idade fértil.....	15
	Condições socioeconômicas e ambientais .....	16
	I.3.2 Parâmetros de avaliação do estado nutricional do ferro .....	17
	Hemoglobina.....	18
	Ferritina sérica.....	19
	Ferro sérico.....	20
	Capacidade total de ligação do ferro.....	20
	Percentual de saturação da transferrina .....	20
	<b>I.3.3 Tratamento e prevenção.....</b>	<b>21</b>
	Suplementação.....	23
	Fortificação de alimentos.....	24

II	<b>Justificativa</b> .....	29
III	<b>Objetivos</b> .....	31
	III.1 <b>Geral</b> .....	31
	III.2 <b>Específicos</b> .....	31
IV.	<b>Hipótese</b> .....	32
V.	<b>Metodologia</b> .....	33
	V.1 <b>Caracterização da área do estudo</b> .....	33
	V.2 <b>Desenho do estudo</b> .....	33
	V.2.1 Estudo I .....	35
	Amostragem .....	35
	Tamanho da amostra.....	35
	Seleção da amostra.....	36
	V.2.2 Estudo II .....	36
	Amostragem .....	36
	Tamanho da amostra.....	36
	Seleção da amostra.....	37
	V.3 <b>Critérios de elegibilidade</b> .....	38
	V.4 <b>Ensaio clínico comunitário</b> .....	40
	V.4.1 Suplementos .....	41
	Sulfato ferroso .....	41
	Ferro bisglicina quelato .....	41
	V.5 <b>Variáveis do estudo</b> .....	43
	V.5.1 Independentes .....	43
	V.5.2 Dependentes .....	43
	V.6 <b>Estratégias para operacionalização dos estudos I e II</b> .....	43
	V.7 <b>Métodos e técnicas de avaliação</b> .....	44
	V.7.1 Parâmetros hematológico e bioquímicos .....	44
	Colheita .....	44
	Processamento e análise .....	45
	Hemoglobina.....	45
	Ferritina sérica.....	45

	Ferro sérico .....	46
	Capacidade total de ligação do ferro .....	46
	Percentual de saturação da transferrina .....	47
V.8	<b>Plano de análise dos dados</b> .....	47
V.9	<b>Aspectos éticos.</b> .....	47
VI.	<b>Resultados</b> .....	49
VI.1	<b>Estudo I</b> .....	52
VI.2	<b>Estudo II</b> .....	55
	VI.2.1 Comparabilidade entre os grupos .....	55
	VI.2.2 Variação homeostática dos parâmetros.....	56
	VI.2.3 Eficácia das intervenções nas concentrações de hemoglobina.....	56
	VI.2.4 Eficácia das intervenções nas concentrações de ferritina sérica ..	61
	VI.2.5 Eficácia das intervenções no percentual de saturação da transferina .....	64
VII.	<b>Discussão</b> .....	69
VIII.	<b>Considerações finais</b> .....	83
IX.	<b>Referências</b> .....	86
X.	<b>Anexos</b> .....	105
XI.	<b>Apêndice</b> .....	108

## LISTA DE TABELAS

Número	Título	Pág.
01	Prevalência de concentrações inadequadas de hemoglobina, segundo o sexo e a idade em escolares do município de Teresina (PI), 2000	54
02	Comparabilidade entre os grupos de estudo, segundo o sexo, a idade, as concentrações de hemoglobina, ferritina e percentual de saturação da transferrina, em escolares do município de Teresina (PI), 2000	55
03	Comportamento dos parâmetros de avaliação do estado nutricional do ferro, em escolares não anêmicos. Teresina (PI), 2000	56
04	Efeito da suplementação ferrosa sobre as concentrações de hemoglobina, em escolares do município de Teresina (PI), 2000	57
05	Efeito das intervenções sobre as concentrações médias de hemoglobina, segundo as variáveis sexo e idade, em escolares do município de Teresina (PI), 2000	58
06	Efeito da suplementação ferrosa sobre as concentrações médias de hemoglobina, considerando-se as categorias de concentrações de hemoglobina antes da intervenção, em escolares do município de Teresina (PI), 2000	59
07	Correção da anemia, após 8 semanas de intervenção, em escolares do município de Teresina (PI), 2000	60

08	Efeito da suplementação ferrosa nas reservas corporais de ferro, em escolares do município de Teresina (PI), 2000	61
09	Efeito da suplementação ferrosa sobre as concentrações de ferritina sérica, em escolares do município de Teresina (PI), 2000	62
10	Efeito da suplementação ferrosa nas concentrações de ferritina sérica, segundo o sexo e a idade, em escolares do município de Teresina (PI), 2000	63
11	Efeito da suplementação ferrosa sobre as concentrações médias de ferritina sérica, em escolares com depleção das reservas de ferro, Teresina (PI), 2000	64
12	Efeito da suplementação ferrosa sobre a transferrinemia, em escolares do município de Teresina (PI), 2000	65
13	Efeito da suplementação ferrosa sobre os percentuais médios de transferrinemia, em escolares do município de Teresina (PI), 2000	66
14	Efeito da suplementação ferrosa sobre a transferrinemia deficiente, em escolares do município de Teresina (PI), 2000	67
15	Efeito da suplementação ferrosa sobre a transferrinemia, em escolares do município de Teresina (PI), 2000	68

## LISTA DE FIGURAS

<b>Número</b>	<b>Título</b>	<b>Pág.</b>
01	Diagrama analítico do estudo transversal e ensaio clínico comunitário	38
02	Diagrama quantitativo do estudo transversal e do ensaio clínico comunitário	50
03	Diagrama do estudo transversal e do ensaio clínico comunitário, segundo as avaliações bioquímicas complementares.	51
04	Distribuição das concentrações de hemoglobina em escolares do município de Teresina, Piauí, 2000.	53

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AL	Alagoas
ANOVA	Análise de variância
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CTLF	Capacidade total de ligação do ferro
dl	Decilitro
DP	Desvio padrão
EDTA	Etilenodiaminotetracetato
Fe	Ferro
FerS	Ferritina sérica
FeS	Ferro sérico
GO	Goiás
Hb	Hemoglobina
ILSI	International Life Sciences Institute
INACG	International Nutritional Anemia Consultative Group
Kg	Quilograma
Km <sup>2</sup>	Quilômetro Quadrado
l	Litro
mg	Miligrama
MG	Minas Gerais
ml	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
n	Número
ng	Nanograma
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPS	Organização Panamericana da Saúde
<i>p</i>	Probabilidade
PB	Paraíba
PE	Pernambuco

SE	Sergipe
SP	São Paulo
UNICEF	United Nations Childre's Fund
UNU	United Nations University
WHO	World Health Organizations
$\bar{X}$	Média
$\chi^2$	Qui-quadrado
%Stranf	Percentual de saturação da transferrina
$\mu\text{g}$	Micrograma

## I - INTRODUÇÃO

### I.1 – Considerações gerais

O uso terapêutico de sais de ferro foi recomendado, de forma empírica, nos anos de 1700, com o fim específico de tratar a <sup>1</sup>clorosis, termo de origem grega, conhecido pela comunidade médica e leigos, como “doença verde”. Almeida (2000), fazendo uma retrospectiva histórica do tema, relatou que, em 1830, Hoefer já identificava a condição de anemia, enquanto que Popp, a hipocromia e Foedisch, a falta de ferro, no organismo humano. Blaud, em 1832, descreveu o efeito positivo do medicamento, em resposta à falta da matéria corante do sangue, após ter testado a utilização de pílulas de sulfato ferroso para combater a doença em mulheres jovens. Esses achados levaram Ashwell (1836) a associar essas observações com a clorosis, e então classificá-las como uma doença do sangue, resultando em publicação relativa às observações sobre clorosis e suas implicações.

Boussingault (1872), descreveu, pela primeira vez, a essencialidade do ferro para o organismo humano. Relata ainda Almeida (2000) que Bunge, por volta de 1880, foi um dos pioneiros a quantificar o conteúdo de ferro no organismo humano e nos alimentos. O pesquisador chegou a ridicularizar os achados de Blaud, sobre a interpretação de que nenhuma forma de ferro inorgânico poderia ser precursora da

---

<sup>1</sup> *Clorose significa (1) anemia provocada por um teor insuficiente de hemoglobina nos glóbulos vermelhos. (2) Doença dos vegetais que produz o amarelecimento das folhas e o estiolamento causados, em geral, por deficiência de nitrogênio e de ferro (Larousse Cultural, 1992, p. 231).*

hemoglobina, e tão pouco absorvida pelo organismo. Outros cientistas da época chegaram a concordar com essa teoria (McCollum, 1957).

No final do século XIX, a visão teórica de Bunge veio a ser contestada, quando então os cientistas passaram a se preocupar em quantificar o conteúdo de ferro do organismo e dos alimentos, mostrando, assim, a importância do íon para a síntese de hemoglobina. No início da década de 20, estudos foram desenvolvidos por Whipple e cols. (1920), demonstrando a eficácia do fígado, comparado ao carbonato ferroso, na regeneração do sangue. Mais tarde, em 1932, o ferro inorgânico foi administrado, por via parenteral, a pacientes com anemia hipocrômica, restabelecendo a hemoglobina circulante, e permitindo que Castle e cols. (1932) comprovassem que o ferro inorgânico poderia ser utilizado na síntese de hemoglobina (Dallman, 1991). Os sintomas da carência de ferro eram observados, particularmente, em meninas entre 14 e 17 anos, que apresentavam palidez esverdeada na pele, além de sintomas como respiração ofegante, palpitações, irritabilidade e distúrbios emocionais (Fowler, 1936).

Na atualidade, a deficiência de ferro é definida pela OMS (Organização Mundial da Saúde) como uma condição na qual não há mobilização dos estoques de ferro, comprometendo o suprimento do mineral para os tecidos, incluindo a eritropoiese. O estágio mais grave da deficiência está associado à anemia (WHO, 2001).

## **I.2 – Aspectos metabólicos do ferro**

### I.2.1 – Absorção, transporte, utilização e armazenamento

Os estudos relacionados ao metabolismo do ferro têm trazido grandes avanços na compreensão da absorção intraluminal dos pools de ferro no organismo. A partir da década de 50, essas experiências vêm contribuindo na determinação dos efeitos produzidos por substâncias estimulantes e inibidoras da sua absorção na alimentação. São descritas, pelo menos, duas vias de absorção do ferro. O ferro hemínico, forma ligada ao heme, derivado da hemoglobina, mioglobina e outras heme proteínas, presentes em alimentos de origem animal. Este ferro é bem absorvido, não sofrendo interferência de outros nutrientes ou substâncias, comportando-se de forma semelhante em pessoas normais e deficientes, nas quais a média de absorção varia entre 15% e 35%, respectivamente (Bianchi e cols., 1992; Layrissa e Garcia-Casal, 1997). O ferro não-hemínico, presente em alimentos de origem vegetal, sob a forma de complexo férrico, é fortemente influenciado por vários componentes da dieta, como carnes e ácido ascórbico que elevam sua absorção. Por outro lado, os taninos, fitatos, oxalatos e certas proteínas, (como gema de ovo) e algumas fibras, reduzem significativamente a sua absorção (Fairweather-Tait, 1995; Lynch, 1997). A média de absorção deste tipo de ferro é de 1 a 5% (Bianchi e cols., 1992).

O processo de absorção é de fundamental importância na manutenção da homeostase do ferro. Apenas uma pequena quantidade do ferro alimentar é absorvida, cerca de 0,5 a 1,5mg/dia, variando em função de fatores relacionados ao próprio indivíduo, como sexo, idade, estado nutricional e etapa do desenvolvimento fisiológico, até as interações com outros nutrientes (cálcio, zinco, vitamina A e vitamina C). Estas

interações podem ser diretas, quando competem pelo sítio de absorção por possuírem propriedades físicas e químicas semelhantes, e indiretas, quando o mineral depende de outro para ser transformado em sua forma ativa (Couzy e cols., 1993).

Basicamente, dois fatores fisiológicos estão envolvidos na absorção do ferro, dentre eles, a secreção gástrica do ácido clorídrico, fundamental para a solubilização do ferro heme, e a retenção e mistura dos alimentos no estômago (Lynch, 1997).

Aproximadamente, quatro horas após a ingestão alimentar, quantidades significativas de ferro são absorvidas pelas células intestinais. Em geral, o ferro na forma férrica está ligado às moléculas inorgânicas e orgânicas, sendo liberado desses complexos pela acidez gástrica e ação das enzimas hidrolíticas no intestino delgado, que o reduzem à forma ferrosa, sob a qual é absorvido pelo duodeno e porção superior do jejuno (Linnea e cols., 1988). É admissível que a captação desse ferro possa ocorrer por meio de duas vias, que funcionam simultaneamente. Uma, possivelmente passiva, onde a captação se dá em função da concentração do ferro no lúmen intestinal e essa via parece predominar em pessoas com boas reservas ou reservas aumentadas, e a outra depende da presença de receptores do metal, localizados na superfície da mucosa do epitélio intestinal. Essa segunda via parece ocorrer em pessoas com baixas reservas ou reservas esgotadas (Garcia-Casal e Layrissa, 1998). Assim, o fator de maior importância na regulação corporal de ferro é a própria necessidade do organismo pelo mineral, ou seja, quanto menor a quantidade de ferro armazenado, maior a quantidade do metal absorvido pelas células, e vice-versa (Martínez e cols., 1999). O mecanismo pelo qual estas células “percebem” o estado de ferro do organismo não está ainda bem esclarecido. É possível que a transferrina

incorpore, de alguma forma, um sinal do estado do mineral nas células mucosas recém-formadas, talvez pela quantidade de ferro que ela transporta para essas células, as quais, por sua vez, regulam não só a captação de ferro contida no lúmen intestinal, como a sua liberação para o sangue (Linnea e cols., 1988). O ferro ferroso é absorvido, por ação enzimática, como complexo porfirínico intacto, seguindo a mesma rota dos pools do ferro (Queiroz e Torres, 1995).

O mecanismo de captação e transporte do ferro pelo organismo é bastante complexo e ainda não bem esclarecido. Sabe-se, entretanto, que após ter sido captado pelo enterócito, parte dele é liberado para o sangue ligado a uma glicoproteína transportadora, a transferrina. Outra parte combina-se à apoferritina para formar a ferritina, que é a forma mais freqüente de armazenamento do ferro. Cada molécula de transferrina liga-se a dois átomos de ferro, na forma férrica. Esse ferro, proveniente, tanto da absorção intestinal dos alimentos, quanto da degradação da hemoglobina, é distribuído aos diversos tecidos do organismo, conforme a sua necessidade (Linnea e cols., 1988).

O ferro é bem conservado e continuamente reutilizado pelo organismo. Após 120 dias de vida, as hemácias se desintegram e a hemoglobina é captada pelas células do fígado, baço e medula óssea, que degradam o heme e liberam o ferro para ser reaproveitado. A maior parte, cerca de 70 a 90%, é captada pela medula óssea para a síntese de hemoglobina (Queiroz e Torres, 2000). De um modo geral, o ferro está distribuído no organismo em sítios diferenciados, onde cerca de 60% estão concentrados nos eritrócitos, sob a forma de hemoglobina e cerca de 30% se

constituem no ferro de reserva, armazenados sob a forma de ferritina e de hemossiderina. O ferro presente na mioglobina, nas enzimas e em circulação, ligado à transferrina, constituem os 10% restantes. Diariamente, cerca de 35 a 40mg de ferro são renovados durante o transporte no soro, e são reutilizados 20 a 25mg provenientes da desintegração da hemoglobina. Em geral, as perdas atingem cerca de 0,5 a 1mg/ferro/dia, através das fezes, urina e suor; e 0,1 a 1,4mg/ferro/dia pela menstruação e hemorragias (Linnea e cols., 1988).

As reservas de ferro no organismo variam com a espécie animal, idade, sexo, estado geral de saúde e situação fisiológica. Na espécie humana, o ferro de reserva se encontra em proporção muito inferior, em relação aos outros micronutrientes, com concentrações em torno de 3 a 5g (Coutinho, 1981). A contribuição do ferro armazenado no organismo varia de acordo com o sexo e o estado nutricional do mineral no indivíduo, sendo de aproximadamente 12% em mulheres e 25% em homens sadios (Brunken e Szarfarc, 1999). Essas reservas permitem a reposição das células sanguíneas em situações de emergência e maiores requerimentos fisiológicos. Os principais locais de depósito são o fígado (60%), a medula óssea e o baço. (Linnea e cols., 1988; Beard e Piñero, 1997).

#### I.2.2 – Fontes alimentares de ferro e recomendações nutricionais

O ferro está, naturalmente, presente em quase todos os alimentos de origem animal e vegetal, em maior ou menor quantidade. Entretanto, sua grande importância reside na capacidade do organismo utilizar esse mineral, a fim de exercer suas diversas funções. A fração de nutrientes, em uma alimentação ou alimento, que pode ser

utilizado pelo organismo, é medida pela biodisponibilidade e esta, por sua vez, é influenciada por fatores intrínsecos ou fisiológicos relacionados à idade, sexo, condição fisiológica, nutricional e patológica do indivíduo; e extrínsecos ou dietéticos, que dependem da quantidade de ferro contida nos alimentos, sua forma química (heme e não heme), propriedades físicas, como solubilidade, e propriedades químicas, como estado de oxidação e capacidade de complexação (Martínez e cols., 1999).

As principais fontes alimentares de ferro são de origem animal, destacando-se as carnes e vísceras, peixes, aves e ovos. O leite e derivados são tidos como alimentos pobres em ferro. Carnes, peixes e aves domésticas são consideradas as melhores fontes do mineral, por apresentarem, em média, 40% de ferro heme, na forma de hemoglobina e mioglobina. A sua biodisponibilidade pode oscilar de 25%, em pessoas com boas reservas, a 35% naquelas com reservas baixas ou esgotadas. Dentre as fontes não animais, os vegetais folhosos, verdes escuros e feijões, são tidos como boas fontes (Linnea e cols., 1988). Couve, couve-flor, batata, cenoura, farinhas de trigo e de milho, manga e abacaxi aparecem nas tabelas de composição de alimentos como nutrientes de média biodisponibilidade, enquanto a beterraba, brócolis, abóbora e laranja figuram na faixa considerada de elevada biodisponibilidade de ferro. Em virtude de os vegetais serem constituídos de ferro não heme, a maior ou menor absorção de ferro nesses alimentos depende do grau de biodisponibilidade, que está na dependência dos agentes facilitadores e inibidores, presentes na mistura alimentar, além de outros fatores, anteriormente evidenciados. Os principais agentes facilitadores são as carnes em geral, ácido ascórbico,

aminoácidos, frutas cítricas e açúcares. Têm sido descritos, como inibidores, os fitatos, presentes nos cereais; compostos fenólicos, como flavonóides; ácidos fenólicos, polifenóis e taninos, encontrados em alguns chás, café e refrigerantes, fibras e proteína do ovo (Queiroz e Torres, 1995).

As recomendações diárias de ferro corporal estão na dependência das diversas fases do ciclo vital do indivíduo. A pequena quantidade de ferro exigida pelo organismo é paradoxal em relação à sua grande importância e aos imensos efeitos danosos causados à saúde, em virtude da carência desse nutriente. O termo recomendação refere-se à quantidade de nutriente que o indivíduo deve ingerir, a fim de satisfazer suas necessidades fisiológicas básicas e manter os estoques em níveis normais, considerando-se as perdas diárias. Essas recomendações são sugeridas, a partir de consensos no nível internacional, assumindo-se que as necessidades individuais são semelhantes em relação ao sexo, idade, condição fisiológica e nível de atividade física (Brunken e Szarfarc, 1999).

Os estudos em torno das recomendações nutricionais elegem a infância, sobretudo nos dois primeiros anos de vida, a adolescência, particularmente para meninas, a gestação e lactação, como períodos de maior demanda de ferro. As recomendações nutricionais de ferro para o indivíduo, segundo sexo e idade, com base na biodisponibilidade do mineral, foram classificadas como muito baixa (5%), baixa (5 a 10%), média (11 a 18%) e alta (19%) (De Maeyer e cols., 1989). Essas cifras sofreram uma pequena alteração na nova publicação do World Health Organization (WHO, 2001), passando para 5%, 10%, 12% e 15%, respectivamente.

### I.2.3 – Funções do ferro no organismo

O ferro é considerado o quarto elemento terrestre mais abundante, e é um nutriente essencial para todos os organismos vivos, com exceção de algumas espécies de lactobacillus (Beard e Piñero, 1997). Dentre as propriedades que lhe conferem essa essencialidade, destaca-se a sua característica de apresentar várias valências. Em pH biológico, apenas duas formas de valências são encontradas, a ferrosa ( $\text{Fe}^{++}$ ) e a férrica ( $\text{Fe}^{+++}$ ), ambas coexistem funcionando alternativamente, ora recebendo elétrons (oxidantes), ora doando elétrons (redutores), dentro de um mesmo sistema. Outra importante propriedade que o ferro apresenta é a de formar complexos com diversos tipos de moléculas, fazendo com que os organismos vivos desenvolvam um sistema protetor do mineral, mantendo-o solúvel nas diversas etapas do seu aproveitamento (Fani, 1988).

