

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

BEATRIZ ASSIS CARVALHO

**ESTADO NUTRICIONAL DE FERRO DE LACTENTES
ATENDIDOS EM UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE**

Goiânia
2015

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG E NO
BANCO DE TESES DA CAPES**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) e a Capes a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG) e banco de teses Capes, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**
2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	Beatriz Assis Carvalho				
E-mail:	Bia_407@hotmail.com				
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
Vínculo empregatício do autor					
Agência de fomento:	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico			Sigla:	CNPq
País:	Brasil	UF:	GO	CNPJ:	33654831-0001/36
Título:	Estado nutricional de ferro de lactentes atendidos em unidades básicas de saúde				
Palavras-chave:	Deficiência de ferro; Ferritinas; Receptores da transferrina; Ácido Fólico; Vitamina B12; Lactente				
Título em outra língua:	Iron nutritional status of infants attending in basic health units				
Palavras-chave em outra língua:	Iron Deficiency; Ferritins; Receptors, transferrin; Folic Acid; Vitamin B 12; Infant				
Área de concentração:	Nutrição e Saúde				
Data defesa:	09/02/2015				
Programa de Pós-Graduação:	Nutrição e Saúde				
Orientador (a):	Maria do Rosário Gondim Peixoto				
E-mail:	mrg.peixoto@uol.com.br				
Co-orientador (a):*	Maria Claret Costa Monteiro Hadler				
E-mail:	claretheadler@uol.com.br				

*Necessita do CPF quando não constar no SisPG

3. Informações de acesso ao documento:

Liberação para disponibilização?¹ total parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

Capítulos. Especifique: _____

Outras restrições: _____

Liberação para ambos (Capes e BDTD/UFG) Liberação apenas para BDTD/UFG

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Beatriz Assis Carvalho

Assinatura do (a) autor (a)

Data: 23 / 03 / 2015

¹ Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

BEATRIZ ASSIS CARVALHO

ESTADO NUTRICIONAL DE FERRO DE LACTENTES ATENDIDOS EM UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás, como exigência para obtenção do Título de Mestre em Nutrição e Saúde.

Orientadora:

Prof^a Dr^a Maria do Rosário Gondim Peixoto

Coorientadora:

Prof^a Dr^a Maria Claret Costa Monteiro Hadler

Linha de pesquisa: Diagnóstico e Intervenção em Saúde.

Financiamento: fomentado pelo Ministério da Saúde, por meio da Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição, com gerência administrativo-financeira do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo nº. 552747/2011-4.

Goiânia
2015

Ficha catalográfica elaborada automaticamente
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob orientação do Sibi/UFG.

Assis Carvalho, Beatriz

Estado nutricional de ferro de lactentes atendidos em Unidades
Básicas de Saúde [manuscrito] / Beatriz Assis Carvalho. - 2015.
LXXXIV, 84 f.

Orientador: Prof. Maria do Rosário Gondim Peixoto; co-orientador
Maria Claret Costa Monteiro Hadler.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade
de Nutrição (Fanut) , Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde,
Goiânia, 2015.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Deficiência de ferro. 2. Ferritinas. 3. Lactente. 4. Vitamina B12. 5.
Ácido Fólico. I. Gondim Peixoto, Maria do Rosário, orient. II. Costa
Monteiro Hadler, Maria Claret, co-orient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

BEATRIZ ASSIS CARVALHO

**ESTADO NUTRICIONAL DE FERRO DE LACTENTES
ATENDIDOS EM UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE**

**Dissertação DEFENDIDA e APROVADA em nove de fevereiro de 2015,
pela Banca Examinadora constituída pelos membros:**

Prof^a Dr^a Marly Augusto Cardoso
FSP/USP

Prof^a Dr^a Karine Anusca Martins
FANUT/UFG

Prof^a Dr^a Maria Claret Costa Monteiro Hadler
FANUT/UFG

Membros suplentes:

Prof^a Dr^a Andréa Sugai Mortoza
FANUT/UFG

Prof^a Dr^a Marília Mendonça Guimarães
FANUT/UFG

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Suely e Amarildo, que sempre me deram todo o carinho e apoio necessário para seguir o caminho que escolhi.

Agradeço aos meus outros pais, Altair e Antônio Fernando, que me adotaram em seus corações e estão sempre por perto para me ajudarem no que for preciso.

Ao meu irmão, Eduardo, que junto com minha cunhada Beatriz são um exemplo de humildade e amizade.

Ao meu amor, Eduardo, que esteve do meu lado nos momentos mais difíceis, e com toda a paciência e rigidez me ajudou a enfrentar a caminhada nestes dois anos.