O ferro é um dos elementos mais importantes no metabolismo das células vivas, segundo Maspes e cols. (1987) é por intermédio dele que os seres aeróbicos podem respirar. O seu papel no organismo está intimamente relacionado à hemoglobina, mioglobina e citocromos. Dentre as suas funções mais importantes, destacam-se o transporte de oxigênio e dióxido de carbono, e a participação nos diferentes sistemas enzimáticos de oxidação-redução (Vannucchi e cols., 1990; Dutra de Oliveira e Marchini, 1994). Viteri e Torun (1974) observaram que a redução da concentração de hemoglobina sangüínea compromete o transporte de oxigênio para os tecidos, reduzindo a capacidade de trabalho e o desenvolvimento do indivíduo. Outros estudos têm revelado, ainda, a associação do ferro ao sistema imune. Para Dallman (1987), o indivíduo com deficiência de ferro é mais vulnerável às infecções,

possivelmente, pela atuação desse mineral no sistema imune, especialmente induzindo a defeitos na imunidade mediada pelas células e na atividade fagocitária dos neutrófilos. Contudo, o mecanismo de atuação não está ainda bem definido (Czajka-Narins, 1994).

No organismo humano, a medula óssea é o órgão que mais necessita de ferro, isto em função da síntese de hemoglobina, a principal proteína das hemácias. Representa cerca de 10% do peso do sangue, variando com o sexo e a idade (Brunken e Szarfarc, 1999). A hemoglobina é formada de quatro sub-unidades de globina, cadeia longa polipeptídica sintetizada pelos ribossomos, cuja estrutura varia de acordo com a sua composição em aminoácidos. Cada uma delas está unida a um grupo heme, um constituinte insolúvel não protéico, formado por protoporfirina e um átomo de ferro, cuja estrutura é sempre constante. Aqui, o ferro desempenha função estrutural do grupo heme, que por sua vez é responsável pela coloração característica das hemácias e pelo transporte de oxigênio na corrente sanguínea, indo dos pulmões até os tecidos. Nos pulmões, a hemoglobina liga-se ao oxigênio formando a oxihemoglobina, que será levada aos tecidos pela corrente sanguínea. No nível tissular, o oxigênio será liberado a fim de desempenhar as devidas funções nos processos oxidativos (Linnea e cols., 1988). Na hemoglobina, o ferro encontra-se na forma ferrosa, que lhe permite se unir ao oxigênio de maneira reversível (Martínez e cols., 1999).

A mioglobina é um peptídeo simples, que possui estrutura similar a uma sub-unidade da hemoglobina. É formada por uma cadeia de globina unida a um grupo heme, que

contém apenas um átomo de ferro. Sua principal função é transportar oxigênio, mas também serve como reservatório de oxigênio no músculo, para ser rapidamente liberado durante a contração muscular (Martínez e cols., 1999).

A produção oxidativa de trifosfato de adenosina (ATP) envolve muitas enzimas que contêm ferro, nas formas heme e não heme. Os citocromos, flavoproteínas como NADH desidrogenase, aconitase e succinil desidrogenase, são enzimas estruturalmente similares à mioglobina, encontradas, principalmente, nas mitocôndrias de todas as células aeróbicas, sendo a maior concentração no tecido muscular, devido ao elevado índice de utilização de oxigênio. Essas enzimas participam do transporte de elétrons, desempenhando importante função na produção oxidativa de energia na forma de ATP. As catalases e peroxidases são enzimas formadas de quatro grupos heme, cada um contendo um átomo de ferro. Elas têm a função de eliminar formas de oxigênio potencialmente tóxicas à célula, como peróxidos de hidrogênio e peróxidos orgânicos (Martínez e cols., 1999). O ferro funciona também como co-fator em enzimas não heme, participando da síntese de purinas (componentes estruturais do DNA e RNA), carnitina, colágeno, neurotransmissores (serotonina, dopamina e norepinefrina), e na conversão do beta-caroteno em retinol (Cunha e Cunha, 1998).

### **I.3 – Anemia nutricional ferropriva**

Anemia por deficiência de ferro é definida como um processo patológico caracterizado pela incapacidade do organismo manter a concentração normal de

hemoglobina. Ela é classificada pela OMS, como problema de saúde pública, em três níveis de gravidade: leve, quando a prevalência atinge percentuais acima de 5 e até 19,9%; moderada entre 20,0 – 39,9; e grave, igual ou superior a 40% (WHO, 2001).

### I.3.1 – Aspectos epidemiológicos

#### Distribuição geográfica

Anemia Nutricional ferropriva é hoje considerada um problema de âmbito mundial. Estima-se que cerca de 2,15 bilhões de pessoas apresentem algum tipo de carência de ferro (OPS, 1996). Os estudos sobre prevalência da deficiência de ferro e anemia, ainda que na sua grande maioria não sejam representativos como evento de base populacional, têm revelado índices elevados, configurando-se como um fenômeno cosmopolita, nos diferentes grupos de indivíduos, independente da idade e do sexo, e, até mesmo da classe social. Isoladamente, é a deficiência nutricional mais comum em nível mundial, afetando, principalmente, mulheres em idade fértil e gestantes, pré-escolares e escolares. A prevalência da anemia, baseada na concentração de hemoglobina, estimada para o período de 1990-95, mostra que são afetados, em escala mundial, mais de 245 milhões de pré-escolares, mais de 549 milhões de escolares e quase 60 milhões de gestantes (WHO, 2001).

Dados publicados por Benoist e Ling (1998), a partir da base de dados da OMS, apontam a criança na idade escolar como o grupo mais afetado nos países da África, Ásia e América Latina. Nos países destes continentes foram encontradas, respectivamente, prevalências de anemia da ordem de 49,8%, 58,4% e 37%, em crianças entre 5 e 14 anos, enquanto que para as crianças de 0 a 4 anos, os

respectivos percentuais foram de 40,7%, 46% e 23,5%. Nos países industrializados, ocorre uma inversão da situação, onde o pré-escolar passa a ser o grupo mais atingido, porém com percentuais significativamente mais baixos, como aqueles observados nos países da Europa, com cifras em torno de 13,5% e de 4,4% nos Estados Unidos. A prevalência de anemia em escolares tem sido da ordem de 9,6% na Europa e de apenas 2,5% nos Estados Unidos da América.

No Brasil, embora não existam estudos de abrangência nacional sobre a deficiência de micronutrientes, envolvendo amostras representativas, e a maioria dos inquéritos refiram-se a grupos específicos da população, como regra, tais resultados têm revelado altas prevalências de anemia ferropriva no país (Dutra de Oliveira e Marchini, 1994).

Em revisão do tema, apresentada por Vannucchi e cols. (1992), prevalências elevadas de anemia ferropriva, entre 30% e 50%, foram encontradas nas regiões Nordeste, Sudeste, Norte, Centro-Oeste e Sul, com grandes variações dentro de uma mesma região. Em Pernambuco, foram registrados índices de 55,2% de anemia em crianças de 6-60 meses na cidade do Recife (Diniz e cols., 2001) e 40,9% em crianças de 6-59 meses no Estado como um todo, variando de 39,9% para a região metropolitana do Recife e 35,9% para o interior urbano e 51,4% para o interior rural (Osório e cols., 2001). Piauí, Paraíba e Sergipe apresentaram, respectivamente, prevalências de anemia de 33,8% em crianças de 2-6 anos (UNICEF, 1992), 36,4%, em menores de 5 anos (Oliveira e cols., 2002) e 31,6%, em menores de 5 anos (Martins e cols., 1999). Dados do Estado da Bahia mostram uma prevalência de

anemia de 28% em crianças de 1-72 meses na região do semi-árido (Assis e cols., 1997).

#### Fatores de risco

Múltiplos fatores estão envolvidos na etiologia da deficiência de ferro. Dentre eles, temos a dieta como uma variável importante no processo de ingestão de ferro e anemia; as perdas sanguíneas, agudas ou crônicas, provenientes da menstruação, de hemorragias gastrointestinais e infecções, causadas principalmente por parasitoses, são igualmente importantes no aparecimento da anemia. Elas podem provocar maior perda sanguínea, destruição ou menor produção de hemácias e diminuição na absorção do ferro (Brunken e Szarfarc, 1999).

#### - Consumo alimentar

A alimentação constitui um dos importantes fatores no aparecimento da anemia. Os alimentos de origem vegetal são os mais consumidos em todo o mundo, contribuindo com, aproximadamente, 90% do ferro ingerido nos países desenvolvidos e até 100% nos países em desenvolvimento (Bianchi e cols., 1992). O ferro proveniente desses alimentos representa apenas 5% do total absorvido pelo organismo, em condições normais, isto dependendo dos fatores que podem aumentar ou diminuir a sua biodisponibilidade. Osório (2000), analisando o consumo alimentar de pré-escolares do Estado de Pernambuco, encontrou uma mediana de 6,6mg/ferro/dia, sendo mais baixa no interior rural do Estado (5,3mg/d). O ferro não heme contribuiu com maior proporção no consumo total, sendo registrada baixa biodisponibilidade do mesmo

com agravante no interior rural, onde a mediana foi de 0,31mg, correspondendo a um terço do que seria a quantidade recomendada.

Para Brabin e Brabin (1992), o consumo inadequado de alimentos fontes de ferro, associado ao período de crescimento, pode refletir negativamente sobre as reservas orgânicas do mineral. Nessa mesma linha de investigação, Tatala e cols. (1998) observaram, em adolescentes da Tanzânia, que o consumo de alimentos com baixa biodisponibilidade em ferro seria o principal fator de risco para o surgimento da anemia.

#### - Infância

Na infância, a anemia pode instalar-se desde o nascimento. Crianças nascidas com baixo peso, prematuras e gemelares apresentam menor conteúdo de ferro total. A fase de crescimento, associada à dieta inadequada, são os principais fatores desencadeantes da doença (Almeida, 2000). Nessa fase, a perda sanguínea é também um fator importante, visto que algumas crianças podem apresentar intolerância ao leite de vaca in natura, ou mesmo alergia e, em decorrência, sangramento intestinal, comprometendo a absorção do ferro (Jarvinen e cols., 1999).

No ciclo vital, a partir dos quatro meses de idade, há uma diminuição dos depósitos de ferro, que eram anteriormente supridos pela fase neonatal e aleitamento materno. Neste período, o aporte do mineral deve ser aumentado a fim de atender à rápida velocidade de crescimento e aumento da eritropoiese (Dallman, 1991). Em geral, a criança no primeiro ano de vida se alimenta basicamente de leite, materno ou de vaca, que contém pequena quantidade de ferro. Nesse sentido, é importante enfatizar

a valiosa biodisponibilidade do leite humano, como mostraram Saarinen e cols. (1977), no estudo sobre absorção do ferro em crianças, em que a absorção do ferro no leite humano foi de 49%, enquanto a do leite de vaca foi de apenas 10%. Após essa fase, com a introdução da alimentação modificada, predominam os alimentos de origem vegetal, particularmente para as crianças pertencentes às famílias de baixo nível socioeconômico, o que fatalmente levará a um aporte insuficiente de ferro, culminando com o advento da deficiência do mineral.

#### - Adolescência

É um período considerado susceptível ao surgimento da deficiência de ferro e anemia, caracterizado pelo rápido crescimento linear, levando o organismo a demandar um maior aporte de macro e micronutrientes. Em média, nesta fase, os meninos aumentam cerca de 10kg de peso corporal entre 12 e 15 anos, acompanhados de aumento na concentração de hemoglobina de, aproximadamente, 5 a 10g/l ao ano, até atingir os valores característicos do adulto. Neste período, o menino necessita de um aumento em torno de 25% do ferro total do organismo, a fim de compensar as mudanças inerentes à adolescência. As meninas aumentam cerca de 9kg de peso corporal durante os anos de rápido crescimento, ou seja, entre 10 e 12 anos. As necessidades de aumento nas concentrações de hemoglobina das meninas é menor do que para os meninos. Entretanto, há que se considerar que, nessa fase, deve ocorrer o início da menstruação, o que impõe aumento no aporte diário de ferro (Dallman, 1991). Moura e cols. (2001) observaram que a média de hemoglobina para os adolescentes, entre 10 e 14 anos, do município de Osasco, era maior em meninos (13,2g/dl) do que nas meninas (12,9g/dl).

#### - Mulheres em idade fértil

Um dos principais fatores desencadeantes da deficiência de ferro e anemia para esse grupo é a perda sangüínea causada pela menstruação. Hallberg e cols. (1966) observaram que, aproximadamente, 10% das mulheres perdem uma quantidade significativa de sangue por mês, quantidade que pode ser maior que 80ml no período menstrual, e que estaria contribuindo para o aparecimento da doença se essas perdas não fossem devidamente repostas; a gestação é um período igualmente vulnerável, principalmente se a mulher está na fase da adolescência, em que há maior demanda de ferro, devido ao aumento do volume sangüíneo materno e rápido crescimento do feto e da placenta, associado às necessidades de nutrientes aumentadas.

#### - Condições socioeconômicas e ambientais

É inquestionável o fato de que a inserção da família na estrutura social e no mercado de trabalho tem reflexos importantes nos padrões de saúde e nutrição da população, sobretudo na sobrevivência infantil. A partir dela, as pessoas podem ter acesso à educação, serviços de saúde de boa qualidade, condições dignas de vida e de moradia. A situação do ambiente domiciliar, que por sua vez é determinada pela condição socioeconômica familiar, desempenha papel fundamental na etiologia das doenças, principalmente na infância, visto que o acesso à água limpa e ao destino adequado do lixo e dos dejetos podem prevenir o desenvolvimento de infecções, sobretudo, diarréicas e respiratórias (UNICEF, 1995). Silva e cols. (2001) mostraram que a baixa inserção socioeconômica das crianças pertencentes às escolas públicas municipais de Porto Alegre, Estado do Rio Grande do Sul, estaria, possivelmente,

levando a uma condição de vida precária, fazendo com que elas se tornassem mais susceptíveis às infecções respiratórias, diarreias e parasitoses intestinais. Esta condição de saúde levaria à diminuição do apetite e conseqüente redução do consumo alimentar, além de afetar a absorção dos nutrientes, dentre eles, o ferro.

A renda familiar é mencionada, em muitos estudos, como uma variável importante no condicionamento do consumo alimentar, conforme demonstra Szarfarc e cols. (1995) em um modelo hipotético causal da anemia ferropriva. Embora outros fatores sejam também considerados pelos autores, como o acesso precário aos serviços de saúde, a educação, o saneamento e a qualidade desses serviços. A renda familiar per capita foi também identificada por Silva e cols. (2001) como uma variável fortemente associada à anemia. A prevalência de anemia foi mais elevada entre as crianças cujas famílias dispunham de renda inferior a 1 salário mínimo. Essas crianças apresentaram um risco adicional de 57% de apresentar a carência. Neuman e cols. (2000) fizeram uma análise hierárquica dos fatores de risco para anemia em crianças menores de 3 anos do município de Criciúma, Estado de Santa Catarina, encontrando a idade da criança, renda total da família, aglomeração dos moradores e o tipo de sanitário utilizado no domicílio como variáveis associadas à anemia.

### I.3.2 – Parâmetros de avaliação do estado nutricional do ferro

Os efeitos produzidos pela deficiência de ferro são, inicialmente, imperceptíveis do ponto de vista clínico e funcional. O grau de alteração funcional aumenta à medida em que ocorre a depleção de compostos essenciais de ferro (Dallman, 1991). A deficiência orgânica de ferro ocorre em três estágios sequenciais: depleção das

reservas, geralmente definidas por baixas concentrações de ferro; eritropoiese deficiente em ferro, com redução do transporte do mineral e caracterizada por um aumento nas concentrações de receptores da transferrina e aumento da protoporfirina eritrocitária livre; e o terceiro estágio, que é a anemia por deficiência de ferro, que se caracteriza por um suprimento inadequado de ferro para a síntese de hemoglobina.

Para avaliar o estado nutricional do ferro, de um indivíduo ou grupos de população, não existe “o” parâmetro ou combinação de indicadores ótimos. Nenhum deles, por si só, é capaz de identificar a deficiência de ferro, pois eles variam consideravelmente em sua sensibilidade e especificidade (Cook e Finch, 1979).

Dentre os parâmetros, usualmente utilizados, temos:

#### Hemoglobina

O diagnóstico da anemia baseado na concentração de hemoglobina é universalmente utilizado nas pesquisas, individuais e de grupos populacionais, visto que apresenta maior facilidade operacional e menor custo. Apesar de ser o indicador recomendado pela OMS para o diagnóstico da anemia, ele apresenta algumas limitações. A primeira é que é viável apenas para identificar a anemia, que é o estágio mais avançado da deficiência; e, além disso, ele não indica o tipo de anemia existente. Os estudiosos do assunto alertam para o fato de que é um parâmetro que deve ser usado com cautela pois, como enfatiza Borel (1991), é um teste que dá margem a um número significativo de falsos positivos. No entanto, Moura e cols. (2001) verificaram que o teste da hemoglobina apresentou sensibilidade de 12,9% e especificidade de 87,7%, na determinação da anemia ferropriva em escolares da

cidade de Campinas (SP), tendo como padrão-ouro a ferritina sérica. Além disso, certas condições de saúde como inflamações crônicas, desnutrição energético-proteica, deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, podem afetar a concentração de hemoglobina nos indivíduos (Beard, 1990).

#### Ferritina sérica

É consenso para os pesquisadores da área (Beard e Piñero, 1997; Almeida, 2000) que o parâmetro mais realista para se avaliar o pool de reserva do ferro, em ambiente não clínico, é a concentração plasmática ou sérica da ferritina. Ela foi demonstrada no início da década de 70, quando Lipschitz e cols. (1974) identificaram, em indivíduos normais, pequenas quantidades presentes no soro. A sua concentração é diretamente proporcional às concentrações de reservas corporais (Pintar e cols., 1982). Entretanto, ela pode aumentar significativamente em presença de inflamação aguda ou crônica, deficiência de vitamina B12 e ácido fólico (ILSI, 1984).

A ferritina sérica é um parâmetro que possui a vantagem de avaliar não só a deficiência de ferro, mas também o seu excesso no organismo (DeMaeyer e cols., 1989). Entretanto, é um indicador que possui baixa especificidade, ou seja, um valor normal não exclui a deficiência em ferro (Almeida, 2000). Por outro lado, ele sozinho não constitui um bom indicador para avaliar o estado nutricional do ferro de uma população, pois não permite estimar a prevalência de anemia.

A classificação para o diagnóstico das reservas corporais inadequadas de ferro, parece ser, de certa forma, arbitrária. Pintar e cols. (1982) admitem valores abaixo de

10 e 12ng/ml, como indicativos de depleção dos estoques de ferro, considerados para todas as idades. O Centers for Disease Control and Prevention indica o valor crítico de 15ng/ml (Moura e cols., 2001). A OMS considera esgotados os estoques de ferro para pessoas maiores de 5 anos, de ambos os sexos, quando os níveis de ferritina sérica estão abaixo de 15ng/l (WHO, 2001).

#### Ferro sérico

O ferro sérico reflete o equilíbrio entre a entrada e a saída do mineral na circulação. É um indicador bastante instável, podendo sua concentração ser alterada pela presença de processos infecciosos, e até mesmo em função dos horários em que ocorre a coleta do sangue, em virtude do ritmo circadiano. Seus valores são normalmente elevados pela manhã e baixos à noite (Halsman, 1993; Braga e Fisberg, 1998).

#### Capacidade total de ligação do ferro

A CTLF é um indicador menos sujeito à variação biológica do que o ferro sérico. Ele possui uma relação inversa aos estoques de ferro, ou seja, à medida que são depletadas as reservas, os valores relativos a CTLF começam a aumentar.

#### Percentual de saturação da transferrina

Este é um indicador expresso em termos proporcionais, cujo cálculo é feito medindo-se a relação entre o nível de ferro sérico e a Capacidade Total de Ligação do Ferro, multiplicado por 100. Em virtude da baixa especificidade e sensibilidade destes dois parâmetros, a saturação da transferrina tem sido mais utilizada para refletir o grau de

transferrinemia. Ele é um indicador que possui limitações, uma vez que depende das variações dos parâmetros utilizados para a sua determinação.

Em indivíduos normais, aproximadamente, um terço da capacidade de ligação do ferro plasmático é saturado. Em pessoas deficientes, a capacidade de captação total do ferro pelo plasma aumenta, como resultado obtém-se maior número de sítios de ligação, fazendo com que o percentual de saturação da transferrina seja diminuído. A OMS sugere que indivíduos com deficiência de ferro acentuada apresentam valores abaixo de 16% de saturação (WHO, 2001).

### I.3.3 – Tratamento e prevenção

A redução da prevalência de anemia por deficiência de ferro, assim como de outras anemias nutricionais, tem sido uma preocupação constante nas últimas décadas. Nos anos setenta, o International Nutritional Anemia Consultative Group-INACG (1977) incentivava a troca de informações entre órgãos internacionais e nacionais, objetivando uma ação concertada para o enfrentamento desta carência nutricional. Da mesma forma, a OPS/OMS vêm propondo estratégias para o controle da doença na América Latina (Freire, 1997).

Apesar das recomendações, a suplementação aos grupos de risco não tem mostrado a efetividade desejada, exceto para gestantes. Não se tem conhecimento de programas sistemáticos destinados a escolares, adolescentes ou mulheres em idade fértil para a prevenção e controle da carência. Segundo a OMS, 47% da população rural, no mundo em desenvolvimento, não têm acesso regular ao sistema de saúde. A

efetividade e cobertura da suplementação diária baseada nos centros sanitários é considerada baixa, atingindo um percentual de cerca de apenas 19%. É possível que estes fatos também estejam contribuindo para o descontrole e maior incidência da doença em todo o mundo (Viteri, 1997).

Dentro desta temática, Batista-Filho e Ferreira (1996) descreveram as propostas programáticas estabelecidas pelas Nações Unidas para a reversão do problema em escala internacional, bem como as dificuldades atuais para a aplicação de estratégias efetivas. Os autores analisaram, ainda, o estágio atual das pesquisas visando o aumento da eficácia e efetividade, redução de custos e de efeitos colaterais dos esquemas medicamentosos.

O International Life Sciences Institute do Brasil (ILSI- Brasil) realizou, em 1997, um seminário objetivando divulgar à comunidade científica brasileira as informações mais atuais sobre micronutrientes, fortificação e restauração de alimentos. O informe resultante do evento apresenta como solução, para o problema das deficiências de micronutrientes, a suplementação medicamentosa, o enriquecimento de alimentos, a educação nutricional e medidas de saúde pública (Nutti, 2000).

A OPS/OMS adotou, como área prioritária de ação, a prevenção e o controle da deficiência de micronutrientes e, dentre eles, o da deficiência de ferro e da anemia ferropriva. Mais de 170 países, inclusive o Brasil, se comprometeram em reduzir em 1/3 a prevalência de anemia em gestantes, até o ano 2000 (Freire, 1997). Em 1993, os participantes do Seminário sobre Combate às Carências de Micronutrientes

sugeriram a inclusão do escolar no elenco de ações previstas para o controle dessas deficiências (Batista-filho e Diniz, 1993).

Desde 1998, o Ministério da Saúde vem desenvolvendo estratégias para a redução da prevalência da anemia ferropriva no Brasil. O projeto teve início na Região Nordeste, priorizando os municípios que desenvolvem o projeto de Redução da Mortalidade Infantil (PRMI), e que têm implantados o Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS) e Programa de Saúde da Família (PSF). Em maio de 1999, o Brasil estabeleceu o compromisso social envolvendo Instituições Governamentais, Acadêmicas e de Pesquisa, Sociedades Científicas, Organizações não Governamentais e Organismos Internacionais, tendo como meta reduzir em 1/3 a anemia ferropriva em pré-escolares e escolares brasileiros até o ano 2003 (Brasil-MS, 2002).

Dentre o leque de ações desenhadas para a prevenção e o controle da deficiência de ferro e da conseqüente anemia, a suplementação medicamentosa e a fortificação de alimentos têm sido as estratégias mais utilizadas.

#### Suplementação

A suplementação de ferro, com fórmulas farmacêuticas, teve início com o tratamento da gestante, considerada grupo de alto risco (Viteri, 1997). Basicamente, o tratamento visa atingir 3 objetivos: corrigir a anemia ferropriva pré-existente; prevenir a anemia ferropriva; e prevenir o desenvolvimento da deficiência de ferro (Gillespie, 1998). Usualmente, são utilizados sais ferrosos, como sulfato, fumarato,

gluconato, succinato e citrato, pois são mais baratos e rapidamente absorvidos (Queiroz e Torres, 2000).

Em geral, as doses de suplementação com ferro são definidas de acordo com os grupos vulneráveis, considerando-se o sexo, a idade e o estado fisiológico. Os estudos desenvolvidos para determinar as doses mais apropriadas, combinadas ou não com outros nutrientes hematínicos, têm gerado recomendações diferentes (WHO/UNICEF/UNU, 1996).

O relatório final do Seminário sobre Combate às Carências de Micronutrientes no Brasil recomenda que, associada a uma dieta adequada em nutrientes hematínicos e ferro heme, utilizem-se sais de ferro como medida de intervenção durante a gestação, enfatizando que se devem utilizar doses baixas, dependendo do caso, em torno de 40-50mg/dia de ferro elementar, em um período de 3-4 meses, a fim de assegurar a eficácia do tratamento (Batista-Filho e Diniz, 1993).

Os estudos com suplementação têm revelado que o esquema diário não é bem aceito pelos pacientes com anemia, devido, principalmente, ao desconforto gastrointestinal produzido pelo medicamento. Assim, alternativas vêm sendo testadas para a solução do problema. Na discussão do tema, uma das hipóteses levantadas é de que altas doses levariam o intestino a se saturar de ferro, bloqueando a absorção posterior de doses repetidas; isto teria sido observado em ratas, deficientes ou não, durante a suplementação com ferro (Viteri, 1997).

A experimentação em animais tem demonstrado um aumento na eficácia da absorção e utilização do ferro, quando são administradas doses menores, diariamente, ou doses oferecidas intermitentemente (Wright e Southon, 1990; Viteri e cols., 1995). A partir desses resultados, pesquisadores vêm utilizando em seres humanos esquemas de tratamento diferenciados, com o objetivo de avaliar a eficácia dos diferentes esquemas, bem como, a tolerância das doses administradas (Ferreira, 1998).

#### Fortificação de alimentos

O enriquecimento de alimentos é visto como um dos caminhos mais eficazes na prevenção e controle da deficiência de ferro, seja para população em geral ou para grupos específicos (Szarfarc e cols., 1995). Embora a fortificação de alimentos com ferro seja considerada a melhor alternativa em relação ao custo-benefício para reduzir a prevalência da anemia, de um modo geral, as intervenções realizadas, a partir das políticas públicas, não têm apresentado muito êxito (Hurrell, 1997).

Nos países em desenvolvimento, alguns estudos piloto têm mostrado resultados promissores. Entretanto, não se tem conseguido aproveitar esses resultados expandindo-os a programas de maior âmbito, com raras exceções, como o Chile, onde há boa aplicação de alimentos fortificados para escolares (Walter e cols., 1993). As principais razões desse descompasso parecem ser a falta de compromisso político, recursos financeiros insuficientes, falta de programas de educação nutricional e de apoio técnico das indústrias locais ou multinacionais (INACG, 1990).

É importante observar, na escolha do alimento-veículo de fortificação, os fatores que interferem no produto final, como a biodisponibilidade, os organolépticos e as interações com outros nutrientes presentes nos alimentos. Os principais alimentos empregados com veículos na fortificação têm sido os cereais, o sal, o açúcar, leites e condimentos (Nutti, 2000). Vale destacar, ainda, que a absorção de um composto de fortificação depende, principalmente, de sua solubilidade no suco gástrico. Os compostos, como o sulfato ferroso, são instantaneamente dissolvidos, entrando no pool comum de absorção do ferro, dependendo, a partir daí, dos fatores inibidores ou favorecedores da alimentação, bem como do estado nutricional de ferro do indivíduo. Outras fontes são o glutamato ferroso e lactato ferroso (Hurrell, 1997):

Visando assegurar a biodisponibilidade do produto, alternativas têm sido usadas para bloquear a ação das substâncias inibidoras. A mais comum é a adição do ácido ascórbico, pelo seu efeito redutor e sua ação quelante. Outras são a hemoglobina, por estar naturalmente protegida dos principais inibidores de sua absorção e o ferroetilenodiaminotetracetato sódico (NaFeEDTA), empregado como aditivo para evitar a união do ferro com o ácido fítico, presente em determinados alimentos. Nogueira e cols. (1992), em um estudo preliminar, utilizaram biscoitos fortificados com hemoglobina bovina em 16 crianças de 2-4 anos de uma creche, em Teresina (PI). No período de 90 dias, a repleção hemoglobínica foi alcançada por 100% dessas crianças.

Moreira-Araújo (2000), desenvolveu um extrusado (snack) de grão-de-bico, pulmão bovino e milho, rico em proteínas, vitaminas e minerais, com o objetivo de avaliar o

impacto da sua utilização na prevalência da anemia ferropriva em pré-escolares de creches de Teresina (PI). Os resultados demonstraram que o grupo que consumiu o snack, durante 68 dias, apresentou redução na prevalência de anemia de 61,5% para 11,5%.

Uma estratégia que vem sendo testada no combate à anemia nutricional é o uso do composto quelato, em que duas moléculas de aminoácido são utilizadas como ligantes, para impedir a ação das substâncias inibidoras existentes nos alimentos. O ferro bisglicina quelato tem sido usado no enriquecimento de biscoitos e pães, com excelentes resultados. Em estudo conduzido no município de São Paulo, Giorgini e cols. (2001) ofereceram pão doce fortificado com ferro bisglicina quelato aos pré-escolares, durante seis meses. Após este período, houve melhora significativa nos níveis de hemoglobina, que passou de 11,5 para 12,6g/dl e da prevalência da anemia que baixou de 62% para 22%.

Com o objetivo de comparar a biodisponibilidade do sulfato ferroso, ferro bisglicina quelato e trisglicina férrico, Bovell-Benjamin e cols. (2000) desenvolveram dois tipos de estudos em homens voluntários, que não estavam fazendo uso de ferro ou complexos vitamínicos, residentes na cidade de Davis, Califórnia. Os autores enriqueceram mingau de milho com esses tipos de ferro. Ao final do experimento, a média geométrica de absorção do ferro bisglicina quelato foi quatro vezes maior do que a do sulfato ferroso; o trisglicina férrico obteve a menor média de absorção.

A efetividade dos tratamentos da anemia, com ferro bisglicina quelato e sulfato ferroso, foi testada na Guatemala, com crianças de 6 a 36 meses. Durante 28 dias foi oferecido 5mg de ferro por kg de peso, diariamente. Ao final dos tratamentos, houve aumento significativo nos níveis de hemoglobina porém, apenas para o grupo que recebeu ferro bisglicina quelato, houve aumento significativo nos níveis de ferritina plasmática. Os autores concluíram que o ferro bisglicina quelato seria o meio viável para tratar crianças com anemia por deficiência de ferro, devido à sua biodisponibilidade (Pineda e Ashmead, 2001).

Leite fluido fortificado com 3mg de ferro aminoácido quelato foi testado durante 12 meses, em 269 crianças de 6 a 42 meses, matriculadas no Programa de Suplementação Alimentar da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e da Prefeitura do município de Angatuba. Após 6 meses de intervenção, a prevalência de anemia baixou de 62,3% para 41,8% e para 26,4% ao final de 12 meses. Os pesquisadores concluíram que o produto é eficaz e perfeitamente viável como medida interventiva no combate à deficiência de ferro em pré-escolares (Torres e cols., 1996).

Pré-escolares de São Paulo consumiram açúcar fortificado com ferro trisglicinato quelato em suco de laranja por um período de seis meses, durante os cinco dias da semana. Foram constituídos dois grupos; um recebeu 20g do açúcar com 10mg de ferro/kg de açúcar e o outro 20g com 100mg de ferro/kg do açúcar fortificado. O estudo revelou aumento nos níveis de hemoglobina de 0,4g/dl, em ambos os grupos. Os autores concluíram que a absorção do ferro em doses menores é mais elevada, e

que o açúcar pode ser um veículo efetivo de controle e/ou prevenção de anemia ferropriva em pré-escolares (De Paula e Fisberg, 2001).

Arraval (2001), testou o consumo de ferro suplementar no controle da anemia. O ferro bisglicina quelato foi acrescentado à água do arroz e ao sachê de tempero do macarrão, e oferecido às crianças de uma creche de São Paulo, durante 52 dias úteis. Os resultados evidenciaram aumento significativo na concentração de hemoglobina e diminuição na prevalência de anemia de 36,8 para 17,5%.

## II - JUSTIFICATIVA

A deficiência de ferro ha muito tempo representa um agravo à saúde, mesmo na sua forma moderada, sobretudo pelas conseqüências refletidas na capacidade produtiva dos indivíduos e no desenvolvimento cognitivo da criança, além do número elevado de pessoas acometidas, comprometendo o desenvolvimento econômico e social de uma nação.

Estudos sobre a tendência temporal da anemia nutricional têm revelado aumentos consideráveis na sua prevalência, nos últimos anos. Monteiro e cols. (2000), na cidade de São Paulo, observaram uma elevação da prevalência da anemia em cerca de 25%, em menores de 5 anos, no período de 84/96. Oliveira e cols. (2002) identificaram, a partir de um estudo comparativo entre pré-escolares de ambos os sexos, que a prevalência da anemia nutricional aumentou cerca de 88,5% em oito cidades do Estado da Paraíba, no período compreendido entre 1982/92.

No tocante ao grupo de crianças na idade escolar, os dados sobre prevalência no Brasil são escassos e sem representatividade como evento de base populacional. Em se tratando do Estado do Piauí, a situação apresenta-se ainda mais carente de dados. Até o presente, encontra-se disponível na Fundação Municipal de Saúde de Teresina (PI) um Relatório Preliminar da Coordenação do Programa de Saúde do Escolar, com os resultados de uma investigação realizada em 1998, sobre a saúde e nutrição dos escolares das 147 escolas municipais. Foram avaliados mais de 8000 escolares e

dentre esses encontrou-se uma prevalência de anemia de 37,5% e elevada prevalência de infestação parasitária.

A partir das considerações apresentadas, relativas a um problema de saúde pública importante, sentiu-se a necessidade de um estudo para estimar a magnitude da deficiência de ferro e da anemia, em escolares do município de Teresina, bem como, testar estratégias de intervenção para sua prevenção e controle.

### **III - OBJETIVOS**

#### **III. 1 – Geral**

Avaliar o impacto das intervenções com sulfato ferroso e com ferro bisglicina quelato no tratamento da anemia nutricional ferropriva em escolares do município de Teresina, Piauí.

#### **III. 2 – Específicos**

Estimar a prevalência da anemia nutricional ferropriva em escolares do município de Teresina;

Descrever o comportamento da anemia nutricional ferropriva, considerando as variáveis sexo e idade;

Determinar os efeitos das intervenções com sulfato ferroso e com ferro bisglicina quelato em escolares anêmicos, em termos de reservas corporais, eritropoiese e hemoglobínogênese;

Monitorar o comportamento das concentrações de hemoglobina, ferritina sérica e percentual de saturação da transferrina em escolares não anêmicos, em função do tempo.

#### **IV – HIPÓTESE**

A suplementação com ferro bisglicina quelato no tratamento da anemia, em escolares, é superior à eficácia observada no tratamento com sulfato ferroso.

## **V - METODOLOGIA**

### **V.1 – Caracterização da área do estudo**

O Estado do Piauí está localizado no Nordeste Brasileiro e tem limites com os Estados do Maranhão, Ceará, Bahia e Pernambuco. Teresina, capital do Estado, situa-se no centro-norte do Estado e meio-norte do Nordeste do Brasil, possui uma superfície total de 1.162,5 km<sup>2</sup>, com uma população de 713.228 habitantes, distribuída em 169.771 domicílios permanentes, sendo a média de 4,2 pessoas em cada domicílio, e 2.132 pessoas morando em unidades de habitação improvisadas; 67207 (9,4%) e 167622 (23,4%) da população são constituídas de crianças na faixa etária de 5 a 9 anos de idade e de adolescentes (10 a 19 anos), respectivamente; 35.863 crianças entre 5 e 11 anos não são alfabetizadas; 27641 (16%) da população responsáveis por domicílios possuem menos de um ano de escolaridade ou nunca freqüentaram escola. Dos 169.771 domicílios permanentes, mais de 20.000 não possuem banheiro ou sanitário e 17.121(10%) utilizam uma fonte de abastecimento de água diferente da rede geral; 24.365 (14%) não dispõem de coleta regular de lixo. O rendimento mediano mensal é de R\$ 295,00 (duzentos e noventa e cinco reais) (IBGE, 2000).

### **V.2 – Desenho do estudo**

O diagrama metodológico da investigação envolveu dois estudos: o **Estudo I**, delineado mediante um corte transversal para estimar a prevalência de níveis

inadequados de hemoglobina entre os escolares do município de Teresina; e o **Estudo II**, onde desenvolveu-se um ensaio clínico comunitário, randomizado e controlado, para avaliar o efeito das suplementações com sulfato ferroso e com ferro bisglicina quelato, no tratamento da anemia

### *V.2.1 – Estudo I*

A população do estudo foi constituída de escolares de ambos os sexos, na faixa etária de 7 a 11 anos, regularmente matriculados em escolas públicas do município de Teresina, Estado do Piauí, no período de agosto a dezembro de 2000.

- Amostragem

- Tamanho da amostra

Para determinação do tamanho amostral, foi admitida uma prevalência de 13% (Rivera e cols., 2000) de níveis de hemoglobina inferiores a 12,0 g/dl. Tomou-se como base para cálculo da amostra (Henderson e Sandareson, 1982), os componentes descritos na fórmula 1:

<b>Fórmula 1</b>	
N	= $\frac{[E^2 \cdot p(1-p) \cdot c]}{D^2}$

Onde,

N= tamanho da amostra

E = limite de confiança (1,96) para uma margem de erro de 5%;

p = prevalência estimada (13%);

$c$  = coeficiente de correção amostral (2,1), uma vez que a amostra não é aleatória simples, mas por conglomerados;

$D$  = precisão aceita para a prevalência estimada (3,5%).

O tamanho amostral mínimo ( $N$ ) obtido foi de 714 escolares. Para compensar eventuais perdas passíveis ao processo de seleção da amostra, bem como problemas de ordem técnica e operacional, corrigiu-se o tamanho amostral, com uma adição de 5%, perfazendo um total de 750 escolares.

- Seleção da amostra

O levantamento da população elegível foi feito mediante a identificação de todas as escolas públicas cadastradas na Secretaria de Educação do município, aptas para o funcionamento no ano de 2000. Foram sorteadas 4 escolas de um universo de 147 estabelecimentos de ensino e a subsequente listagem de todos os escolares na faixa etária de 7 a 11 anos de idade, com a frequência acumulada. Após o cálculo do intervalo amostral, procedeu-se a casualização dos alunos, nas escolas previamente selecionadas.

#### *V.2.2 – Estudo II*

- Amostragem

- Tamanho da amostra

O tamanho amostral foi calculado (Hulley e Cummings, 1988) a partir da variabilidade na distribuição dos níveis de hemoglobina ( $DP= 0,9g/dl$ ) observada no **Estudo I**, e em função da magnitude do efeito esperado, avaliado pela diferença

estimada entre as médias antes e após a intervenção ( $\geq 0,5\text{g/dl}$ ), adotando-se um erro tipo I ( $\alpha$ ) de 5% e um poder ( $\beta$ ) de 80% (Fórmula 2).

**Fórmula 2**

$$N = [(1/q_1 + 1/q_2) S^2 (Z_\alpha + Z_\beta)^2] \div E^2$$

Onde,

N= tamanho da amostra;

q= a proporção entre os grupos de estudo (50%);

S= o desvio padrão da variável resposta;

E= o tamanho do efeito esperado ( $\geq 0,5\text{g/dl}$ );

$\alpha= 0,05$

$\beta= 0,20$

O tamanho mínimo amostral requerido para cada grupo de tratamento foi de 56 escolares. Para suprir as eventuais perdas, freqüentes em estudos prospectivos, corrigiu-se o tamanho amostral em cerca de 20%, perfazendo um total de 67 escolares.

- Seleção da amostra

Dos 213 escolares identificados como anêmicos ( $Hb < 12g/dl$ ) no Estudo I, 141 foram sorteados, mediante um processo de randomização por blocos (turnos escolares) e alocados nos dois grupos de tratamento até completar o número mínimo estabelecido. Um grupo recebeu sulfato ferroso e o outro recebeu biscoito enriquecido com ferro bisglicina quelato. Foi constituído um terceiro grupo (Controle), com escolares considerados não anêmicos ( $Hb \geq 12,0g/dl$ ). Estes foram incluídos no estudo, mediante sorteio aleatório simples, considerando-se para cada dois escolares anêmicos, um escolar não anêmico.