À todos os meus familiares, avós, tios(as), primos(as) que me mimam como se eu fosse uma criança.

Às minhas orientadoras, Prof^a Dr^a Maria Claret Costa Monteiro Hadler e Prof^a Dr^a Maria do Rosário Gondim Peixoto, por todos os ensinamentos que levarei para minha vida profissional e pessoal.

À minha “terceira orientadora”, Lara Livia Santos da Silva, que com toda a sua paciência me ensinou a fazer análise estatística dos dados. Os seus alunos terão sorte em tê-la como professora.

Aos meus professores, que trouxeram grandes contribuições para a minha formação, em especial à Prof^a Dr^a Maria Margareth Veloso, que auxiliou com a escrita do meu artigo na disciplina Redação Científica.

À UFG, minha escola desde 2008.

À minha grande amiga Ana Gabriella Alves, que divide comigo diversos momentos cheios de alegrias, e também as dúvidas e incertezas do nosso caminho.

À minha “família de Goiânia”, querida Simoni Urbano, que me ouviu, aconselhou e fez companhia neste último ano.

Às minhas amigas do mestrado, em especial a Lana Angélica, Gabriela Benevides, Géssica Mercia, Samira Obeid, Larissa Gomes, Livia Milhomem e Ludmila Silva, que dividiram comigo momentos especiais.

À minha afilhada Cinthya Braga, que irradia tranquilidade a todos que estão por perto.

Enfim, agradeço a todos que cruzaram o meu caminho neste período e contribuíram para a minha formação profissional e pessoal.

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar o estado nutricional de ferro e os seus fatores relacionados em crianças de 12 a 15 meses atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal aninhado a pesquisa “Efetividade da fortificação caseira com vitaminas e minerais na prevenção da deficiência de ferro e anemia em crianças menores de um ano: estudo multicêntrico em cidades brasileiras”. O trabalho foi realizado com 230 crianças, de 12 e 15 meses, atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, no período de junho de 2012 a fevereiro de 2013. As prevalências de deficiência de ferro, anemia por deficiência de ferro e anemia foram avaliadas por meio da concentração plasmática de ferritina e receptor de transferrina, hemoglobina e proteína C-reativa. Foi utilizada regressão linear múltipla para estimar o efeito de variáveis independentes sobre o *log* das concentrações plasmáticas de ferritina. Estas variáveis foram condições socioeconômicas, demográficas, maternas, gestacionais, antropométricas, amamentação, uso de suplemento, e parâmetros bioquímicos. **RESULTADOS:** Com relação ao estado nutricional de ferro, as prevalências de deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro foram de 14,1% e 1,5% respectivamente. Além disso, foi encontrada prevalência de 5,6% de anemia nos lactentes estudados. Os fatores associados a ferritina foram o folato, a vitamina B12 e o uso de suplemento de ferro no momento da coleta, os quais cada unidade elevaram o *log* da concentração plasmática de ferritina em 0,009 µg/L, 0,001 µg/L e 0,315 µg/L, respectivamente. **CONCLUSÃO:** Os dados do presente estudo evidenciaram baixas prevalências de deficiência de ferro e anemia nas crianças estudadas. O uso de suplemento de ferro e as concentrações séricas das vitaminas B12 e folato correlacionaram-se as concentrações de ferritina e conseqüentemente, o estado nutricional de ferro nesta população.

Palavras-chave: Deficiência de ferro; Ferritinas; Receptores da transferrina; Ácido Fólico; Vitamina B12; Lactente.

ABSTRACT

NUTRITIONAL IRON STATUS OF INFANTS ATTEND IN BASIC HEALTH UNITS

OBJECTIVE: To evaluate the nutritional status of iron and its related factors in children 12 to 15 months assisted in Health Units in Goiânia, Goiás. **METHODS:** This is a cross-sectional study nested in research "Effectiveness of home fortification with vitamins and minerals in the prevention of iron deficiency and anemia in children under one year of age: a multicenter study in Brazilian cities ". The study was conducted with 230 children, aged between 12 and 15 months, assisted in Health Units in Goiânia, from June 2012 to February 2013. The prevalence of iron deficiency, iron deficiency anemia and anemia were assessed by the plasma means concentration of ferritin and transferrin receptor, hemoglobin and C-reactive protein. Multiple linear regression was used to estimate the effect of independent variables on the *log* plasma concentrations of ferritin. These variables were socioeconomic, demographic, maternal, pregnancy, anthropometric, breastfeeding, use of supplement, and biochemical parameters. **RESULTS:** Regarding the iron status, iron deficiency and iron deficiency anemia prevalence was 14.1% and 1.5%, respectively. Also, anemia prevalence was 5.6% of the infants studied. The predictors of ferritin were folate, vitamin B12 and the use of iron supplement at the time of collection, which each unit raised the log plasma concentration of ferritin in 0.009 mg/L, 0.001 mg/L and 0.315 mg/L, respectively. **CONCLUSION:** The results of this study showed low prevalence of iron deficiency and anemia in children studied. The use of iron supplements and serum concentrations of vitamin B12 and folate correlated ferritin concentrations and consequently the iron status in this population.