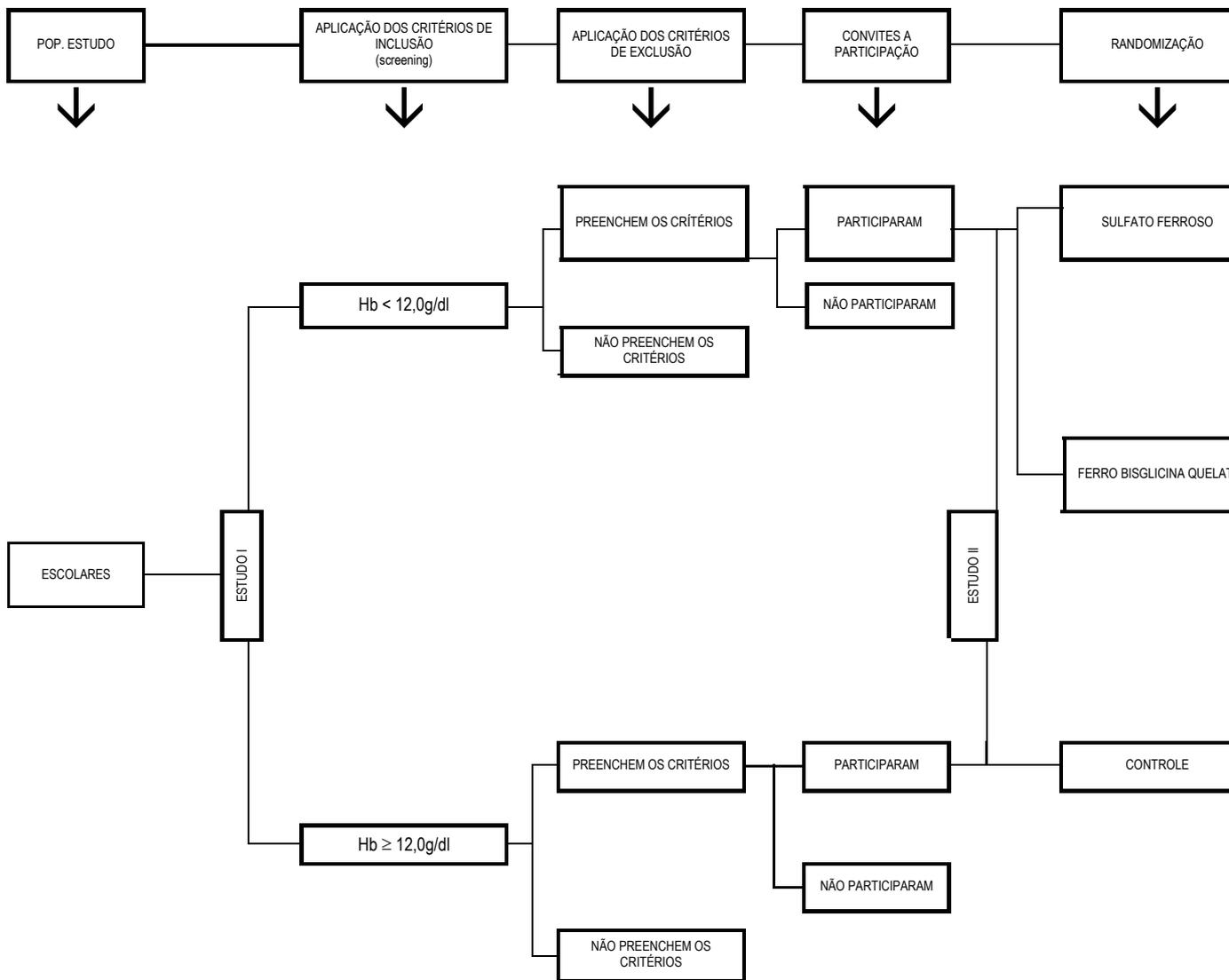
### **V.3 – Critérios de elegibilidade**

Foram incluídos, nos grupos de tratamento, os escolares cuja concentração de hemoglobina situou-se abaixo de  $12g/dl$  (De Maeyer, 1989); e no grupo controle, aqueles escolares com concentrações de hemoglobina igual ou acima de  $12g/dl$ .

Foram excluídos, dos grupos de tratamento, aqueles escolares que haviam feito uso de algum suplemento vitamínico e/ou mineral, nos dois meses prévios ao início do experimento; e no grupo controle, aqueles escolares que estivessem fazendo uso de algum suplemento vitamínico e/ou mineral.

O diagrama analítico do estudo transversal e do ensaio clínico comunitário está representado na Figura 1.

**FIGURA 1.** Diagrama analítico do estudo transversal e ensaio clínico comunitário.



#### **V.4 – Ensaio clínico comunitário**

Foram oferecidas quantidades de ferro aos escolares dos grupos suplementados, considerando as recomendações de consumo diário de 30 a 60mg de ferro (CDC, 1998; WHO, 2001). Um grupo recebeu 40mg de sulfato ferroso, via oral, uma vez na semana. O outro grupo recebeu 3,8mg de ferro bisglicina quelato (ferro ligado a duas moléculas de glicina, resultando em um composto heterocíclico, com alta biodisponibilidade), fracionado três vezes na semana.

A avaliação do experimento foi realizada em dois momentos distintos no tempo. O primeiro, após a randomização, identificado como “T0”; e o segundo, 8 semanas após as intervenções, identificado como “T8”. Os efeitos das intervenções com sulfato ferroso e com ferro bisglicina quelato foram avaliados, primordialmente, pela análise da hemoglobina (hemoglobinogênese).

Dados complementares do estado nutricional de ferro foram igualmente avaliados pelas variáveis ferritina sérica (reservas corporais de ferro) e percentual de saturação da transferrina (transferrinemia), no tempo zero (T0) e 8 semanas após o tratamento (T8). O grupo controle foi monitorado, no T0 e T8, para avaliação do comportamento das mesmas variáveis, em função do tempo. O nível de variabilidade desses parâmetros serviram como base de referência na adoção de critérios de julgamento dos eventuais incrementos observados nos grupos suplementados com ferro.

O controle do consumo dos suplementos (sulfato ferroso e ferro bisglicina quelato) foi feito pela pesquisadora principal (nutricionista), com o auxílio de uma assistente e uma professora do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Piauí.

A administração do sulfato ferroso foi efetuada entre as refeições, para os alunos do turno da manhã (desjejum e lanche) e para aqueles do turno da tarde (almoço e lanche).

O biscoito enriquecido com ferro foi oferecido no horário da merenda, em substituição ao lanche oferecido pela escola. Os alunos permaneciam em uma sala, durante a distribuição do biscoito, e só eram liberados após o término do horário reservado ao lanche da escola, para evitar que eles recebessem outro tipo de refeição.

#### *V.4.1 – Suplementos*

- Sulfato ferroso

O sulfato ferroso foi fornecido pela Fundação Municipal de Saúde de Teresina, em quantidade suficiente (20 frascos de Fersil, 125ml) para a cobertura da pesquisa. O medicamento foi acondicionado em caixas, e guardado em uma sala com iluminação e ventilação adequadas.

- Ferro bisglicina quelato

Para aquisição do biscoito, foi efetuado contato com o Grupo Empresarial Mabel, de Goiana (GO). A empresa se comprometeu em confeccionar a quantidade necessária para o desenvolvimento da pesquisa. Antes do início do trabalho de campo, a

quantidade total de 600 kg de biscoito foi enviada ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Piauí. Os biscoitos foram empacotados em sacos plásticos de 1000g, acondicionados em caixas comportando 10 sacos, obedecendo a um período de validade de 6 meses. As caixas foram empilhadas em estrados de madeira, em uma sala específica com ventilação e iluminação adequadas.

Cada biscoito foi enriquecido com 0,21mg de ferro bisglicina quelato. Esta quantidade foi calculada tomando-se como parâmetro a Recomendação de Ingestão Diária (30% da IDR), para fortificação e enriquecimento de alimentos com ferro. Optou-se então por oferecer 6 unidades de biscoitos (1,26mg/ferro/dia), administrada três vezes na semana, objetivando aproximar-se, ao máximo, da posologia de sulfato ferroso oferecida ao outro grupo de tratamento.

O teste de degustação foi desenvolvido comparando-se o biscoito enriquecido com ferro bisglicina quelato e o biscoito comum tipo rosca comercializado nos supermercados. O teste evidenciou que não havia diferença nas características organolépticas do produto enriquecido.

O fluxograma do processo de produção do biscoito doce tipo rosca, enriquecido com ferro bisglicina quelato, está descrito no Apêndice I.

## **V.5 – Variáveis do estudo**

### *V.5.1 – Independentes (explicativa)*

- ✓ Tratamentos (sulfato ferroso e ferro bisglicina quelato);
- ✓ Sexo;
- ✓ Idade.

### *V.5.2 – Dependentes (resposta)*

- ✓ Hemoglobina;
- ✓ Ferritina sérica;
- ✓ Percentual de saturação da transferrina;
- ✓ Anemia, variável categórica, classificada em presente ( $Hb < 12,0g/dl$  e  $Hb < 11,5g/dl$ ) e ausente ( $Hb \geq 12,0g/dl$ );
- ✓ Reserva deficiente de ferro, variável categórica, classificada em presente ( $ferS < 15,0ng/ml$ ) e ausente ( $ferS \geq 15,0ng/ml$ );
- ✓ Eritropoiese deficiente, variável categórica, classificada em presente ( $\% Stranf < 16$ ) e ausente ( $\% Stranf \geq 16$ );

## **V.6 – Estratégias para operacionalização dos Estudos I e II**

Inicialmente, manteve-se contato com a Secretaria Municipal de Educação com o objetivo de expor as linhas gerais da investigação propostas e obter autorização institucional para desenvolvimento da pesquisa. Foi solicitada uma relação das

escolas em funcionamento no ano letivo de 2000. Foram estabelecidos contatos com os respectivos diretores das escolas selecionadas, a fim de expor os objetivos do trabalho e proceder à identificação das crianças potencialmente aptas para participarem do estudo.

Uma agenda de visitas institucionais e reuniões com os pais e/ou responsáveis pelas crianças foi previamente definida, com o fim de explicitar os objetivos e estratégias do trabalho, visando a viabilização das atividades planejadas, assim como obter a autorização formal dos mesmos, mediante a assinatura de um termo de consentimento, para que as crianças participassem da pesquisa (Anexo 1). Todos os dados coletados durante a pesquisa foram registrados em formulário específico (Anexo 2).

Em datas acordadas previamente com as diretoras das escolas e com os pais das crianças, foram estabelecidos os dias para colheita do sangue, de acordo com o protocolo de pesquisa. As crianças deveriam comparecer à escola, no horário matinal, em jejum de 12 horas. A punção venosa foi realizada por um profissional de enfermagem com larga experiência em trabalho com crianças. Após a coleta do sangue, os escolares receberam um lanche fornecido pela escola.

Antes do início das intervenções com sulfato ferroso ou com biscoitos enriquecido com ferro bisglicina quelato, as crianças receberam tratamento anti-helmíntico, utilizando-se dois comprimidos (100mg) de mebendazol ao dia, durante três dias consecutivos.

## **V.7 – Métodos e técnicas de avaliação**

### *V.7.1 – Parâmetros hematológico e bioquímicos*

- **Colheita**

Por meio da punção venosa cubital, foram coletados, de cada criança, 10ml de sangue, após jejum noturno. A colheita foi realizada na própria escola e enviada imediatamente para o Centro de Diagnóstico Raul Bacelar da Fundação Municipal de Saúde de Teresina/Piauí. As análises das concentrações de hemoglobina foram realizadas, no máximo, 2 horas após o recebimento, utilizando-se 4ml do total de sangue. A determinação dos parâmetros, ferritina sérica, ferro sérico e capacidade total de ligação do ferro foi realizada usando-se os 6ml de sangue restantes. Após centrifugação, foram alicotados cerca de 2ml de soro (sem hemólise), para avaliação de cada um desses parâmetros.

- *Processamento e análise*

- Hemoglobina

Para determinação da hemoglobina, 4ml de sangue foram diluídos em 1 gota de anti-coagulante Hemstab (EDTA 10g/dl). Utilizou-se o aparelho de automação completa Cell-Dyn System 3000 (ABBOTT), onde uma diluição de 1:251 da amostra é combinada com o diluente (sheat) e o reagente (hemoglobin/lyse), na câmara de homogeneização. As hemácias são lisadas e a hemoglobina é liberada. A concentração de hemoglobina foi determinada usando-se um método modificado de cianometahemoglobina, onde foram feitas 5 leituras separadas para cada amostra, e a média foi apresentada como resultado.

- Ferritina sérica.

Na análise das concentrações séricas de ferritina, foi utilizado um ensaio imunoenzimático, modificado pela Divisão Diagnóstica do ABBOTT, que utiliza micropartículas a partir do método Enzyme Immunoassay (ELISA), resultando na técnica Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA), o qual permite a realização de ensaios com maior precisão. O teste foi realizado no equipamento System AxSYM, que possui automação completa, com sistema randômico, o que possibilita análises com maior rapidez, obtendo-se resultados em cerca de vinte minutos. Utilizou-se o reagente da ferritina, células matrix, controles alto, médio e baixo e calibradores da ferritina.

- Ferro sérico

Nas análises do ferro sérico, utilizou-se o Sistema Ferro-Labtest que possui simplicidade operacional e maior sensibilidade. O teste foi realizado em espectrofotômetro, usando-se um indicador de ferro (ferrozine) que permite realizar a análise em meio aquoso, eliminando a etapa de desproteinização, responsável por acentuada parcela de erros. Utilizou-se o método Goodwin modificado. Três tubos foram preparados (branco, teste e padrão), contendo reagentes tampão (250mmol/l, surfactante e estabilizador), padrão (100ug/dl) e ferrozine (28mmol/l e estabilizador). Após a adição do ferrozine, forma-se um complexo magenta brilhante, cuja absorbência, medida a 560nm, é proporcional à quantidade de ferro na amostra.

- Capacidade total de ligação do ferro

Para avaliação dos níveis séricos da CTF, foi utilizada a espectrofotometria, usando-se um padrão de ferro com concentração conhecida (500ug/dl), incubado com soro em um tampão de pH 8,5, o que permite saturação dos sítios disponíveis na transferrina. Esse teste foi selecionado em virtude de o Sistema Ferro-Labtest possuir simplicidade operacional e maior sensibilidade. Utilizou-se o método Goodwin modificado. Três tubos foram preparados (branco, teste e padrão), contendo reagentes tampão (500mmol/l, Ph 8,5, surfactante estabilizador), padrão (500ug/dl) e ferrozine (28mmol/l e estabilizador). Após a adição do ferrozine, o excesso de ferro não ligado forma um complexo magenta brilhante, permitindo a determinação da capacidade total de ligação do ferro.

- Percentual de saturação da transferrina

Este parâmetro foi determinado a partir das concentrações de Ferro Sérico (FeS) e da Capacidade Total de Ligação do Ferro (CTLF), utilizando-se a fórmula 3:

<b>Fórmula 3</b>	
$\%Stransf$	$= \frac{FeS}{CTLF} \times 100$

## V.8 – Plano de análise dos dados

Na análise dos dados foram utilizados os seguintes testes:

- ✓ Qui-quadrado, para comparação de proporções em grupos independentes;
- ✓ McNemar, para a comparação de duas proporções em amostras pareadas;
- ✓ Teste “t” de *Student*, para comparar duas médias em grupos independentes ou em grupos pareados;
- ✓ Wilcoxon, para amostras pareadas, quando as pressuposições do Teste “t” de *Student* não pareciam satisfatórias;
- ✓ ANOVA, para a comparação de três ou mais médias em grupos independentes;
- ✓ Kruskal-Wallis, para comparar três ou mais grupos, quando as pressuposições para aplicação da ANOVA não pareciam asseguradas.
- ✓ Teste de Kolmogorov-Smirnov, para verificar se a distribuição gaussiana ajustava-se aos valores de hemoglobina.

Em todos os testes, adotou-se o nível de significância de 5%.

## V.9 – Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, tendo sido aprovado, sem pendências, sob o Protocolo de Pesquisa nº 129/2000-CEP/CCS, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Anexo 3).

Os escolares diagnosticados como anêmicos e que não foram selecionados para o ensaio clínico, foram encaminhados para tratamento ambulatorial. Ao final do estudo, os pais e/ou responsáveis pelas crianças foram convocados para uma reunião, onde foi explicitada a situação nutricional relativa ao ferro, de cada criança, após a intervenção. Os pais daquelas crianças que não conseguiram atingir concentrações adequadas de hemoglobina receberam sulfato ferroso ou biscoito enriquecido com ferro bisglicina quelato, em quantidades suficientes para dar continuidade ao tratamento da anemia, no domicílio, por um período de 8 semanas. Os pais foram aconselhados a repetir as análises de hemoglobina, ao término desse período, por meio da escola, ou diretamente na Fundação Municipal de Saúde do Município de Teresina, que dispõe de um programa de atendimento massivo a essa clientela.



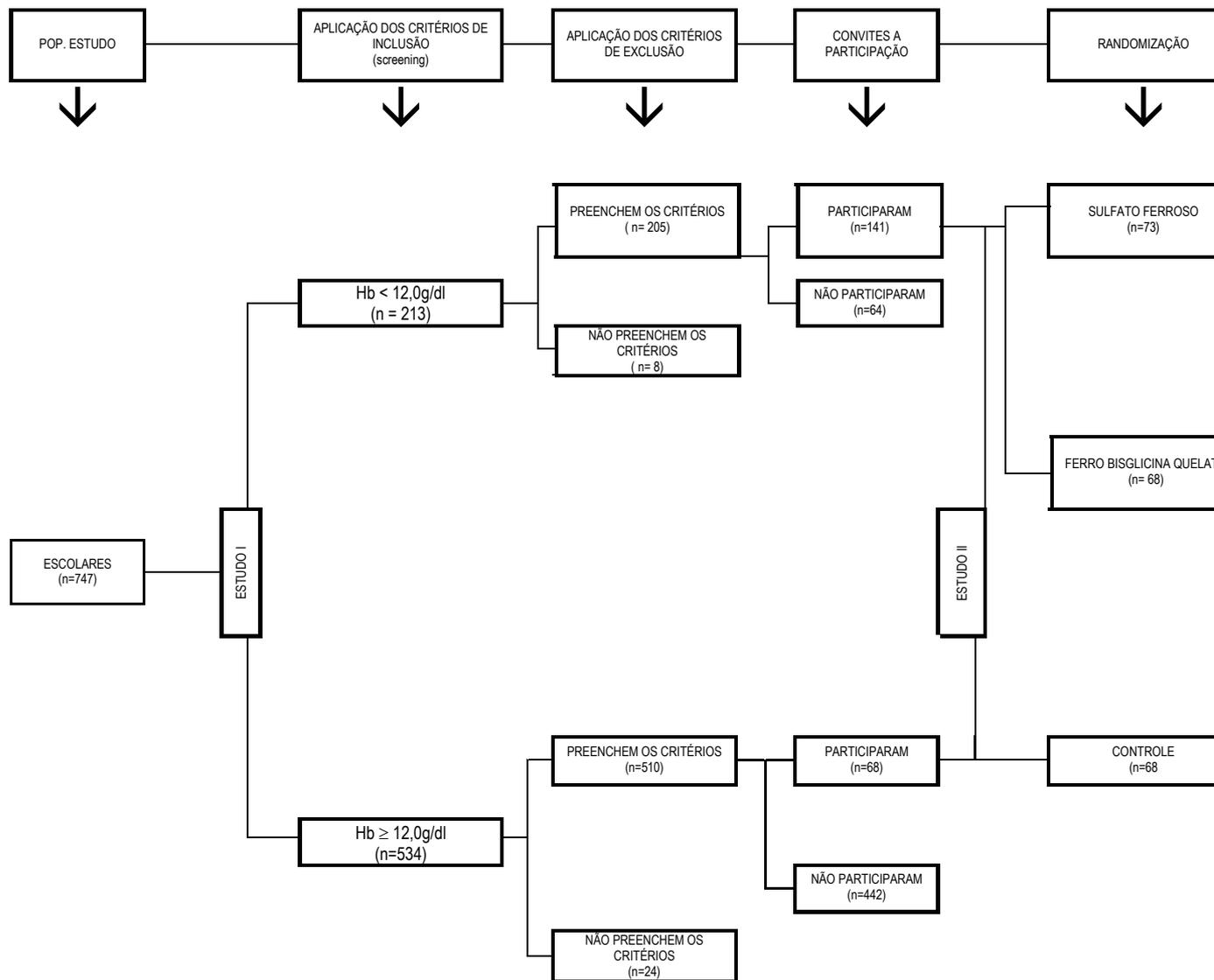
## **VI - RESULTADOS**

O número de escolares participantes do experimento, tanto no estudo transversal (Estudo I), quanto no ensaio clínico comunitário (Estudo II), está representado nas Figuras 2 e 3. De um total de 1079 escolares matriculados, nas escolas selecionadas, no ano letivo de 2000, 747 foram selecionados para a coleta de sangue.

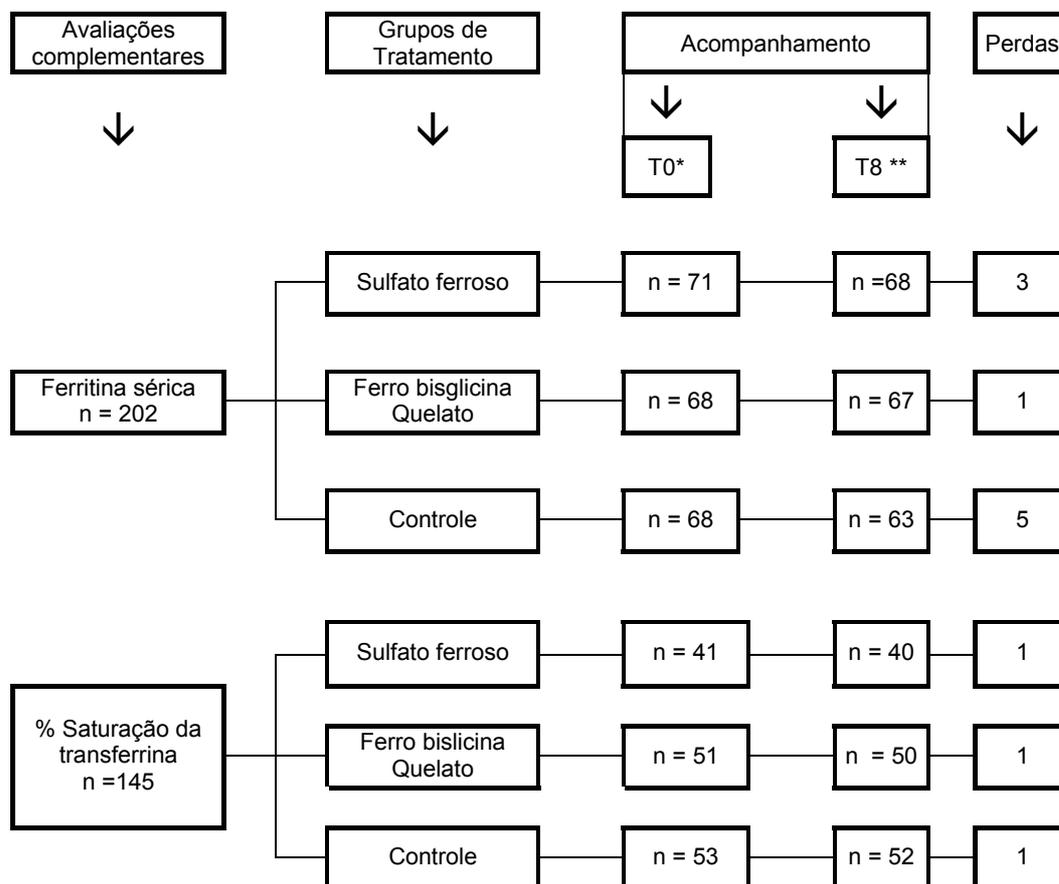
As perdas ocorridas no final do experimento foram extremamente reduzidas, não excedendo de dois escolares para os grupos de tratamento e de cinco para o grupo controle. Este quantitativo dispensaria, em princípio, a análise do perfil de escolares que não completaram o estudo.

As perdas registradas foram em decorrência de causas diversas, dentre as quais, a ausência da criança na escola no período da coleta de sangue, transferência para outra escola, quantidade insuficiente do material biológico para as análises bioquímicas ou devido ao elevado absentismo nas escolas selecionadas para o estudo.

**FIGURA 2.** Diagrama quantitativo do estudo transversal e ensaio clínico comunitário.



**FIGURA 3.** Diagrama do estudo transversal e do ensaio clínico comunitário, segundo as avaliações bioquímicas complementares.



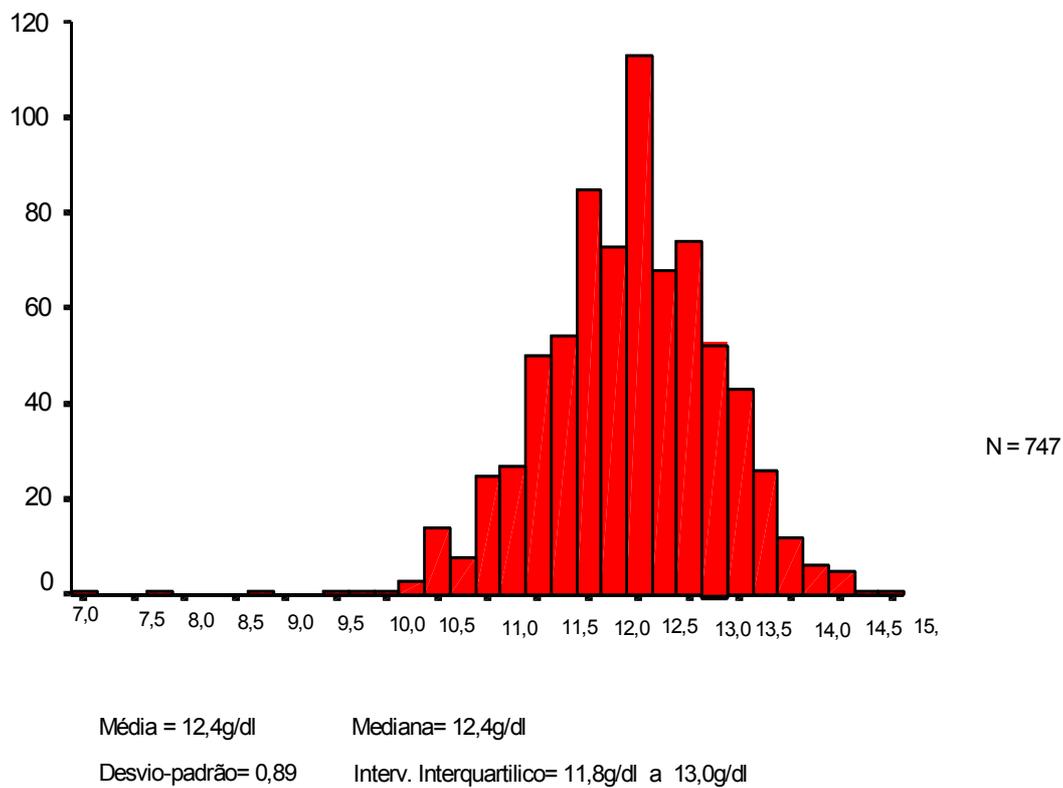
T0= antes da intervenção.

T8= 8 semanas pós intervenção

## VI.1 – Estudo I

A distribuição das concentrações de hemoglobina, nos escolares do município de Teresina apresentou uma média de  $12,4 \pm 0,9$ g/dl. A curva de distribuição mostrou-se não normal ( $Z = 1,4$ ;  $p = 0,04$ ), segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov. Procedendo-se a transformação logarítmica ( $\text{Log}_{10}$ ), a variável permaneceu com distribuição não-gaussiana ( $p < 0,01$ ). A mediana encontrada foi de 12,4g/dl, com intervalo interquartilico de 11,80g/dl a 13,0g/dl. Os valores, mínimo e máximo, encontrados para hemoglobina foram 7,0 e 15,0g/dl, respectivamente (Figura 4).

**Figura 4.** Distribuição das concentrações de hemoglobina em escolares do município de Teresina, Piauí, 2000.



A prevalência das concentrações inadequadas de hemoglobina, segundo as variáveis sexo e idade está representada na Tabela 1.

**Tabela 1.** Prevalência de concentrações inadequadas de hemoglobina, segundo o sexo e a idade, em escolares do município de Teresina (PI) 2000.

Variáveis	Hemoglobina (g/dl) < 11,5			<i>P</i>	Hemoglobina (g/dl) < 12,0		
	<i>n</i>	<i>n</i>	%		<i>N</i>	%	<i>p</i>
<b>Sexo</b>				*0,98			*0,60
Masculino	350	50	14,3		103	29,4	
Feminino	397	57	14,4		110	27,4	
Total	747	107	14,3		213	28,5	
<b>Idade (anos)</b>				0,88*			0,85*
7 —9	639	91	14,2		183	28,6	
9 —12	108	16	14,8		30	27,8	
Total	747	107	14,3		213	28,5	

\* Teste Qui-quadrado

Como pode ser observado na Tabela 1, a prevalência das concentrações inadequadas de hemoglobina ( $Hb < 11,5g/dl$ ) (WHO, 2001) foi de 14,3% (95% IC 12,2 - 17,4g/dl). Quando adotado o ponto de corte recomendado pela OMS, até 1997 ( $Hb < 12,0g/dl$ ), esta prevalência aumentou significativamente, atingindo a cifra de 28,5% (95% IC 25,3 - 31,9). Não houve diferença significativa entre as prevalências de anemia, em relação ao sexo e à idade, para os pontos de corte considerados ( $Hb < 11,5g/dl$  e  $Hb < 12,0g/dl$ ).

## VI.2 – Estudo II

### VI.2.1 – Comparabilidade entre os grupos do estudo

A comparabilidade entre grupos de estudo, antes da intervenção, segundo as variáveis sexo, idade, concentrações de hemoglobina, ferritina sérica e percentual de saturação da transferrina está representada na Tabela 2.

**Tabela 2.** Comparabilidade entre os grupos de estudo, segundo o sexo, a idade, as concentrações de hemoglobina, ferritina e percentual de saturação da transferrina, em escolares do município de Teresina (PI), 2000.

Grupos de estudo	Sexo masc/fem	Idade ( $\bar{X} \pm DP$ )	Hb ( $\bar{X} \pm DP$ )	FerS ( $\bar{X} \pm DP$ )	% S transf. ( $\bar{X} \pm DP$ )
Sulfato ferroso	29/42	8,3±1,1	11,2±0,5	25,8±17,3	27,1±15,1
Fe bisglicina quelato	35/32	8,9±1,2	11,1±0,7	27,1±17,6	30,4±20,7
Controle	27/36	8,1±1,2	-	-	-
	$p = 0,36^*$	$p < 0,01^{**}$	$p = 0,52^{***}$	$P = 0,65^{***}$	$P = 0,40^{***}$

\*Qui-quadrado; \*\*ANOVA; \*\*\*"T" de Student, para os grupos tratados;  $\bar{X}$ = média; DP= desvio padrão

Hb= hemoglobina; FerS= ferritina sérica; % Stranf.= % saturação da transferrina

A comparabilidade entre os grupos de estudo mostrou uma distribuição homogênea em relação ao sexo ( $p = 0,36$ ). Concernente à idade, observou-se que os escolares que receberam ferro bisglicina quelato apresentaram média de idade maior que aquela encontrada, tanto para o grupo que recebeu sulfato ferroso, quanto o controle (ANOVA,  $p < 0,01$ ). No que diz respeito às variáveis hemoglobina, ferritina sérica e percentual de saturação da transferrina, observou-se que houve uma distribuição homogênea desses parâmetros nos dois grupos de tratamento ( $p > 0,05$ ).

O comportamento das variáveis de avaliação das reservas corporais de ferro, da transferrinemia e hemoglobiogênese em escolares considerados não anêmicos ( $Hb \geq 12,0\text{g/dl}$ ) está representado na Tabela 3.

### VI.2.2. Variação homeostática dos parâmetros

**Tabela 3.** Comportamento dos parâmetros de avaliação do estado nutricional do ferro, em escolares não anêmicos. Teresina (PI), 2000.

Parâmetros de avaliação	n	Grupo Controle		p ♦	$\Delta$ (T8-T0)
		T0*	T8**		
		( $\bar{X} \pm DP$ )	( $\bar{X} \pm DP$ )		
Hemoglobina (g/dl)	63	12,8±0,7	13,3±0,8	0,01	+0,4
Ferritina sérica (ng/ml)	63	29,1±11,5	34,4±14,8	0,01	+5,3
Saturação da transferrina (%)	52	22,8±14,7	28,4±8,5	0,03	+5,6

\*antes da intervenção;

$\bar{X}$ = média; DP= desvio padrão

\*\*oito semanas após a intervenção

♦ Teste “t” de *Student*

Durante o período de monitoramento, houve uma variação significativa em todos os parâmetros do estudo, quando comparadas as concentrações observadas no início (T0) e no final do estudo (T8). Vale ressaltar, nos escolares não anêmicos que compuseram o grupo controle, nenhum caso de anemia ( $Hb < 12,0\text{g/dl}$ ) foi diagnosticado após 8 semanas de acompanhamento.

### VI.2.3 – Eficácia das intervenções nas concentrações de hemoglobina

O efeito das intervenções sobre as concentrações de hemoglobina está representado na Tabela 4.

**Tabela 4.** Efeito da suplementação ferrosa sobre as concentrações de hemoglobina, em escolares do município de Teresina (PI), 2000.

Grupos de estudo	n	Hemoglobina (g/dl)		P <sup>1</sup>	Incremento (g/dl)
		T0* ( $\bar{X} \pm DP$ )	T8** ( $\bar{X} \pm DP$ )		
Sulfato ferroso	71	11,2±0,5	12,3±0,8	<0,01	1,1♦ <sup>a</sup>
Fe bisglicina quelato	67	11,1±0,7	12,0±0,9	<0,01	0,9♦ <sup>a</sup>
Controle	63	12,9±0,7	13,3±0,8	<0,01	0,4♦ <sup>b</sup>

\* antes da intervenção; ♦ANOVA ( $p < 0,01$ ); <sup>a</sup> letras iguais ( $p > 0,05$ )  $\bar{X}$ = média; DP= desvio padrão

\*\* oito semanas após a intervenção <sup>1</sup>Teste “t” de Student

Após 8 semanas de intervenção, os dois grupos que receberam tratamento (sulfato ferroso ou ferro bisglicina quelato) tiveram um aumento significativo nas concentrações médias de hemoglobina. Embora os dados apontem para uma provável tendência de um maior incremento nos níveis de hemoglobina nos escolares tratados com sulfato ferroso, esta diferença não foi estatisticamente significante ( $p = 0,06$ ). Vale salientar que os escolares do grupo controle, apesar de não terem recebido nenhum suplemento de ferro, apresentaram um aumento significativo ( $p < 0,01$ ) da ordem de 0,4g/dl, ao término do período de monitoramento (Tabela 3).

Os resultados das intervenções sobre as concentrações de hemoglobina, segundo as variáveis sexo e idade, estão representados na Tabela 5.

**Tabela 5.** Efeito das intervenções sobre as concentrações médias de hemoglobina, segundo as variáveis sexo e idade, em escolares do município de Teresina, 2000.

Variáveis	Intervenções					
	Sulfato ferroso		Fe bisglicina quelato		Grupo Controle	
	T0*	T8**	T0*	T8**	T0*	T8**

	n	$\bar{X} \pm DP$	$\bar{X} \pm DP$	n	$\bar{X} \pm DP$	$\bar{X} \pm DP$	n	$\bar{X} \pm DP$	$\bar{X} \pm DP$
<b>Sexo</b>									
Masc.	29	11,2±0,4	12,3±0,8	35	11,1±0,8	12,0±0,9	27	12,8±0,7	13,3±0,6
Fem.	42	11,2±0,5	12,3±0,8	32	11,2±0,5	11,9±0,9	36	13,0±0,7	13,3±0,9
			♦p = 1,00		♦p = 0,84			♦p = 0,80	
<b>Idade (anos)</b>									
7 —9	41	11,2±0,5	12,3±0,9	28	11,3±0,4	12,1±0,7	46	12,9±0,7	13,4±0,7
9 —12	30	11,2±0,5	12,2±0,7	39	11,0±0,8	11,9±1,0	17	12,9±0,7	13,0±0,9
			♦p = 0,36		♦p = 0,38			♦p = 0,11	

\*antes da intervenção;

\*\*oito semanas após a intervenção

♦ Teste “t” de *Student*

$\bar{X}$ = média; DP= desvio padrão

O efeito das intervenções sobre as concentrações de hemoglobina foi similar em relação ao sexo, nos dois grupos de tratamento ( $p > 0,05$ ). Por sua vez, o impacto da intervenção foi semelhante, tanto nas crianças de menor idade quanto naquelas de maior idade. O comportamento das concentrações de hemoglobina nas crianças não anêmicas não variou segundo as variáveis sexo e idade.

O efeito das intervenções sobre as concentrações de hemoglobina, considerando-se as categorias de concentrações de hemoglobina antes da intervenção, está representado na Tabela 6.

**Tabela 6.** Efeito da suplementação ferrosa sobre as concentrações médias de hemoglobina, considerando-se as categorias de concentrações de hemoglobina antes da intervenção, em escolares do município de Teresina (PI), 2000.

Hemoglobina (g/dl)	Grupos de tratamento	Hemoglobina (g/dl)		Incremento (g/dl)
		n	T0*	

			$\bar{X} \pm DP$	$\bar{X} \pm DP$	$P$ ♦	
<10,5	Sulfato ferroso	6	10,1±0,3	11,4±1,1	0,03	1,3 <sup>a</sup>
	Fe bisglicina quelato	5	9,5±1,4	10,6±0,9	0,08	1,1 <sup>a</sup>
≥10,5 a <12,0	Sulfato ferroso	65	11,3±0,4	12,3±0,8	<0,01	1,0 <sup>a</sup>
	Fe bisglicina quelato	62	11,3±0,4	12,1±0,8	<0,01	0,8 <sup>a</sup>

\* antes da intervenção; ♦ Teste “t” de *Student*; <sup>a</sup> letras iguais ( $p > 0,05$ )  $\bar{X}$ = média; DP= desvio padrão

\*\* oito semanas após a intervenção;

Houve um incremento significativo ( $p = 0,03$ ) das concentrações de hemoglobina, dos escolares que receberam sulfato ferroso e apresentavam concentrações iniciais de hemoglobina menores do que 10,5g/dl. Esse incremento não foi observado no grupo que recebeu ferro bisglicina quelato ( $p = 0,08$ ), embora, em termos absolutos, tenha havido um aumento de 1,1g/dl; valor este bastante superior à variação nas concentrações de hemoglobina observada no grupo controle (0,4g/dl). Por outro lado, não houve diferença significativa em relação ao incremento das concentrações de hemoglobina pós-intervenção, nos escolares que receberam sulfato ferroso, em relação àqueles que receberam ferro bisglicina quelato ( $p = 0,21$ ). Os escolares, com concentrações iniciais de hemoglobina maiores ou iguais a 10,5g/dl e menores do que 12,0g/dl, apresentaram aumento significativo ( $p < 0,01$ ) nas concentrações médias de hemoglobina, nos dois grupos tratados. Vale ressaltar que esse aumento significativo para os escolares que receberam ferro bisglicina quelato foi, em termos absolutos, menor do que o incremento observado no grupo de crianças com concentrações iniciais de hemoglobina menores do que 10,5g/dl. O incremento obtido pelas crianças que receberam sulfato ferroso não foi diferente daquele obtido

pelo grupo que recebeu ferro bisglicina quelato ( $p= 0,07$ ). Não houve diferença significativa para os incrementos observados, entre os escolares que receberam sulfato ferroso ( $p= 0,47$ ), nem entre aqueles que receberam ferro bisglicina quelato ( $p= 0,31$ ), em relação às concentrações iniciais de hemoglobina, agrupados em categorias de maior ou menor deficiência ( $Hb < 10,5g/dl$  e  $Hb \geq 10,5g/dl$  e  $< 12,0g/dl$ ).

O efeito da suplementação com sulfato ferroso e com ferro bisglicina quelato, na correção da anemia, está representado na Tabela 7.

**Tabela 7.** Correção da anemia, após 8 semanas de intervenção, em escolares do município de Teresina (PI), 2000.

Grupos de estudo	Hemoglobina (g/dl)								
	< 11,5*				< 12,0**				
	Ausente		Presente		Ausente		Presente		
n	n	%	n	%	n	%	N	%	
Sulfato ferroso	71	63	88,7	8	11,3	51	71,8	20	28,2
Fe bisglicina quelato	67	51	76,1	16	23,9	35	52,2	32	47,8
Total	138	114	82,6	24	17,4	86	62,3	52	37,7

\*  $\chi^2 = 3,82$ ;  $p = 0,051$ ; \*\*  $\chi^2 = 5,63$ ;  $p = 0,018$

Das 138 crianças que receberam tratamento com sulfato ferroso ou com ferro bisglicina quelato, 86 (62,3%) conseguiram atingir concentrações satisfatórias de hemoglobina ( $Hb \geq 12,0g/dl$ ), ao final da intervenção. A proporção de crianças recuperadas com sulfato ferroso foi significativamente maior ( $p= 0,02$ ) que a proporção de crianças recuperadas com o biscoito enriquecido com ferro bisglicina quelato.

A proporção de crianças recuperadas se elevou, nos dois grupos tratados, quando se considerou o ponto de corte de Hb < 11,5g/dl. A correção da anemia foi de 88,7% e 76,1% para o grupo tratado com sulfato ferroso e com ferro bisglicina quelato, respectivamente.

#### VI.2.4 – Eficácia das intervenções nas concentrações de ferritina sérica

O efeito da suplementação ferrosa nas reservas corporais de ferro pode ser visualizado na Tabela 8.

**Tabela 8.** Efeito da suplementação ferrosa nas reservas corporais de ferro, em escolares do município de Teresina (PI), 2000.

Ferritina sérica (<15,0ng/ml)	Ferritina sérica (<15,0ng/ml)					
	(T8) <sup>2</sup>					
	Sulfato ferroso ♦			Fe bisglicina quelato ♦♦		
	Presente	Ausente	Total	Presente	Ausente	Total
(T0) <sup>1</sup> Presente	6	10	16*	8	8	16*
Ausente	7	46	53	2	49	51
Total	13*	56	69*	10*	57	67*

\*Teste de McNemar

T8 (Sulf. ferroso x Fe bisglicina quelato)  $p=0,54$

<sup>1</sup>antes da intervenção

<sup>2</sup>oito semanas após a intervenção

♦T0xT8= 23,2%x18,8%;  $p=0,63$

♦♦T0xT8= 23,9%x14,9%;  $p=0,11$

O comportamento das reservas corporais inadequadas de ferro, antes e depois da suplementação ferrosa, foi similar nas avaliações intra e intergrupos de tratamento; ou seja, a intervenção não alterou o quadro de depleção das reservas de ferro.

O efeito da suplementação ferrosa sobre as concentrações de ferritina sérica, enquanto variável contínua, pode ser visualizado na Tabela 9.

**Tabela 9.** Efeito da suplementação ferrosa sobre as concentrações de ferritina sérica, em escolares do município de Teresina (PI), 2000.

Grupos de estudo	n	Ferritina sérica (ng/ml)		P <sup>1</sup>	Incremento (ng/ml)
		T0*	T8**		
		$\bar{X} \pm DP$	$\bar{X} \pm DP$		
Sulfato ferroso	68	25,6±17,4	28,5±15,8	0,17	2,9♦
Fe bisglicina quelato	67	27,1±17,6	28,0±14,8	0,64	0,9♦
Controle	63	29,1±11,5	34,4±14,8	0,01	5,3♦

\*antes da intervenção;  
padrão

♦ANOVA ( $p=0,31$ );

$\bar{X}$ = média; DP= desvio

\*\* oito semanas após a intervenção

<sup>1</sup>Teste "t" de Student

As concentrações médias de ferritina sérica não foram modificadas após a suplementação ferrosa, nas avaliações intra e intergrupos de tratamento. O grupo de crianças não anêmicas (controle) apresentou um aumento significativo nos níveis médios de ferritina sérica, após 8 semanas de observação ( $p=0,01$ ). No entanto, esse incremento não foi diferente estatisticamente dos grupos tratados ( $p=0,31$ ).