Keywords: Iron Deficiency; Ferritins; Receptors, transferrin; Folic Acid; Vitamin B 12; Infant.

LISTA DE FIGURA, TABELA E QUADROS

CAPÍTULO 1

Quadro 1	Pontos de corte para indicadores bioquímicos e proteína de fase aguda para identificação da deficiência de ferro em lactentes.....	9
Tabela 1	Prevalência da deficiência de ferro em crianças menores de 60 meses em estudos realizados nos últimos cinco anos, no Brasil.....	12
Quadro 2	Classificação do estado nutricional de ferro e anemia nas crianças estudadas.....	26
Figura 1	Modelo teórico hierarquizado do processo de determinação da concentração de ferritina em crianças de um ano atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás.....	29

CAPÍTULO 2

Figura 1	Modelo teórico hierarquizado do processo de determinação da concentração de ferritina em crianças de um ano atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás, Brasil.....	53
Tabela 1	Caracterização da amostra de crianças atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás, Brasil, 2013.....	54
Tabela 2	Análise de regressão linear simples das variáveis independentes sobre o desfecho log de concentração sérica de ferritina em crianças atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás, Brasil.....	55
Tabela 3	Análise de regressão linear múltipla de fatores relacionados à ferritina em crianças atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás, Brasil.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGP	Alfa-1 Glicoproteína Ácida
C/I	Comprimento por Idade
CAIS	Centro de Atenção Integral a Saúde
CIAMS	Centros Integrados de Assistência Médico Sanitária
CMEI	Centro Municipai de Educação Infantil
DS	Distrito Sanitário
ENPACS	Estratégia Nacional para Alimentação Complementar Saudável
IMC/I	Índice de Massa Corporal por Idade
IRP	Proteína Ferro-reguladora
PCR	Proteína C-Reativa
PNDS	Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde
PNSF	Programa Nacional de Suplementação de Ferro
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UABSF	Unidade de Atenção Básica Saúde da Família
OMS	Organização Mundial de Saúde
g/L	Gramas por Litro
mg/L	Miligrama por Litro
nmol/L	Nanomol por Litro
pmol/L	Picomol por Litro
µg/dL	Micrograma por Decilitro
µg/L	Micrograma por Litro
µmol/L	Micromol por Litro
fl	Fentolitros
%	Porcentagem

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	3
1 INTRODUÇÃO	3
2 REVISÃO DE LITERATURA	5
2.1 CARACTERÍSTICAS DO FERRO.....	5
2.2 DEFICIÊNCIA DE FERRO.....	7
2.3 EPIDEMIOLOGIA DA DEFICIÊNCIA DE FERRO.....	10
2.3.1 Prevalência de deficiência de ferro	10
2.3.2 Prevalência de anemia	12
2.4 FATORES RELACIONADOS À DEFICIÊNCIA DE FERRO.....	13
2.5 ESTRATÉGIAS BRASILEIRAS VOLTADAS PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA DEFICIÊNCIA DE FERRO E ANEMIA EM CRIANÇAS..	19
3 OBJETIVOS	22
3.1 OBJETIVO GERAL.....	22
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
4 MATERIAL E MÉTODOS	23
4.1 ESTUDO MATRIZ.....	23
4.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA E AMOSTRAGEM.....	24
4.3 DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA	24
4.4 ANÁLISE DE DADOS	27
4.5 VARIÁVEIS ANALISADAS.....	28
4.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	30
4.7 FOMENTO.....	30
REFERÊNCIAS	31
CAPÍTULO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO	38
INTRODUÇÃO	41
MÉTODOS	42
RESULTADOS	45
DISCUSSÃO	46
CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS	50
CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
APÊNDICES	58
ANEXOS	68

CAPÍTULO 1

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o estado nutricional de ferro pode estar presente na população em quatro formas, que correspondem à deficiência de ferro com anemia, deficiência de ferro sem anemia, estado normal de ferro ou sobrecarga de ferro (WHO, 2007). Estima-se que a anemia afete 47,4% das crianças em idade pré-escolar em todo o mundo (WHO, 2008), e que 50% destas sejam deficientes em ferro (WHO, 2007).

No Brasil, não existe uma estimativa nacional da prevalência de deficiência de ferro em crianças, existem apenas estudos realizados em localidades específicas, os quais evidenciaram prevalências superiores a 38%, como as observadas em Recife - PE (CARVALHO et al., 2010), Acrelândia e Assis Brasil - AC (CASTRO et al., 2011), Viçosa - MG (NETTO et al., 2006) e São Leopoldo - RS (BORTOLINI; VITOLO, 2010a). Em Goiânia (GO), no ano de 2002, a prevalência verificada para esta carência nutricional foi de 28%, valor abaixo dos encontrados nos trabalhos supracitados (HADLER; JULIANO; SIGULEM, 2002). A presença de deficiência de ferro nestas crianças pode trazer consequências para a saúde, uma vez que este mineral desempenha funções importantes no organismo (KORDAS, 2010).

Dentre as funções que o ferro possui no organismo humano, evidencia-se a realização de transporte de oxigênio pela hemoglobina e participação na síntese de DNA (KORDAS, 2010; LYNCH, 2007), e a sua escassez em crianças pode levar a redução no desempenho cognitivo, comportamental e físico durante o crescimento (KORDAS, 2010), deficit no sistema imune e anemia por deficiência de ferro (WHO, 2001a). Assim, para reduzir este problema de saúde pública é necessário conhecer quais fatores influenciam o estado nutricional de ferro.

Diversos fatores têm sido evidenciados pela literatura, como os nutricionais (GARCIA; GRANADO; CARDOSO, 2011; ROHNER et al., 2013), socioeconômicos (CARDOSO et al., 2012; GONDIM et al., 2012; RODRIGUES et al., 2011), ambientais (CASTRO et al., 2011; RODRIGUES et al., 2011), maternos (HABTE et al., 2013; ROHNER et al., 2013) e antropométricos (CASTRO et al., 2011; YANG et

al., 2012). Dentre os fatores nutricionais, os principais são interrupção precoce do aleitamento materno (ROHNER et al., 2013), inserção incorreta da alimentação complementar, a ingestão inadequada de ferro e necessidade elevada deste mineral nesta idade; o baixo consumo de ferro biodisponível; a introdução precoce ou alto consumo do leite de vaca; baixo consumo de alimentos fonte de vitamina C; e dietas ricas em ácido fítico (WHO, 2001a).

Em relação aos fatores socioeconômicos, demográficos, maternos e antropométricos podem ser apontados a idade da criança entre seis e 24 meses (CASTRO et al., 2011); idade (GONDIM et al., 2012) e escolaridade materna baixas (AUSTIN; FAWZI; HILL, 2012); e crianças com baixo peso (YANG et al., 2012). Fatores bioquímicos como proteína C-reativa (PCR), alfa-1 glicoproteína ácida (AGP) (ENGLE-STONE et al., 2012; CARVALHO et al., 2010) e retinol (SARAIVA et al., 2014) também tem sido relacionado à carência de ferro. No entanto, ainda não foi avaliada a relação de deficiência de ferro com níveis séricos de outros micronutrientes como vitamina B12 e ácido fólico.

A partir dos dados apresentados, observa-se que a carência nutricional de ferro é um problema de saúde pública importante e que pode repercutir negativamente na saúde das crianças. A escassez de dados recentes de prevalência de deficiência de ferro e a necessidade de conhecer os fatores que influenciam esta deficiência justificam a realização deste estudo. Neste sentido, este estudo foi norteado pela seguinte questão: Qual é o estado nutricional de ferro e os fatores relacionados em crianças entre 12 e 15 meses atendidos em Unidades Básicas de Saúde em Goiânia?

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CARACTERÍSTICAS DO FERRO

O ferro é um dos minerais mais abundantes no mundo, porém, a maior parcela deste é encontrada no ambiente na forma insolúvel, seja como óxido de ferro ou ferro metálico, os quais não atendem as necessidades biológicas dos seres humanos (GULEC; ANDERSON; COLLINS, 2014). As formas de ferro utilizadas pelos organismos humanos são principalmente as encontradas nos alimentos, ferro heme e/ou não heme (MCCLUNG; MURRAY-KOLB, 2013). O ferro heme está presente na hemoglobina, mioglobina e algumas enzimas dos alimentos de origem animal (FUQUA; VULPE; ANDERSON, 2012), representando de 5 a 10% do ferro da dieta consumida pela população e possui maior biodisponibilidade, com absorção de 15 a 35%, uma vez que é assimilado na forma encontrada no alimento, ferro ferroso (estado de oxidação + 2) (LYNCH, 2007).