O comportamento das concentrações de ferritina sérica, segundo as variáveis sexo e idade, considerando-se os grupos de tratamento, está representado na Tabela 10.

**Tabela 10.** Efeito da suplementação ferrosa nas concentrações de ferritina sérica, segundo o sexo e idade, em escolares do município de Teresina (PI), 2000.

Variáveis	Intervenções									
	Sulfato ferroso			Fe bisglicina quelato			Grupo Controle			
	T0 *	T8**		T0*	T8**		T0*	T8**		
n	$\bar{X} \pm DP$	$\bar{X} \pm DP$	n	$\bar{X} \pm DP$	$\bar{X} \pm DP$	n	$\bar{X} \pm DP$	$\bar{X} \pm DP$		
<b>Sexo</b>										
Masc.	26	24,5±16,2	29,1±14,8	35	27,6±17,0	26,7±15,4	27	30,3±12,7	36,2±12,6	
Fem.	42	26,6±18,2	28,1±16,5	32	26,6±18,5	29,5±14,3	36	28,2±10,6	33,0±16,2	
			♦p = 0,40		♦p = 0,32			♦p = 0,80		
<b>Idade (anos)</b>										
7  —9	39	27,0±18,2	27,0±15,2	28	26,9±19,5	30,4±16,1	46	29,3±12,2	34,9±14,0	
9  —12	29	23,8±16,3	30,5±16,6	39	27,3±16,4	26,3±13,8	17	28,8±9,5	30,1±17,0	
			♦p = 0,10		♦p = 0,24			♦p = 0,77		

\*antes da intervenção;

\*\*oito semanas após a intervenção

♦Teste “t” de *Student*

$\bar{X}$ = média; DP= desvio padrão

O efeito das intervenções sobre as concentrações de ferritina sérica, nos dois grupos de tratamento, foi similar em relação ao sexo e à idade ( $p > 0,05$ ). O comportamento desse parâmetro, em função das variáveis sexo e idade, nas crianças não anêmicas, foi análogo aquele observado nos grupos tratados ( $p > 0,05$ ).

O efeito da suplementação ferrosa sobre as concentrações de ferritina sérica em escolares com reservas inadequadas de ferro, antes da intervenção, está representado na Tabela 11.

**Tabela 11.** Efeito da suplementação ferrosa sobre as concentrações médias de ferritina sérica em escolares com depleção das reservas de ferro, Teresina (PI), 2000.

Grupos de estudo	Ferritina sérica (<15,0ng/ml)			Incremento (ng/ml)	
	n	T0	T8**		
		$\bar{X}\pm DP$	$\bar{X}\pm DP$		<i>P</i> <sup>1</sup>
Sulfato ferroso	16	7,3±4,8	19,7±11,2	<0,01	12,4 <sup>a</sup>
Fe bisglicina quelato	16	10,3±2,7	15,9±7,6	<0,01	5,6 <sup>a</sup>

\*antes da intervenção;

<sup>a</sup> letras iguais ( $p > 0,05$ );

$\bar{X}$ = média; DP= desvio padrão

\*\* oito semanas após a intervenção

<sup>1</sup>Teste "t" de Student

As concentrações médias de ferritina sérica, dos escolares que inicialmente apresentaram reservas inadequadas de ferro, aumentaram significativamente nos dois grupos de tratamento ( $p < 0,01$ ). Embora os dados apontem para uma tendência de maior aumento nos níveis de ferritina sérica nos escolares que receberam sulfato ferroso, esse aumento não foi significativo do ponto de vista estatístico ( $p = 0,06$ ). Vale ressaltar que o incremento observado nos dois grupos de tratamento foi superior à variabilidade nos níveis de ferritina sérica no grupo monitorado (controle), no período de 8 semanas (Tabela 3).

### VI.2.5 – Eficácia das intervenções no percentual de saturação da transferrina

O efeito da suplementação ferrosa sobre a transferrinemia está evidenciado na Tabela 12.

**Tabela 12.** Efeito da suplementação ferrosa sobre a transferrinemia, em escolares do município de Teresina (PI), 2000.

Saturação da transferrina						
Saturação da transferrina (<16%) (T0) <sup>1</sup>	(<16%) (T8) <sup>2</sup>					
	Sulfato ferroso♦			Ferro bisglicina quelato♦♦		
	Presente	Ausente	Total	Presente	Ausente	Total
Presente	1	11	12*	1	6	7*
Ausente	0	28	28	10	33	43
Total	1*	39	40*	11*	39	50*

\*Teste de McNemar;

T8 (Sulf. ferroso x Fe bisglicina quelato)  $p=0,01$ ;

<sup>1</sup>antes da intervenção

<sup>2</sup>oito semanas após a intervenção;

\*T0xT8= 30,0%x2,5%;  $p<0,01$ ;

\*\*T0xT8= 14,0%x22,0%;  $p=0,45$

O efeito significativo da suplementação ferrosa na transferrinemia foi observado apenas naqueles escolares que receberam sulfato ferroso. No entanto, esse efeito não se confirmou quando as médias de saturação da transferrina foram analisadas considerando-se os escolares com transferrinemia deficiente e não deficiente (Tabela 13). Vale salientar que, as crianças pertencentes ao grupo controle apresentaram uma variabilidade significativa nesse parâmetro, no período de observação, com incremento superior aqueles observados nos grupos de tratamento (Tabela 3).

O efeito da suplementação ferrosa sobre os percentuais médios de transferrinemia está representado na Tabela 13.

**Tabela 13.** Efeito da suplementação ferrosa sobre os percentuais médios de transferrinemia, em escolares do município de Teresina (PI), 2000.

Grupos de estudo	Saturação da transferrina (%)	Incremento
------------------	-------------------------------	------------

	n	T0*	T8**	P <sup>1</sup>	(%)
		$\bar{X}\pm DP$	$\bar{X}\pm DP$		
Sulfato ferroso	40	27,1±15,1	28,6±8,4	0,60	1,2♦
Fe bisglicina quelato	50	30,4±20,7	30,8±23,6	0,92	0,4♦
Controle	52	22,8±14,7	28,4±8,5	0,03	5,6♦

\*antes da intervenção;

♦Teste de Kruskal-Wallis,  $p=0,06$ ;  $\bar{X}$ = média; DP= desvio padrão

\*\*oito semanas após a intervenção

<sup>1</sup>Teste "t" de Student

A transferrinemia não foi alterada após a suplementação ferrosa, nas avaliações intra e intergrupos ( $p=0,86$ ) de tratamento. Entretanto, o grupo de crianças não anêmicas apresentou um aumento significativo nos níveis de transferrinemia após 8 semanas de observação.

O efeito da suplementação ferrosa sobre o percentual de saturação da transferrina, em escolares que já apresentavam transferrinemia deficiente, antes da intervenção, está representado na Tabela 14.

**Tabela 14.** Efeito da suplementação ferrosa sobre a transferrinemia deficiente, em escolares do município de Teresina (PI), 2000.

Grupos de estudo	n	Saturação da transferrina (<16%)		p***	Incremento (%)
		T0*	T8**		
		$\bar{X}\pm DP$	$\bar{X}\pm DP$		
Sulfato ferroso	12	11,1±3,8	27,0±9,2	<0,01	15,9 <sup>a</sup> ♦
Fe bisglicina quelato	7	12,9±2,5	30,8±20,2	0,03	17,9 <sup>a</sup> ♦

\*antes da intervenção;

<sup>a</sup> letras iguais ( $p>0,05$ );  $\bar{X}$ = média; DP= desvio padrão

\*\*oito semanas após a intervenção

♦ Teste “t” de *Student*

\*\*\*Teste de Wilcoxon para amostras pareadas

O efeito da suplementação ferrosa sobre os níveis médios do percentual de saturação da transferrina em escolares que apresentavam deficiência, antes do tratamento, mostrou um incremento significativo para ambos os grupos tratados.

O comportamento da suplementação ferrosa sobre a transferrinemia, segundo as variáveis sexo e idade, considerando-se os grupos de tratamento, está representado na Tabela 15.

**Tabela 15.** Efeito da suplementação ferrosa sobre a transferrinemia, segundo o sexo e idade, em escolares do município de Teresina (PI), 2000.

Variáveis	Intervenções								
	Sulfato ferroso			Fe bisglicina quelato			Grupo Controle		
	T0 *	T8**		T0*	T8**		T0	T8**	
n	$\bar{X}\pm DP$	$\bar{X}\pm DP$	n	$\bar{X}\pm DP$	$\bar{X}\pm DP$	n	$\bar{X}\pm DP$	$\bar{X}\pm DP$	
<b>Sexo</b>									
Masc.	(17)	29,3±16,2	30,0±8,2	(28)	31,4±24,4	31,8±28,9	23	18,8±12,1	28,8±9,6
Fem.	(23)	25,5±14,4	27,5±8,5	(22)	25,7±14,0	29,6±15,0	29	26,1±15,9	28,1±7,6

		♦p = 0,83		♦p = 0,50		♦p = 0,11			
<b>Idade (anos)</b>									
7 —9	(26)	24,7±15,2	28,3±7,4	(19)	27,3±12,9	29,9±14,8	38	19,9±10,9	29,0±8,6
9 —12	(14)	31,6±14,3	29,1±10,2	(31)	32,3±24,3	31,4±27,9	14	30,9±20,4	26,8±8,0
		♦p = 0,29		♦p = 0,71		♦p = 0,02			

\*antes da intervenção;

X= média; DP= desvio padrão

\*\*oito semanas após a intervenção

♦Teste “t” de *Student*

Pode-se observar que o efeito das intervenções sobre a transferrinemia, nos dois grupos de tratamento, foi similar em relação ao sexo e à idade ( $p > 0,05$ ). Comportamento análogo foi verificado em crianças não anêmicas, segundo as mesmas variáveis, quando comparado aos grupos tratados ( $p > 0,05$ ).

## VII - DISCUSSÃO

A deficiência em micronutrientes, também denominada de fome culta, tem sido considerada como um importante problema de saúde pública, em termos de magnitude, distribuição espacial e efeitos deletérios à saúde. No caso específico da carência de ferro, e da subsequente anemia, a deficiência tem assumido caráter

cosmopolita e atinge proporções extremamente elevadas, sobretudo nos grupos de maior vulnerabilidade.

Os escolares do município de Teresina mostraram uma prevalência de anemia do tipo leve, quando se considerou o ponto de corte de níveis de hemoglobina menores do que 11,5g/dl, de acordo com os critérios adotados pela OMS, a partir de 1997 (WHO, 2001). No entanto, essa prevalência passou a moderada quando considerado o ponto de corte de níveis de hemoglobina menores do que 12g/dl, parâmetro de referência utilizado até 1996 (DeMaeyer e cols., 1989). Esses achados não se distanciam daqueles registrados em outros municípios brasileiro, particularmente no Nordeste, onde pode-se verificar proporções de escolares anêmicos bem próximos aos encontrados em Teresina. Santos e cols. (2002), desenvolvendo um estudo transversal com amostra probabilística de 426 alunos do município de Maceió, na faixa etária de 6 a 10 anos, da primeira série do ensino fundamental de escolas públicas, encontraram prevalências de 10,0% e 25,4%, utilizando-se pontos de corte para hemoglobina inferiores a 11,5g/dl e 12,0g/dl, respectivamente.

Moura e cols. (2001), registraram prevalência média de 12,4% de anemia em escolares da cidade de Campinas, São Paulo, sendo que os pontos de cortes foram diferentes para as idades de cinco a oito anos incompletos ( $Hb < 11,5g/dl$ ) e de oito a menores de doze anos ( $Hb < 11,9g/dl$ ). Para o grupo etário entre 12 e 15 anos incompletos, os pontos de corte variaram segundo o sexo, onde níveis de hemoglobina abaixo de 12,5g/dl foram considerados para caracterizar deficiência em

adolescentes do sexo masculino, e o ponto de corte de 11,8g/dl para estimar a anemia no mesmo grupo etário do sexo feminino.

Estudos de prevalência desenvolvidos ainda no Nordeste, com o valor crítico de hemoglobina menor do que 12,0g/dl, foram relatados em Aracaju (SE), onde Tsuyouka e cols. (1999) encontraram, no período de abril a maio de 1998, 26,7% de escolares anêmicos, dentre os 360 alunos de primeiro grau de escolas públicas. Nos Estados de Pernambuco e Paraíba a prevalência de anemia mostrou variações significativas, com percentuais oscilando entre 70,6% (zona da Mata- PE) a 18% (zona do Cariri- PB) (Batista-Filho e Ferreira, 1998). Lima (1993), encontrou 34,9% de prevalência de anemia em escolares da cidade do Recife.

Dados refletindo o grau de ocorrência do problema, em contextos municipais, em outras regiões do país, mostram que a prevalência de anemia ( $Hb < 12,0g/dl$ ) encontrada entre os escolares de Teresina situa-se acima daquelas observadas nas cidades de Santos (Stefanini, 1998) e Matão (Sato, 1996), onde foram registradas prevalências de 14,9% e 20,8%, respectivamente. No Vale do Jequitinhonha (MG), a prevalência entre escolares da área urbana foi de 20,0% e de 18,2% na área rural, segundo registros publicados por Araújo e cols. (1986).

No município de Osasco (SP), Stefanini e cols. (1995) registraram prevalência de 51%, significativamente maior do que a encontrada em Teresina (28,5%), em uma amostra de 1033 crianças de 6 a 10 anos, ingressantes na primeira série do primeiro grau de escolas públicas, no ano de 1991.

Estes achados são preocupantes, em virtude dos potenciais efeitos nocivos à saúde do indivíduo, decorrentes da deficiência em ferro e da anemia, sobretudo em um grupo etário numa fase de crescimento e desenvolvimento.

O impacto causado pela deficiência de ferro e anemia nutricional sobre a capacidade de trabalho, desenvolvimento psicomotor e atividade intelectual, de crianças e adultos, tem sido bem documentado nas últimas décadas.

A relação positiva entre essa deficiência e o comprometimento da função cognitiva foi demonstrada por alguns autores, a exemplo dos trabalhos conduzidos por Lozoff (1988), Lozoff (1989), Beard (1995) e Viteri (1997). Soweondo (1995), investigando as conseqüências da deficiência em ferro, em crianças de 3 a 6 anos de idade, de Bandung, Indonésia, demonstrou que a anemia produz alterações no processo cognitivo relativo à atenção visual e ao potencial de aprendizagem. Andraca e cols. (1997) observaram que houve uma associação entre anemia por deficiência de ferro e baixo desenvolvimento psicomotor em grupos de escolares. Soemantri e cols. (1985) evidenciaram mudanças nos parâmetros do ferro de crianças anêmicas após três meses de suplementação com o mineral, bem como uma associação com mudanças significativas nos testes de desempenho escolar.

A associação entre situação do ferro e função cerebral foi observada, por Tucker e cols. (1984), em estudantes do norte de Dakota e do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América. Os autores avaliaram os níveis de ferritina sérica

com a assimetria eletrofisiológica cortical e a performance cognitiva; os resultados da pesquisa sugerem que os estoques de ferritina são relevantes nos processos neurofisiológicos específicos para manter o nível de atenção.

Logo, é de fundamental importância a adoção de medidas de prevenção e controle para evitar o aparecimento e a irreversibilidade das lesões, disfunções e incapacidades.

A distribuição homogênea da anemia nos dois sexos, nos escolares do município de Teresina é, de certa forma, um fato inesperado uma vez que tem sido reportado (Oliveira e cols., 2002) uma maior susceptibilidade das crianças do sexo masculino à carência em ferro, bem como a outros micronutrientes, a exemplo da vitamina A. Diniz (1997) observou que crianças do sexo masculino têm uma probabilidade duas vezes maior de apresentar xeroftalmia moderada e três vezes maior de apresentar xeroftalmia grave, quando comparada com crianças do sexo feminino. Estudo conduzido na cidade de São Paulo, em menores de dois anos, atendidos nas unidades básicas de saúde do Estado, mostrou que a anemia atingiu mais as crianças do sexo masculino (Torres e cols., 1994). Entretanto, pode-se observar em estudos realizados no Estado de Pernambuco (Osório e cols., 2001) e na cidade do Recife (Perez e cols., 1998), que não houve associação da anemia com sexo em crianças entre 6 e 59 meses e menores de três anos, respectivamente. No sul do Brasil, Neuman e cols. (2000) observaram que, em crianças menores de três anos, o sexo não esteve associado à ocorrência de anemia. Silva e cols. (2001), estudando a prevalência e determinantes de anemia em crianças menores de três anos que freqüentam escolas municipais

infantis, em Porto Alegre (RS), não encontraram relação significativa entre o sexo e a ocorrência de anemia.

No que diz respeito à idade, a distribuição da anemia nos escolares de Teresina não ratificou uma tendência que tem sido descrita de uma maior vulnerabilidade nas crianças mais jovens. Nos estudos realizados com escolares, dois deles apontam para maior risco da anemia em crianças maiores de 8 anos (Stefanini e cols., 1995) e entre aquelas menores de 8 anos e maiores de 15 anos (Tsuyouka e cols., 1999). Em se tratando de crianças com menor idade, ou seja, aquelas entre 6 meses e 5 anos de idade, os estudos revelam uma maior tendência de ocorrência de anemia naquelas situadas entre um e dois anos. Osório e cols. (2001) verificaram uma prevalência de anemia duas vezes maior em crianças de 6 a 23 meses em relação àquelas entre 24 e 59 meses de idade (61,8% vs. 31%). No estudo conduzido por Silva e cols. (2001), a razão de prevalência (RP) encontrada foi 1,4 vezes maior para as crianças na faixa etária de 12 a 23 meses.

Vale ressaltar que o grupo etário em estudo se encontra em uma fase de crescimento e desenvolvimento bastante semelhante, tendendo a uma diferenciação a partir dos 12 anos de idade, quando se inicia o período da pubescência. Fato igualmente importante a observar é que poder-se-ia esperar que essa fase retardasse um pouco nas crianças cujas condições são menos favorecidas em relação ao ambiente social e econômico, onde elas se desenvolvem. Entretanto, no contexto dos escolares do município de Teresina, a exposição aos fatores de risco parece ser na mesma intensidade para os grupos etários, independente do sexo e da idade. De certa forma, as crianças que freqüentam as escolas públicas de Teresina podem ser consideradas

privilegiadas, pois freqüentemente as escolas dispõem de merenda regular, com um aporte considerável de nutrientes. Outro fato igualmente importante é que esses escolares recebem maiores cuidados em termos de atenção primária à saúde, sobretudo por parte das escolas, cujo município dispõe de um mecanismo de intercâmbio entre o sistema de educação e saúde. Provavelmente, as crianças do município que não freqüentam ou não têm acesso à escola apresentem maior déficit nutricional e, conseqüentemente, maior prevalência de anemia.

A variabilidade significativa nas concentrações de hemoglobina, ferritina sérica e percentual de saturação da transferrina, observada em escolares não anêmicos, monitorados no período de dois meses, e que não receberam suplementação ferrosa, vem alertar para o cuidado que se deve ter na interpretação desses parâmetros em termos de elevação ou decréscimo nos seus teores. O controle homeostático observado nos escolares do município de Teresina mostrou que concentrações de hemoglobina podem variar em função do tempo em até 0,4g/dl, de ferritina sérica em até 5,3ng/ml, e de 5,6% para o percentual de saturação da transferrina. Logo, na avaliação de um impacto de uma intervenção, mensurado pelas variáveis em questão, uma resposta positiva só seria plausível quando o incremento nos teores desses parâmetros fosse superior à variabilidade normalmente encontrada em função do tempo.

A elevação dos níveis de hemoglobina, tanto nos escolares que fizeram uso de sulfato ferroso, no esquema semanal, quanto naqueles que receberam ferro bisglicina quelato, três vezes na semana, vem mostrar que as duas formas de intervenção têm

um impacto significativo no tratamento da anemia. Experimentos desenvolvidos, nas últimas décadas, mostram que a conduta terapêutica, com doses administradas semanalmente, ou pelo menos duas vezes na semana, apresenta melhor eficácia/efetividade quando comparada à diária, visto que além de elevar os níveis de hemoglobina, apresenta a vantagem de ser melhor tolerada pelos pacientes e, conseqüentemente, melhor aceitação. A ação e a adesão ao tratamento com sulfato ferroso foi testada em mulheres na idade reprodutiva, durante três meses. As mulheres, constituindo dois grupos distintos, receberam 60mg de ferro elementar em doses diária e semanal. Os resultados demonstraram que, tanto o tratamento diário, quanto o semanal elevaram as médias de hemoglobina das mulheres, sem apresentar diferença estatisticamente significativa, e que a aceitação do tratamento foi melhor no esquema semanal, no primeiro mês, embora nos dois meses subseqüentes não houvesse diferenças (Lopes e cols., 1999).

Estudo realizado com pré-escolares de 3-5 anos, da província de Xinjiang na República Popular da China, onde foram utilizados três esquemas de tratamento: diário, duas vezes na semana e semanalmente, no período de três meses, revelou que a quantidade de ferro absorvido de uma dose semanal de 6mg/kg foi suficiente para elevar os depósitos de ferro e os níveis de hemoglobina, alcançando concentrações ideais. A pesquisa mostrou, também, que essas crianças não apresentaram desconforto gastrointestinal, quando as doses foram intermitentes (Liu e cols., 1995).

Na Indonésia, estudo de intervenção em pré-escolares anêmicos mostrou também que a suplementação com doses de 30mg de sulfato ferroso duas vezes na semana, no

período de oito semanas, é tão eficaz quanto a posologia diária, para corrigir a anemia (Schultink e cols., 1995).

Ferreira (1998), comparando dois esquemas de tratamentos, com sulfato ferroso, semanal e diário, em escolares de educandários públicos de duas cidades da Zona da Mata Sul de Pernambuco, observou que os tratamentos semanais, durante 14 ou 28 semanas, apresentaram melhor desempenho em comparação com o diário, em termos de médias finais de hemoglobina ou em função da prevalência residual de anemia no final do tratamento.

Torres e cols. (1994), testando a terapêutica profilática do sulfato ferroso, em esquema diário, como medida de intervenção no combate à carência de ferro, concluíram que, embora essa forma de tratamento tenha mostrado eficácia na recuperação dos níveis de hemoglobina, ela apresenta sérios entraves do ponto de vista operacional, levando os autores a acreditar que essa não seria a melhor forma de combater a anemia na população infantil brasileira.

Embora a aceitação e tolerância ao medicamento e ao biscoito enriquecido com ferro bisglicina quelato, não tenha sido objeto de investigação nos escolares do município de Teresina, foi possível observar que ambos os tratamentos foram bem aceitos, tanto por familiares quanto pelos escolares. Em relação à administração do sulfato ferroso, não foi registrado, em nenhum momento, abandono dos escolares por motivo de intolerância ao medicamento ou por efeitos colaterais indesejáveis, como desconforto gastrointestinal, por exemplo. Concernente ao ferro bisglicina quelato, houve

excelente aceitação do produto por parte dos usuários, uma vez que os mesmos solicitavam um aumento da porção fornecida, nos horários de distribuição.

As experiências em torno da absorção do ferro bisglicina quelato vêm ganhando um espaço significativo nos últimos 10 anos. Os estudos demonstram que os alimentos-veículo de fortificação com esse composto não alteram as propriedades organolépticas dos alimentos, além de possuir elevada biodisponibilidade. Em um estudo randomizado sobre a biodisponibilidade do ferro, 74 adultos voluntários, entre 15 e 50 anos, residentes em Valencia (Venezuela) receberam dois tipos de refeição durante o café da manhã. Nesse estudo, Layrisse e cols. (2000) compararam a absorção do sulfato ferroso e ferro bisglicina quelato, oferecidos na mesma refeição e em refeições separadas, além de avaliar o efeito de fitatos e polifenóis sobre a absorção do ferro. Os resultados demonstraram que o ferro bisglicina quelato apresentou absorção duas vezes maior que o sulfato ferroso, quando oferecidos, tanto juntos, quanto separadamente. Quando foram adicionados fitatos e polifenóis à refeição, o aumento da absorção foi proporcionalmente a mesma para o sulfato ferroso e para o ferro bisglicina quelato quando comparada à refeição sem esses inibidores. Esses resultados mostram que o ferro bisglicina quelato previne a inibição dos efeitos de fitatos, porque possui elevada solubilidade em meio aquoso, até mesmo em pH 6, diminuindo a interação com os alimentos e aumentando a sua absorção.

O efeito similar das intervenções, quando analisadas segundo as variáveis sexo e idade, vem demonstrar que o impacto não estaria condicionado a uma maior ou

menor eficácia, dependendo do gênero ou da idade do escolar. No entanto, um estudo realizado com pré-escolares de 6 a 42 meses de uma creche pertencente à Prefeitura de São Paulo, mostrou que o cereal na forma de mingau adicionado de ferro ortofosfato oferecido duas vezes ao dia, durante dois meses, conseguiu elevar os níveis de hemoglobina de crianças pertencentes ao grupo com menor idade (2anos e 2meses) em 1,5g/dl contra 0,3g/dl naquele grupo de crianças com maior idade (3anos e 6 meses) (Vítolo e cols., 1998).

Na estratificação do impacto, segundo as concentrações prévias de hemoglobina, a ausência de incremento significativo nos escolares que tinham concentrações de hemoglobina abaixo de 10,5g/dl e que receberam ferro bisglicina quelato, poderia ser atribuída a uma questão mais ligada à metodologia estatística devido ao número reduzido da amostra (n=5), do que a um achado biológico. Deve-se salientar que o incremento nos níveis de hemoglobina, em termos absolutos, foi de 1,1g/dl, valor esse significativamente maior do que a variabilidade esperada do parâmetro (0,4g/dl). Um dado que vem apoiar essa interpretação é o fato de que nos escolares que apresentaram níveis prévios de hemoglobina maior ou igual a 10,5g/dl e menor que 12,0g/dl e que receberam ferro bisglicina quelato, mostraram um aumento significativo nos níveis de hemoglobina, embora o incremento, em termos absolutos, tenha sido de 0,8g/dl.

O impacto significativo na redução da anemia, tanto nos escolares que receberam sulfato ferroso quanto naqueles que receberam ferro bisglicina quelato, demonstra a eficácia dos tratamentos à base de ferro, seja em doses semanais (sulfato ferroso),

seja no esquema posológico de três vezes na semana (ferro bisglicina quelato). No entanto, deve-se levar em consideração que estas crianças foram submetidas à vermifugação antes da intervenção e que este fato poderia ter contribuído para potencializar a eficácia do tratamento.

O percentual de não respondentes à intervenção poderia ser atribuído ao fato de que a anemia, nesses casos, poderia não ser causada pela deficiência de ferro. Recente observação mostrou que cerca de 22,4% das crianças, de 2 a 11 anos, de Santo Amaro da Purificação, Estado da Bahia, apresentaram hemoglobinopatias (Rondo e cols., 2003). Por outro lado, o tempo de tratamento pode não ter sido suficiente para demonstrar um efeito significativo. Um outro aspecto a considerar é o de que no grupo que não respondeu ao tratamento, estivessem concentrados escolares com níveis basais de hemoglobina mais baixos na pré-intervenção que, embora tenham aumentado de forma significativa as concentrações de hemoglobina, ainda permaneciam em patamares abaixo do ponto de corte estabelecido ( $Hb < 12,0g/dl$ ) e, portanto, ainda considerados anêmicos. No entanto, esse percentual de não respondentes tem uma redução significativa na proporção de escolares anêmicos quando utilizado o ponto de corte de hemoglobina menor do que  $11,5g/dl$ , na definição do quadro carencial. Outra provável hipótese para explicar o percentual de não respondentes poderia estar ligada ao fato de que o aporte de ferro, oferecido sob a forma de ferro bisglicina quelato, foi da ordem de 16% da recomendação diária, considerando-se um aporte de  $8mg/dia$  (Batista-Filho, 1999), e que, além de estar ofertando uma quantidade de ferro significativamente menor do que a usualmente recomendada, esse suprimento foi administrado apenas três vezes na semana.

Na interpretação desses resultados, deve ser levada ainda em consideração a ocorrência simultânea de outras deficiências em micronutrientes, a exemplo da vitamina A e do zinco que parecem interferir significativamente no tratamento da anemia nutricional ferropriva (Suharno e cols., 1993; Kolsteren e cols., 1999). A deficiência de vitamina A tem sido registrada como um importante problema de saúde pública no Nordeste brasileiro (Diniz e Santos, 2000; Diniz, 2001). Por sua vez, a deficiência em zinco parece ser também uma carência nutricional prevalente em crianças da região Nordeste (Silva-Santana e cols., 2002).

De certa forma, o impacto na redução da anemia nos escolares que receberam sulfato ferroso em relação àqueles que receberam ferro bisglicina quelato foi inesperado, uma vez que tem sido demonstrado que o ferro bisglicina quelato possui maior biodisponibilidade em relação aos sais de ferro, particularmente, devido à presença de ligantes (glicina) na sua estrutura molecular, protegendo o ferro da ação de inibidores presentes na dieta, além de outros requisitos que o tornam nutricionalmente funcional (Ashmead, 2001). Um outro aspecto a considerar, na explicação desse resultado, é que o tempo de tratamento, que poderia mostrar todo o efeito potencial da intervenção, seja superior ao período de observação utilizado (8 semanas), conforme tem sido relatado em outros estudos. Nesse sentido, investigação desenvolvida na Indonésia, demonstrou que o impacto da suplementação com ferro bisglicina quelato em escolares só mostrou um efeito significativo ao cabo de 7 meses de intervenção diária (Stuijvenberg e cols., 2003).

A ausência de impacto da suplementação ferrosa sobre os níveis de ferritina sérica, analisando o parâmetro tanto como variável contínua quanto categórica, vem demonstrar que a posologia administrada nos dois tratamentos não foi suficiente para a formação de reservas corporais de ferro. É factível supor que com o uso dos suplementos por um período superior a 8 semanas, o efeito da suplementação possa vir a se manifestar. Nesse sentido, estudo conduzido por Giorgini e cols. (2001), onde pré-escolares, pertencentes a famílias de baixo nível socioeconômico do município de São Paulo, receberam 25g de pão doce fortificado com 2mg de ferro bisglicina quelato, duas vezes ao dia, correspondendo a 40% das recomendações diárias (RDA), durante cinco dias da semana, por um período de seis meses, obtiveram aumento nos níveis médios de ferritina plasmática de 8,9ug/l, sendo registrado maior incremento para aqueles com reservas inadequadas (13,03ug/l).

Deve-se salientar que o uso da ferritina sérica, como parâmetro para avaliar as reservas corporais de ferro, tem sido questionado em virtude da sua extrema variabilidade na dependência de situações patológicas, a exemplo dos processos infecciosos, mesmo aqueles de evolução subclínica. Nesses estados, os níveis de ferro podem dar uma representação distorcida do estado nutricional relativo ao ferro (Filteau e Tomkins, 1994). Citocinas e outros mediadores inflamatórios podem aumentar a síntese de ferritina e/ou a sua saída das células. Logo, pacientes com deficiência de ferro poderiam ter um nível sérico de ferritina normal ou elevado, se estivessem em estado inflamatório crônico ou agudo (Thurnham, 1993).

No entanto, na análise estratificada, considerando-se apenas os escolares que apresentavam níveis de ferritina sérica deficiente ( $FerS < 15,0ng/ml$ ), o impacto significativo no aumento das médias, nos dois grupos suplementados, demonstra que a suplementação resultou em um incremento das reservas corporais de ferro naqueles escolares com maior depleção das reservas. Pineda e Ashmead (2001) também observaram um aumento significativo nos níveis séricos de ferritina, em crianças guatemaltecas, de 6 a 36 meses, que fizeram uso de ferro bisglicina quelato. A eventual tendência de maior impacto no grupo que recebeu sulfato ferroso está em consonância com os resultados observados para hemoglobina, onde as razões que poderiam justificar esse comportamento seriam também as mesmas.

No que diz respeito ao impacto das intervenções sobre a transferrinemia, embora a suplementação com sulfato ferroso tenha reduzido significativamente o percentual de escolares com eritropoiese deficiente, esse efeito não foi corroborado quando o parâmetro foi analisado enquanto variável contínua. Estabelecendo-se a comparação entre o incremento no percentual de saturação da transferrina e a variação homeostática desse parâmetro no grupo controle, seria mais racional interpretar esses achados no sentido da ausência de efeito. No entanto, o efeito significativo no incremento do percentual de saturação da transferrina naqueles escolares que receberam sulfato ferroso e que apresentavam percentual de transferrinemia inadequado antes da intervenção, vem demonstrar a eficácia do sal de ferro na melhoria da eritropoiese. Embora a validação estatística tenha confirmado um incremento significativo no percentual de saturação da transferrina, naqueles escolares que receberam ferro bisglicina quelato e apresentavam concentrações

inadequadas de eritropoiese, a interpretação desses achados merece uma melhor reflexão. O incremento observado em termos de percentual de saturação da transferrina seria decorrente da metodologia estatística utilizada, visto o número pequeno de casos analisados ( $n= 7$ ), ou um fenômeno de ordem biológica ?

## VIII - CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ferro é um elemento traço essencial para o funcionamento normal do organismo, sobretudo em crianças em fase de desenvolvimento. Várias conseqüências graves para a saúde do indivíduo têm sido atribuídas aos estados de deficiência. No entanto, essas seqüelas advindas do quadro carencial são, ainda, parcialmente conhecidas, impossibilitando uma estimativa real da dimensão dos efeitos deletérios a curto, médio e longo prazos, no organismo humano.

A prevalência da anemia nutricional ferropriva, em escolares da rede pública de ensino de Teresina, se apresentou como um problema de saúde pública do tipo moderada, considerando o ponto de corte de hemoglobina menor do que 12,0g/dl e leve para hemoglobina menor do que 11,5g/dl. Este panorama nutricional é um retrato da grande vulnerabilidade a que estão expostos segmentos importantes da população infantil. Os determinantes desse quadro dramático incluiriam, seguramente, aspectos associados ao grau de pobreza, falta de cuidados, de acesso à informação, exclusão social, dentre outros.

O controle e a prevenção das carências nutricionais específicas têm sido um grande desafio para o setor saúde, e a investigação científica tem contribuído com subsídios importantes para a definição de estratégias mais eficazes e efetivas no combate ao problema.

Com relação à anemia nutricional ferropriva, os resultados do estudo mostraram que a suplementação ferrosa, seja via sulfato ferroso, em esquema semanal, ou biscoito enriquecido com ferro bisglicina quelato, administrado três vezes na semana, promoveu um aumento significativo nos níveis de hemoglobina, corrigindo a anemia, em um período de intervenção de oito semanas. O incremento nos níveis de hemoglobina não dependeu das co-variáveis, sexo, idade e níveis basais de hemoglobina. No que diz respeito às reservas corporais de ferro e à transferrinemia, a suplementação ferrosa não foi suficiente para causar um impacto significativo no comportamento desses parâmetros. No entanto, houve uma elevação significativa nos níveis séricos de ferritina e no percentual de saturação da transferrina, nos escolares que apresentavam reservas corporais de ferro inadequadas ou transferrinemia deficiente. Deve-se salientar que a interpretação do impacto, em termos de incremento dos parâmetros, deve ser criteriosa, tendo como base, tanto a metodologia estatística, quanto a plausibilidade biológica, considerando-se o papel do controle homeostático nos indicadores do estado nutricional de ferro.

Esses achados vêm confirmar a eficácia da suplementação ferrosa no combate à deficiência de ferro e à anemia nutricional ferropriva, ratificar o uso racional do esquema de tratamento semanal, e a recomendação da distribuição de sais de ferro e de veículos enriquecidos com ferro, no tratamento e nas estratégias de curto e médio prazos, para prevenção e controle do estado carencial.

Um aspecto que tem sido posto na agenda de discussão, diz respeito ao uso de produtos de maior biodisponibilidade de ferro, a exemplo do ferro bisglicina quelato,

como agente de maior eficácia no combate à deficiência de ferro e à anemia nutricional ferropriva. No caso específico dos escolares de Teresina, esta maior eficácia não foi confirmada, quando comparada à suplementação com o sulfato ferroso. Esse achado poderia ser atribuído ao esquema posológico utilizado para o ferro bisglicina quelato (<16% da recomendação diária) e/ou o tempo de duração da intervenção (8 semanas) que não seriam suficientes para refletir o potencial efeito do suplemento.

Logo, o desenvolvimento de linhas de pesquisas, utilizando a suplementação do mineral, em diferentes esquemas posológicos, e com tempos de intervenção mais longos, seria fortemente recomendável.

## VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas). Informação e documentação-referências-elaaboração: Rio de Janeiro, 2002.

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

ANDRACA, I.; CASTILHO, M.; WALTER, T. Psychomotor development and behavior in iron deficient, anemic infants. **Nutrition Review**, 55:4,125-132,1997.

ARAÚJO, R. L.; ARAÚJO, M. B. D. G; SIEIRO, R. O.; MACHADO, R. D. P.; LEITE, B. V. Diagnóstico da situação da hipovitaminose A e da anemia nutricional na população do Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, Brasil. **Arch Latinoam Nutr**, 26 (4): 642-53,1986.

ARRAVAL, S. R. M. **Consumo de ferro suplementar no controle da anemia**. São Paulo.2001.(Tese–Mestrado, Faculdade de Saúde Pública)

ASHMEAD, H. D. The chemistry of ferrous bisglycinate chelate. **Arch Latinoam Nutr**, 51(Suppl.1): 13-21, 2001.

ASSIS, A. M. O.; SANTOS, L. M. P.; MARTINS, M. C.; ARAÚJO, M. P. N.; AMORIM, D. Q.; MORRIS, S. S.; BARRETO, M. L. Distribuição da anemia em pré-escolares do semi-árido da Bahia. **Cad Saúde Pública**, 13(2):237-2, 1997.

BATISTA-FILHO, M. Alimentação, Nutrição e Saúde. In: ROUQUAIROL, M.Z.; ALMEIDA, F. N. **Epidemiologia e Saúde**. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. p.353-374.

BATISTA-FILHO, M.; DINIZ, A. S. Combate às deficiências de micronutrientes no Brasil (Relatório final do Seminário sobre Combate às Carências de Micronutrientes no Brasil, Brasília, março,1993). **Rev IMIP**. 7(2):121-125,dez., 1993.

BATISTA-FILHO, M. ; FERREIRA, L. C. Prevenção e tratamento da anemia nutricional ferropriva: novos enfoques e perspectivas. **Cad Saúde Pública**.12:411-415,1996.

BATISTA-FILHO, M.; FERREIRA, L. O. Anemia em escolares urbanos de duas zonas fisiográficas (Mata e Cariri) no Nordeste brasileiro. In: IV CONGRESSO BRASILEIRO DE EPIDEMIOLOGIA, 1998, Rio de Janeiro. **Anais do IV Congresso Brasileiro de Epidemiologia**, Rio de Janeiro: CBE, 1998.

BEARD, J. I. Neuroendocrine alterations in iron deficiency status. **Prog Food Nutr Sci**, 14: 45-82, 1990.

BEARD, J. I. One person's view of iron deficiency, development, and cognitive function. **Am J Clin Nutr**, 62: 709-10, 1995.

BEARD, J. L. ; PIÑERO, D. J. Metabolismo del hierro. In: O'DONNELL, A. M.; VITERI, F. E. & CARMUEGA, E. **Deficiencia de hierro: desnutrición oculta en America Latina**, marzo , 1997, p.13-47.

BENOIST, B.; LING, Y. Anemia in school-aged children. In: Sub-Committee on Nutrition News. Administrative Committee on Coordination, **Sub-Committee on Nutrition** (ACC/SCN), nº 16. Genève, 1998. p.7.

BIANCHI, M. L. P.; SILVA, H. C.; DUTRA DE OLIVEIRA, J. E. Considerações sobre a biodisponibilidade de ferro nos alimentos. **Arch Latinoam Nutr**, 42: 94-100, 1992.

BOREL, M. J.; SMITH, S. M.; DERR, J.; BEARD, J.L. Day-to-day variation in iron status indices in healthy men and women. **Am J Clin Nutr**, 54: 729-35, 1991.

BOUSSINGAULT, J. B.; Du fer contenu dans de sang et dans les aliments. **Acad Sci Paris**, Comptes Rendus. 74: 1353-9, 1872.

BOVELL-BENJAMIN, A. C.; VITERI, F. E.; ALLEN, L. Iron absorption from ferrous bisglycinate and ferric trisglycinate in Whole maize is regulated by iron status. **Am J Clin Nutr**, 71: 1563-9, 2000.

BRABIN, L. E.; BRABIN, B. J. The cost of successful adolescent growth and development in girls in relation to iron and vitamin A status. **Am J Clin Nutr**, 55: 955-8, 1992.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. **Anemia ferropriva [on line] 2002**. Disponível em URL:<http://www.saude.gov.br/programas/carencias/linhas/prevencao/anemia.html> [2002 fev 13]

BRUNKEN, G. S.; SZARFARC, S.C. Ferro: metabolismo, excesso e toxicidade e recomendações. **Cad Nutrição**, 18:23-34, 1999.

CASTLE, W.B.; HEATH, C.W.; STRAUSS, M. B. Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia. **J Clin Invest**, 11:91-110, 1932.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. **MMWR**, 47 (RR-3), 30p., 1998.

COOK, J. D.; FINCH, C. A. Assessing iron status of a population. **Am J Clin Nutr**, 32:2115-19, 1979.

COUTINHO, R. Noções de fisiologia da Nutrição, 2 ed. Rio de Janeiro, **Cultura Médica**, 1981.

COUZY, F.; KEEN, C.; GERSHW, M. E.; MARESCHI, J. P. Nutritional implications of the interations between minerals. **Prog Food Nutr Sci**, Oxford, v17, p.65-87,1993.

CUNHA, D. F.; CUNHA, S. F.C. Micronutrientes. In: DUTRA DE OLIVEIRA, J. E.; MARCHINI, J. S. **Ciências Nutricionais** . São Paulo: Sarvier, p.141-65, 1998.

CZAJKA-NARINS, D. M. Minerais In: MAHAN, L. K.; ARLIN, M. T.; KRAUSE. **Alimentos, nutrição e dietoterapia**. São Paulo: Roca, 1994, p.122-27.

DALLMAN, P. R. Iron deficiency and the immune response. **Am J Clin Nutr**, 46:329,1987.

DALLMAN, P. R. Hierro. In: **Conocimientos actuales sobre Nutrición**. OPS/ILSI-North América. Publicación n ° 532. 6ª ed. p.277-288, 1991.