O outro formato do mineral, ferro não heme, é encontrado tanto em alimentos de origem vegetal quanto de origem animal e representa a maior parte do ferro consumido em uma dieta. O ferro não heme, muito embora seja altamente consumido, possui baixa biodisponibilidade, com absorção inferior a 10% (GULEC; ANDERSON; COLLINS, 2014;). Este baixo percentual de assimilação se justifica pela necessidade do ferro não heme ser alterado para o estado iônico, na forma de ferro férrico (estado de oxidação + 3) ou ferroso, o que ocorre por meio da intensificação da sua solubilidade pelo baixo pH da secreção gástrica (MCCLUNG; MURRAY-KOLB, 2013).

Quanto aos fatores que prejudicam a absorção de ferro não heme, destaca-se o consumo deste mineral concomitante com a ingestão de alimentos ricos em fitatos, oxalatos ou taninos, bem como fontes de cálcio, proteínas do leite, albumina e proteínas de soja (GULEC; ANDERSON; COLLINS, 2014; LYNCH, 2007). Acrescente-se o trânsito intestinal rápido e síndromes de má absorção como fatores que também reduzem a absorção de ferro (GULEC; ANDERSON; COLLINS, 2014).

Por outro lado, alguns alimentos e nutrientes aumentam a absorção de ferro não heme. Um dos exemplos é a vitamina C (ácido ascórbico), que reduz o ferro

férrico em ferro ferroso (GULEC; ANDERSON; COLLINS, 2014; MCCLUNG; MURRAY-KOLB, 2013). A absorção do ferro não heme ocorre por difusão passiva, quando as concentrações fisiológicas do mineral estão baixas, ou por transporte ativo, pelo transportador de metal divalente 1 (DMT1) em concentrações normais de ferro no organismo (MACKENZIE; IWASAKI; TSUJI, 2008).

O ferro heme (anel de ferroporfirina intacto) é absorvido no duodeno por algum carreador de folato que ainda é desconhecido (GULEC; ANDERSON; COLLINS, 2014), na forma encontrada no alimento (LYNCH, 2007). Ao entrar no enterócito, o ferro pode ser armazenado como ferritina citoplasmática, ou ser exportado para a circulação através da membrana basolateral pela ferroportina 1 (FUQUA; VULPE; ANDERSON, 2012). O ferro absorvido é apenas uma parte do ferro corporal total, a maior proporção deste ferro circulante é proveniente do catabolismo dos eritrócitos (ANDERSON et. al., 2012).

A circulação do ferro no sangue acontece por meio da transferrina, que vai para a célula-alvo e se liga ao seu receptor de transferrina, presente na membrana das células, formando o complexo transferrina-receptor que entra na célula por endocitose (MACKENZIE; IWASAKI; TSUJI, 2008). Ao ser internalizado na célula, o ferro é liberado e o complexo apotransferrina-receptor de transferrina, que fica livre, é levado de volta para o plasma, onde ficará disponível para transportar mais ferro. Com isso, o receptor de transferrina liberado no plasma se torna receptor de transferrina solúvel, com função desconhecida no organismo, mas útil na quantificação do estado nutricional de ferro (LYNCH, 2011).

Em relação ao armazenamento de ferro no organismo humano, o seu excedente fica estocado, em forma de ferritina e hemossiderina, principalmente no fígado, mas também no baço, músculo esquelético e medula óssea, órgão que requer maior quantidade de ferro por conta da síntese de hemoglobina (LYNCH, 2007). Quando necessário, o ferro armazenado é exportado pela ferroportina para a circulação, onde se liga rapidamente a transferrina e vai para o seu destino. O principal destino do ferro é a produção de hemoglobina, e depois de quatro meses, quase todo esse ferro volta a ser estocado, pois essas células vermelhas são catabolizadas por macrófagos especializados presentes no fígado, baço e medula óssea (LYNCH, 2011).

A homeostase do ferro é realizada pela hepcidina, hormônio secretado pelo fígado e que afeta a absorção do ferro pelos enterócitos duodenais e a exportação

do ferro presente nos enterócitos, macrófagos e hepatócitos. Esta regulação é negativa e ocorre por meio da ligação com a ferroportina 1 na superfície da célula, após a ligação, o complexo hepcidina-ferroportina 1 é internalizado e degradado no lisossomo (MCCLUNG; MURRAY-KOLB, 2013; LYNCH, 2007). A expressão de hepcidina é induzida pelo acúmulo dos estoques de ferro e pela inflamação, e suprimida quando os estoques de ferro são depletados, na presença de anemia, hipoxemia e eritropoese acelerada (FUQUA; VULPE; ANDERSON, 2012).

Além da hepcidina, as proteínas ferro-reguladoras 1 e 2 (IRP1 e IRP2) também atuam na homeostase do ferro, em nível local, ao se ligarem aos elementos responsivos de ferro presentes no RNA mensageiro. Quando o indivíduo está deficiente em ferro as IRPs se ligam ao RNA mensageiro da ferritina, aumentando a síntese destas, e também bloqueia a degradação do RNA mensageiro do receptor de transferrina (ANDERSON et. al., 2012).

O ferro possui funções importantes no organismo humano, e estas estão ligadas, em sua maioria, às suas propriedades de oxidação-redução (*redox*). Dentre as suas funções é possível citar a participação do processo de respiração celular e geração de energia (ATP); e na função imunológica. Além disso, tem papel importante na produção de hemoglobina e mioglobina, através da síntese de DNA (GALLAGHER, 2012). Nesse sentido, a falta deste mineral pode trazer desequilíbrios e gerar consequências negativas importantes na saúde dos indivíduos, inclusive de lactentes (KORDAS, 2010).

2.2 DEFICIÊNCIA DE FERRO

De acordo com a OMS, o estado nutricional de ferro pode corresponder à deficiência de ferro com anemia, deficiência de ferro sem anemia, estado normal com quantidades variadas de ferro armazenado ou sobrecarga de ferro. A deficiência de ferro é definida como uma condição de ausência de reservas mobilizáveis e de sinais de abastecimento comprometido para os tecidos, resultados do balanço negativo de ferro a longo prazo (WHO, 2001a).

A deficiência de ferro pode estar presente em lactentes, uma vez que durante a infância eles possuem um crescimento rápido, e as reservas de ferro que foram

acumuladas em seu organismo no período intra-uterino são esgotadas (LYNCH, 2007). Esta deficiência pode trazer consequências negativas ao funcionamento do organismo humano, como alterações no desempenho cognitivo, comportamental e físico durante o crescimento de crianças (LOZOFF et al., 2008), no entanto, os estudos são inconclusivos em relação ao mecanismo que desencadeia as referidas alterações (KORDAS, 2010).

Outra consequência investigada consiste na ocorrência de deficiência no sistema imune, decorrente do prejuízo na secreção de citocinas; e redução na atividade bactericida de macrófagos e na proliferação de células T, o que pode elevar a mortalidade por infecções em todas as faixas etárias (WHO, 2001a). Observa-se, contudo, estudos clínicos apontam que existem controvérsias sobre este tema, pois dados apontaram que a suplementação de ferro aumentou o risco de infecções, o que indica que o papel de deficiência no sistema imune não está bem determinada (DOMELLOF et al., 2014).

A anemia também é uma consequência da deficiência de ferro. Essa condição ocorre por prejuízos na produção da hemoglobina, levando a oxigenação inadequada das células do organismo (WHO, 2001a). Os sintomas mais comuns em crianças com anemia por deficiência de ferro são fadiga, apetite ruim e compulsões alimentares incomuns (PAOLETTI; BOGEN; RITCHEY, 2014).

A deficiência de ferro é progressiva e tem sido apresentada em três estágios. No primeiro estágio ocorre a redução dos estoques de ferro, que pode ser detectada por redução nos níveis de ferritina sérica. O segundo estágio é chamado de deficiência precoce de ferro funcional, que traz prejuízos às funções do organismo que utilizam ferro, principalmente a eritropoiese, neste estágio a concentração de receptor de transferrina fica aumentado, pois mais receptores estão disponíveis na superfície das células. Além disso, no segundo estágio ocorre redução do ferro sérico e da saturação de transferrina; e aumento da zinco protoporfirina, pois o zinco substitui parcialmente o ferro na eritropoiese. O terceiro estágio ocorre quando a deficiência de ferro funcional está estabelecida, onde a eritropoiese está prejudicada, levando a um quadro de anemia por deficiência de ferro, com redução nos níveis de hemoglobina e do volume corpuscular médio (LYNCH, 2011).

Diante do exposto, a OMS recomenda a análise de cinco indicadores do estado nutricional de ferro (Quadro 1). Um marcador recomendado é o volume corpuscular médio, que afere o tamanho das hemácias, no qual valores baixos são

indicativos de deficiência de ferro, no entanto, também pode ser indicativo de talassemia e anemia por inflamação (WHO, 2007).

Outro biomarcador recomendado na avaliação da deficiência de ferro é o zinco protoporfirina, um complexo formado a partir da ligação entre a protoporfirina e o zinco (WHO, 2007). Em condições normais, a protoporfirina se liga ao ferro na formação hemoglobina, no entanto, na deficiência deste nutriente a protoporfirina se liga ao zinco, o que acarreta um aumento nos níveis séricos deste biomarcador (LYNCH, 2011). As desvantagens deste marcador é que ele fica alterado na inflamação ou quando o indivíduo possui alta exposição ao chumbo (LYNCH, 2011).