De MAEYER, E. M.; DALLMAN, P.; GURNEY, J. M.; HALLBERG, L.; SOOD, S. K.; SRIKANTIA, S.G. **Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care: a guide for health administrators and programme managers**. WHO, Genève, 58 p.,1989.

De PAULA, R. A. C.; FISBERG, M. The use of sugar fortified with iron tris-glycinate chelate in the prevention of iron deficiency anemia in preschool children. **Arch Latinoam Nutr**, 51(supl,1):54-59, 2001.

DINIZ, A. S. **Aspectos clínicos, subclínicos e epidemiológicos da hipovitaminose A no Estado da Paraíba**. Recife,. 1997 (Tese–Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco).

DINIZ, A. S. Combate à deficiência de vitamina A: linhas de ação e perspectivas. **Rev Bras Saúde Materno Infantil** (Recife), 1(1):31-6, jan-abr, 2001.

DINIZ, A. S. & Santos L. M. P. Hipovitaminose A e xeroftalmia. **J Pediatr** (Rio de Janeiro), 76 (supl. 3): S311-S22, 2000

DINIZ, A. S.; OLIVEIRA, R. S.; LOLA, M. M. F.; MIRANDA-SILVA, S. M.; KOLSTEREN, P. Iron, zinc, and vitamin A deficiencies in pre-schoolers of Recife, Northeast Brazil. In: **Abstracts of III World Congress of Pediatric Nutrition 2001**. São Paulo; 2001.

DUTRA DE OLIVEIRA, J. E. E.; MARCHINI, J. S. Levantamento bibliográfico de estudos bioquímicos nutricionais sobre micronutrientes no Brasil. **Cad Nutr**, 8:31-67, 1994.

FANI, J.O. metabolismo do ferro: atualização. **Rev Soc Bras Hematol Hemotr**, ed. Especial, 10(149): 108-115, jul/set.,1988.

FAIRWEATHER-TAIT, S. J. Bioavailability of iron. In: **Iron interventions for child survival**, OMNI. London, United Kingdom. p. 13-30, 1995.

FERREIRA, L. O. **Ação do sulfato ferroso administrado em doses diárias e semanais em escolares da Mata Sul de Pernambuco: um ensaio terapêutico**. Recife, 1998. (Tese–Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco) .

FOWLER, V. M. Chlorosis an obtuary. **Ann Med Hist**, 8: 68-77, 1936.

FREIRE, W. B. Deficiencia de hierro en latinoamérica: estratégias de intervención - Plan de acción de la OPS/OMS para el control de la deficiencia de hierro en la región. In: O'DONNELL, A. M.; VIERI, E.; CARMUEGA, E. **Deficiencia de hierro: desnutrición oculta en América Latina**, 1997.

FILTEAU, S. M.; TOMKINS, A. M. Micronutrients and tropical infections. **Trans Royal Soc Trop Med Hyg**, 88:1-3, 1994.

GARCIA-CASAL, M. N.; LAYRISSE, M. Absorción del hierro de los alimentos. Papel de la vitamina A. **Arch Latinoam Nutr**, 48(3):191-6, 1998.

GILLESPIE, S. Major issues in the control of iron deficiency. MI/UNICEF, 104 p., 1998.

GIORGINI, E.; FISBERG, M.; De PAULA, R. A. C.; FERREIRA, A. M. A.; VALLE, J.; BRAGA, J. A. P. The use of sweet rolls fortified with iron bis-glycinate chelate in the prevention of iron deficiency anemia in preschool children. **Arch Latinoam Nutr**, 51(supl, 1): 48-53, 2001.

HALLBERG, L.; HOGDAHI, A.; NILLSON, L.; RIBO, G. Menstrual blood loss-a population study. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 45: 320-51, 1966.

HALSMAN, M. Anemia ferropriva. **Pediatr Mod**, 29(1):44-52, 1993.

HENDERSON, R. H.; SUNDARESON, T. Cluster sampling to assess immunization coverage: a review of experience with a simplified sampling method. **Bull WHO**, 60: 253:60, 1982,

HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S.R. **Designing clinical research: an epidemiological approach**. Ed. Collins. WILLIAMS & WILKINS , BALTIMOPE, 1988, 246p.

HURRELL, R. F. Estratégias para la prevención de la deficiencia de hierro: fortificación com hierro: In: O'DONNELL, A. M.; VIERI, E.; CARMUEGA, E. **Deficiencia de hierro: desnutrición oculta en América Latina**, 1997.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, **Censo demográfico 2000**: características da população e dos domicílios. Resultados do universo. Rio de Janeiro: IBGE, 520p., 2000 (com CD/room).

INTERNATIONAL NUTRITIONAL ANEMIA CONSULTIVE GROUP (INACG), 1977. **Guidelines for the eradication of iron deficiency anemia**. Washington- DC.

INTERNATIONAL NUTRITIONAL ANAEMIA CONSULTIVE GROUP (INACG), 1990. **Combatting iron deficiency anaemia through food fortification technology**. The nutrition Foundation/ILSI-Washington-DC.

INTERNATIONAL LIFE SCIENCE INSTITUTE (ILSI). **Measurement of iron status**, Washington, DC. 1984.

JARVINEN, K. M.; MAKINEN-KILJUNEN, S.; SUOMALAINEN, H. Cow's milk challenge through human milk evokes immune response in infants with cow's milk allergy. **J Pediatr**, 135(4): 506-12, 1999.

KOLSTEREN, P.; RAHMAN S. R.; HILDERBRANDT, K.; DINIZ, A. S. Treatment for iron deficiency anaemia with a combined supplementation of iron, vitamin A and zinc in women of Dinajpur, Bangladesh. **Eur J Clin Nutr**. 53: 102-6, 1999.

LAYRISSE, M.; GARCIA-CASAL, M. N. Estratégias para la prevención y disminución de la deficiencia de hierro a través de la alimentación. In: O'DONNELL, A. M.; VIERI, E.; CARMUEGA, E. **Deficiencia de hierro: desnutrición oculta en América Latina**, 1997.

LAYRISSE, M.; GARCIA-CASAL, M. N.; SOLANO, L.; BARÓN, M. A.; ARGUELLO, F.; LLOVERA, D. Iron bioavailability in humans from breakfasts enriched with iron bis-glycine chelate, phytates and polyphenols. **J Nutr**, 130: 2195-99, 2000.

LIMA, E. J. F. **Anemia em uma escola pública de Recife: prevalência e algumas associações**. Recife, 1993. (Dissertação-Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco)

LINNEA, A.; DIBBLE, M. V.; TURKKI, P. R.; MITCHELL, H. S.; RYNBERGEN, H. J. Metabolismo mineral. In: **Nutrição**, 17ª edição, Ed. Guanabara, p. 63-92, 1988

LIU, X.; YANG, W.; SONG, Y. Evaluation of the effects of Intermittent iron supplement on iron deficiency anemia in children. **Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi**, 29 (1): 34-7,1995.

LIPSCHITZ, D. A.; COOK, J. D.; FINCH, C. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. **N Engl J Med**, 290:1213-6, 1974.

LYNCH, S. R. Absorción de hierro: interacción con otros nutrientes. In: O'DONNELL, A. M.; VIERI, E.; CARMUEGA, E. **Deficiencia de hierro: desnutrición oculta en América Latina**, 1997.

LOPES, M. C. S.; FERREIRA, L. O. C. ; BATISTA-FILHO, M. Uso diário e semanal de sulfato ferroso no tratamento de anemia em mulheres no período reprodutivo. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 15(4):799-809,out/dez., 1999.

LOZOFF, B. Behavioral alteration in iron deficiency. **Adv Pediatr**, 35: 331-59, 1988.

LOZOFF, B. Iron and learning potential in childhood. **Bull. N Y Acad Med**, 65: 1050-66, 1989.

MARTÍNEZ, C.; ROS, G.; PERIAGO, M. J.; LÓPEZ, G. Biodisponibilidad del hierro de los alimentos. **Arch Latinoam Nutr**, 49(2): 106- 13, 1999.

MARTINS, M.; SANTOS, L. M.; LIMA, A.; ASSIS, A.; AMORIM, D. Perfil nutricional: desnutrição e anemia em crianças no Estado de Sergipe. In; V CONGRESSO NACIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO, **Resumos V Congresso nacional da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, São Paulo; 1999.

MASPES, V.E.; BARRETTO, O. C. O.; TAMIGAKI, M. Metabolismo do ferro. **Rev Hosp Clin Med**, São Paulo, 42(6): 282-9, 1987.

McCOLLUM, E. V. (1957). A history of nutrition, Houghton Mifflin, Boston, p. 334-58. Apud: DALLMAN, P. R. **Hierro**. In: **Conocimientos actuales sobre Nutrición**. OPS/ILSI- North América. Publicación, n ° 532. 6ª edição, p.277-288, 1991.

MONTEIRO, C. A.; SZARFARC, S. C.; MONDINI, L. Tendência secular da anemia na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). **Rev Saúde Pública**, 34(6 supl): 62-72, 2000.

MOREIRA-ARAÚJO, R. S. R. **Utilização de snack com elevado conteúdo de ferro em pré-escolares para controle da anemia ferropriva**. São Paulo, 2000 (Tese -Doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP)

MOURA, E. C.; SANTOS, A. M.; PACHECO, C. E. Anemia ferropriva em escolares de Campinas, São Paulo: prevalência, sensibilidade e especificidade de testes laboratoriais. **Rev Bras Saúde Materno Infantil**, Recife, 1(2):123-127, maio-ago, 2001.

NEUMAN, N. A.; TANAKA, O. Y.; SZARFARC, S. C.; GUIMARÃES, P. R. V.; VICTORA, C. G. Prevalência e fatores de risco para anemia no sul do Brasil. **Rev Saúde Pública** 34(1): 56-63, 2000.

NOGUEIRA, N. N.; COLLI, C.; COZZOLINO, S. M. F.; Controle da anemia ferropriva em pré-escolares por meio da fortificação de alimento com concentrado de hemoglobina bovina (estudo preliminar). **Cad Saúde Pública**, 8 (4):459-65, 1992.

NUTTI, M. R. **Enriquecimento e restauração de alimentos com micronutrientes: uma proposta para o Brasil**. ILSI (International Life Sciences Institute), São Paulo, 130 p. 2000.

OLIVEIRA, R. S.; DINIZ, A. S.; BENIGNA, M. J. C.; MIRANDA-SILVA, S. M.; LOLA, M. M.; GONÇALVES, M. C.; ASCIUTTI-MOURA, L.; RIVERA, M. A. SANTOS, L. M. P. Magnitude, distribuição espacial e tendência temporal da anemia em pré-escolares do Estado da Paraíba. **Rev Saúde Pública**, 36(1): 26-32, 2002.

OPS (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD). **Plan de acción para el control de la anemia por carencia de hierro en las Américas**. PAHO/HPP; 1996.

OSÓRIO, M. M.; LIRA, P. I. C.; BATISTA-FILHO, M.; ASHWORTH, A. Prevalence of anemia in children 6-59 months old in the state of Pernambuco, Brazil. **Pan Am J Public Health**, 10(2): 101-7, 2001.

PEREZ, J. L. P.; GONÇALVES, B. P. B.; FIGUEIROA, F. V.; BARRETO, L. L.; MEDEIROS, J. J. A.; PEREZ, E. P.; et. al. Anemia em crianças menores de 3 anos- estudo em creches do Recife, PE. **Rev IMIP**, 12:19-24, 1998.

PINEDA, O. E. ASHMEAD, H.D. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infant and young children with ferrous bis-glycinate chelate. **Nutrition**, 17(5): 381-4, 2001.

PINTAR, J.; BARRY, S.; COOK, J. D. A screening test for assessing iron status. **Blood**, 59(1): 110- 13, 1982.

QUEIROZ, S. S.; TORRES, M. A. A. Anemia carencial ferropriva: aspectos fisiopatológicos e experiência com a utilização do leite fortificado com ferro. **Pediatr Mod**, 31: 441-455, 1995.

QUEIROZ, S. S.; TORRES, M. A. A. Anemia ferropriva na infância, artigo de revisão **J Pediatr**, 76(supl.3) S298-S304, 2000.

RIVERA, M. A. A.; COSTA, M. J. C.; CAVALCANTE, A. P. R. Epidemiologia de problemas nutricionais: desnutrição infantil no Estado da Paraíba. In: RIVERA, M. A. A.; COSTA, M. J. C. **A nova nutrição**. Ed. Universitária, p. 183-99. 2000.

RONDO, P. H. C.; CONDE, A.; CORREIA, P. H.; NOGUEIRA, F. G. **Prevalence of hemoglobinopathy among anemic children in Northeast Brazil. INACG (INTERNATIONAL NUTRITIONAL ANEMIA CONSULTIVE GROUP).** Marroco, 2003. P.37.

SAARINEN, U. M.; SIIMES, M. A.; DALLMAN, P. R. Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. **J Pediatr**, 91:36, 1977.

SANTOS, C. D.; SANTOS, L. M. P.; FIGUEIROA, J. N.; MARROQUIM, P. M. G.; OLIVEIRA, M. A.A. Anemia em escolares da 1ª série do ensino fundamental da rede pública de Maceió- AL. **Cad Saúde Pública**, 18(6):1757-63, 2002.

SATO, K. Anemia ferropriva em crianças matriculadas em creches pré-escolas e escolas do município de Matão In: IV Congresso da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição, **Anais do IV Congresso da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, SBAN, São Paulo, 1996.

SCHULTINK, W.; GROSS, R.; GLIWITZKI, M.; KARYADI, D.; MATULESSI, P. Effect of daily versus twice weekly iron supplementation in Indonesian preschool children with low iron status. **Am J Clin Nutr**, 61:111-115, 1995.

SILVA, L. S. M.; GIUGLIANI, E. R. J.; AERTS, D. R. G. C. Prevalência e determinantes de anemia em crianças de Porto Alegre, RS, Brasil. **Rev Saúde Pública**, 35(1): 66-73, 2001

SILVA-SANTANA, S. C.; DINIZ, A. S.; LÓLA, M. M. F.; OLIVEIRA, R. S.; SILVA, S. M. M.; OLIVEIRA, S. F.; KOLSTEREN, P. Parameters of evaluation of zinc nutritional status: comparison between zinc hair rates and serum alkaline phosphatase in pre-scholars of the Municipality of João Pessoa, Paraíba. **Rev Bras Saúde Materno Infantil**, Recife, 2 (3): 275-82, 2002.

SOEMANTRI, A. G.; POLLITT, E.; KIM, I. Iron deficiency and educational achievement. **Am J Clin Nutr**, 42: 1221-28, 1985.

SOEWONDO, S. The effect of iron deficiency and mental stimulation on Indonesian children's cognitive performance and development. **J Med Sci**, 41: 1-17, 1995.

STUIJVENBERG, V. M. E.; WOLMARANS, P.; SMUTS, C. M.; DHANSAY, M. A.; LOMBARD, C. J.; BENADÉ, A. J. S. The effect of bread fortified with ferrous bisglycinate or reduced iron on the iron status of young school children. **INACG** (INTERNATIONAL NUTRITIONAL ANEMIA CONSULTIVE GROUP). Marroco, 2003. P. 43.

STEFANINI, M. L.R.; COLLI, C.; LERNER, B. R.; LEI, D. L. M.; CHAVES, S. P.; DI PIETRO, M. S.; OLIVEIRA, A.A. M.; SZARFARC, S. C. Anemia and

malnutrition in children at public schools in Osasco, São Paulo, Brasil. **Cad Saúde Pública** Rio de Janeiro, 11(3): 439-447, 1995.

STEFANINI, M. L. R. **Merenda escolar: história, evolução e contribuição no atendimento das necessidades nutricionais da criança.** (Tese—Doutorado, Universidade de São Paulo), 1998.

SUHARNO D.; WEST C. E.; MUHILAL; KARYADI, D.; HANTVAST, J. G. A. J. Supplementation with vitamin A and iron nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonésia. **Lancet**, 343: 1325-28, 1993

SZARFARC, S. C.; STEFANINI, M. L. R.; LERNER, B. R. Anemias Nutricionais no Brasil. **Cad Nutrição**, 9:5-24,1995.

TATALA, S.; SVANBERG, U.; MDUMA, B. Low dietary iron availability is a major cause of anemia: a nutrition survey in the Lindi District of Tanzania. **Am J Clin Nutr**, 68: 171-8, 1998.

THURNHAM, D. I. Vitamin A, iron and hemopoiesis. **Lancet**, 342: 1312-13, 1993.

TORRES, M. A. A.; LOBO, N. F.; SATO, K.; QUEIROZ, S. S. Fortificação do leite fluido na prevenção e tratamento da anemia carencial ferropriva em crianças menores de 4 anos. **Rev Saúde Pública**, 30:350-357, 1996.

TORRES, M. A. A.; SATO, K.; QUEIROZ, S. S. Anemia em crianças menores de dois anos, atendidas nas unidades básicas de saúde no Estado de São Paulo, Brasil. **Rev Saúde Pública**, 28(4):290-4, 1994.

TSUYOUKA, R.; BAILEY, J. W.; GUIMARÃES D'AMAN; GURGEL, R. Q.; CUEVAS, L. E. Anemia and intestinal parasitic infections in primary school students in Aracaju, Sergipe, Brasil. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 15 (2): 413-21, 1999.

TUCKER, D. M.; SANDSTEAD, H. H.; PENLAND, J. G.; DWSON, S. T.; MILENE, D. B. Iron status and brain: serum ferritin levels associated with asymmetries of cortical electrophysiology and cognitive performance. **Am J Clin Nutr**, 39:105-13, 1984.

UNICEF (United Nations Children's Fund): Piauí. **Crianças e adolescentes no Piauí: saúde, educação e trabalho**. Teresina; 1992.

UNICEF (United Nations Children's Fund), 1995. **Saúde e nutrição das crianças nordestinas: pesquisas estaduais**, 1987-1992.

VANNUCCH, H.; MENEZES, E. W.; CAMPANA, A. O.; LAJOLA, F. M. Aplicações das recomendações nutricionais adaptadas à população brasileira. **Cad Nutrição**, 156p., 1990.

VANNUCCHI, H.; FREITA, M. L. S.; SZARFARC, S. C. Prevalência de anemias nutricionais. **Cad Nutrição**,4:7-26,1992.

VITERI, F.E.; TORUN, B. Anemia and physical work capacity. **Clin Hematol**, 3:609-626, 1974.

VITERI, F. E.; LIU, X.; TOLOMEI, K.; MARTIN, A. The absorption and retention of supplemental iron is more efficient when iron is administered every three days rather than daily to iron normal and deficient rats. **J Nutr**, 125:82-91. 1995.

VITERI, F. E. Iron supplementation for the control of iron deficiency in populations at risk. **Nutr Review**. 55(6): 195-209. June, 1997.

VÍTOLO, M. R.; AGUIRRE, A. N. C.; KONDO, M. R.; GIULIANO, Y.; FERREIRA, N.; LOPEZ, F. A. Impacto do uso de cereal adicionado de ferro sobre os níveis de hemoglobina e a antropometria de pré-escolares. **Rev Nutr**, 11(2): 163-171, jul/dez, 1998.

WALTER, T.; HERTRAMPF, E.; PIZARRO, F.; OLIVARES, M.; LLAGUNO, S.; LETELIER, A.; VEGA, V.; STEKEL, A. Effect of bovine-hemoglobin-fortified cookies on iron status of schoolchildren: a nationwide program in Chile. **Am J Clin, Nutr**, 57:190-194, 1993.

WHIPPLE, H. G.; ROBSCHHEIT, F. S.; HOOPER, C. W. Blood regeneration following simple anemia. Influence of meat, liver and various extractives, alone or combined with standard diets. **Am J Physiol**, 53:236-62, 1920.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND/UNITED NATIONS UNIVERSITY. **Indicators for assessing iron deficiency and strategies for its prevention** (draft based on a WHO/UNICEF/UNU Consultation, 6-10 december 1993) 1996.

WRIGHT, A. J. A.; SOUTHON, S. The effectiveness of various iron-supplementation regimes in improving the Fe status of anemic rats. **Br J Nutr**, 63:579-585, 1990.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Iron deficiency anaemia-assessment, prevention, and control: a guide for programme managers** (WHO/UNICEF/UNU). 2001.

## ANEXO 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_ pai ou responsável pelo menor \_\_\_\_\_ dou o  
meu consentimento para a participação do mesmo na pesquisa científica intitulada  
“Eficácia das suplementações com sulfato ferroso e com ferro dietético no tratamento  
da anemia nutricional ferropriva em escolares do município de Teresina”, sob a  
responsabilidade da pesquisadora Marize Melo dos Santos. Estou sabendo que meu  
filho vai fazer exame de sangue para saber se tem anemia e, se tiver, poderá  
participar da pesquisa recebendo tratamento com biscoito fortificado com ferro ou  
medicamento de sulfato ferroso; se ele não tiver anemia, poderá participar da  
pesquisa por um período de dois meses. Também estou sabendo que sou livre para  
aceitar ou não a participação do meu filho (a) nessa pesquisa, e caso aceite, tenho  
liberdade para desistir em qualquer momento.

Teresina, \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Ciente:** \_\_\_\_\_

Pai ou responsável



## APÊNDICE I

Fluxograma do processo de produção do biscoito doce tipo rosca enriquecido com ferro bisgliciana quelato