A ferritina, proteína que estoca ferro, também é um parâmetro recomendado, pois evidencia a deficiência deste micronutriente nos seus primeiros estágios (CAMERON; NEUFELD, 2011). A proteína mencionada é um preditor do estado de ferro com alta especificidade, mas com sensibilidade moderada (CAMERON; NEUFELD, 2011), pois na ocorrência de inflamações ou infecções os níveis de ferritina ficarão elevados, o que não permitirá a verificação da deficiência de ferro (LYNCH, 2011; WHO, 2007).

Para minimizar os referidos erros de interpretação da deficiência de ferro, a OMS recomenda, ainda, avaliar a presença de inflamação, que pode ser mensurada a partir da concentração de proteínas de fase aguda (Quadro 1) (WHO, 2007). Nesse âmbito, as proteínas avaliadas são PCR e AGP, sendo que altas concentrações destas proteínas podem explicar a elevada concentração de ferritina (CAMERON; NEUFELD, 2011; WHO, 2007).

Quadro 1. Pontos de corte para indicadores bioquímicos e proteína de fase aguda para identificação da deficiência de ferro em lactentes.

INDICADOR	VALOR DE REFERÊNCIA¹
Hemoglobina	< 110 g/L
Zinco Protoporfirina	> 90 µmol/mol
Volume Corpuscular Médio	<67–81 fL
Receptor de transferrina	Utilizar limites recomendados pelo fabricante do ensaio
Ferritina	<12 µg/L
Proteína C-reativa	<5 mg/L

¹WHO, 2007

Recomenda-se também a determinação do receptor de transferrina (WHO, 2007), proteína ligada à membrana das células endoteliais, que realiza a importação do ferro ligado a transferrina para dentro da célula (CAMERON; NEUFELD, 2011). O nível do referido receptor reflete a intensidade da eritropoiese e a demanda por ferro pelo organismo. A sua concentração aumenta na medida em que as reservas de ferro diminuem, não sendo afetado pela presença de inflamação, razão pela qual é indicado para avaliar populações com alto risco de inflamação ou infecção (CAMERON; NEUFELD, 2011). Diversos estudos atuais tem usado os marcadores ferritina e receptor de transferrina juntos, uma vez que são complementares na detecção da deficiência de ferro em seus diversos estágios (CARDOSO et al., 2012; CASTRO et al., 2011; ENGLE-STONE, 2012; GRANADO et al., 2013).

Além disso, a análise da concentração de hemoglobina também pode ser utilizada para diagnóstico da deficiência de ferro. Entretanto, esta deficiência somente será encontrada se o paciente estiver no terceiro estágio de deficiência de ferro, no qual ele apresenta anemia. À luz do exposto, não se recomenda utilizar apenas este parâmetro, pois a carência de ferro nem sempre é a causa da anemia. Esta também pode ser causada por deficiência de vitamina A, ácido fólico e vitamina B12; e presença de doenças infecciosas ou inflamatórias (WHO, 2007; WHO, 2008).

Nesse sentido, faz-se necessário escolher biomarcadores adequados, com bom custo benefício, para avaliar a prevalência de deficiência de ferro na população. Com isso, é possível conhecer a extensão do problema e buscar soluções pertinentes.

2.3 EPIDEMIOLOGIA DA DEFICIÊNCIA DE FERRO E ANEMIA

2.3.1 Prevalência de deficiência de ferro

A deficiência de ferro é a carência nutricional mais comum no mundo. Entre 1990 e 1995, a OMS estimou que, dentre crianças de zero a quatro anos pertencentes a países industrializados, 20,1% apresentavam deficiência de ferro, já entre os países não industrializados a prevalência naquele grupo foi de 39,0% (WHO, 2001a).

Comparando dados de diferentes países, observa-se que na Islândia, país desenvolvido, foi encontrada prevalência de deficiência de ferro em 9,1% da população infantil (THORISDOTTIR et al., 2013), percentual este muito abaixo do encontrado nas Filipinas (27,9%) (ROHNER et al., 2013) e República dos Camarões (68,4%) (ENGLE-STONE et al., 2013), países em desenvolvimento.

No Brasil, poucos trabalhos avaliaram a deficiência de ferro em crianças, o que impossibilita uma avaliação da média nacional do estado nutricional de ferro. Observa-se, contudo, que há estudos realizados em locais específicos do país, os quais evidenciam dados preocupantes, como prevalências em patamares superiores a 40% (BORTOLINI; VITOLLO, 2010; CASTRO et al., 2011). A título de exemplo, tem-se o resultado obtido no Recife, onde se verificou a prevalência de deficiência de ferro em 51,5% das crianças com idade entre seis e 30 meses (Tabela 1) (CARVALHO et al., 2010). Em Goiânia (GO), em crianças de seis a 12 meses de idade, a prevalência de anemia por deficiência de ferro foi de 53,2% (HADLER, COLUGNATI, SIGULEM, 2004).

Além das altas prevalências já verificadas em diversas regiões, o seu incremento também é observado. Nesse âmbito, estudo realizado no Acre em 2003 e 2007, encontrou prevalências de deficiência de ferro de 61,8% e 80,7%, respectivamente, o que corresponde a um aumento de aproximadamente 20% na prevalência desta deficiência entre os lactentes de zero a 24 meses daquele estado (Tabela 1). Os autores deste estudo sugerem que este aumento foi decorrente de diversos fatores, como manutenção da baixa qualidade do saneamento básico no período, baixa qualidade da assistência pré-natal, aumento dos partos cesarianos. Além disso, enfatiza-se a piora no padrão alimentar, com crianças realizando dietas com baixa quantidade e biodisponibilidade de ferro e ainda baixa adesão ao uso de suplementos vitamínicos e minerais (GRANADO et al., 2013).

Nesse sentido, muito embora a deficiência de ferro seja uma carência nutricional observada a nível global, a qual afeta de forma mais prevalente os países menos desenvolvidos, no Brasil, verifica-se que existem poucos estudos avaliando o referido problema de saúde e a inexistência de uma avaliação deste a nível nacional. Por outro lado, a prevalência da anemia, que pode ocorrer por consequência da deficiência de ferro, está bem determinada na literatura (WHO, 2008).

Tabela 1. Prevalência da deficiência de ferro em crianças menores de 60 meses em estudos realizados nos últimos cinco anos, no Brasil.

Autores/ ano	Local	Faixa etária (meses)	Número amostral	Prevalência (%)	Métodos utilizados
BORTOLINI; VITOLO, 2010	São Leopoldo (RS)	12-16	397	90,3	Ferritina sérica
CARVALHO et al., 2010	Recife (PE)	6-30	301	58,1	Ferritina, Proteína C- reativa
CASTRO et al., 2011	Acrelândia e Assis Brasil (AC)	6-60	624	44,9	Ferritina plasmática, receptor de transferrina plasmático
CARDOSO et al., 2012	Acrelândia (AC)	6-24	190	84,8	Ferritina plasmática, receptor de transferrina plasmático, Proteína C- reativa
GRANADO et al., 2013	Acrelândia (AC) (Base populacional)	0-24	170 (2003) 224 (2007)	61,8 (2003) 80,7 (2007)	Ferritina plasmática, receptor de transferrina plasmático
RODRIGUES et al., 2011	Cascavel (PR)	6-24	628	77,7 (Ferro Sérico) 14,4 (Transferrina) 28,9 (Volume Corpuscular Médio)	Ferro sérico, transferrina, Volume Corpuscular Médio

2.3.2 Prevalência de anemia

Outra condição a ser estudada é a anemia, segundo a OMS, esta é uma condição de saúde em razão da qual as hemácias não são capazes de promover a oxigenação adequada das células corporais (WHO, 2008). Estima-se que a enfermidade esteja presente em 1,62 bilhões de pessoas no mundo (WHO, 2007), sendo que a faixa etária mais afetada compreende as crianças com idade inferior a cinco anos. Em reflexo desta realidade, entre os anos de 1993 e de 2005, 47,4% dos indivíduos naquela faixa etária apresentaram a doença no mundo (WHO, 2008).

No Brasil, conforme Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS) realizada em 2006, verificou-se prevalência de 20,9% de anemia em crianças de seis a 59 meses (BRASIL, 2008), o que demonstra haver um problema de saúde pública moderado (WHO, 2008). Em relação às regiões brasileiras com maior prevalência da doença, de acordo com a PNDS, destacaram-se o Nordeste (25,5%) e o Sudeste (22,6%) (BRASIL, 2008).

Ainda quanto à prevalência de anemia em crianças, no estado de Pernambuco foram avaliadas 1403 crianças de seis a 59 meses, verificando-se uma prevalência de 32,8% (LEAL et al., 2011), a qual está acima do valor encontrado para a região Nordeste pela PNDS (BRASIL, 2008). Ressalte-se que resultados semelhantes foram encontrados em outras regiões, a exemplo da região Norte, conforme estudo realizado em Acrelândia e Assis Brasil (AC) com crianças da mesma faixa etária, pelo qual se constatou uma prevalência de 29,2% (CASTRO et al., 2011).

Na Região Centro-Oeste, segundo dados da PNDS de 2006, encontrou-se prevalência de 11% de anemia. Este valor está abaixo do encontrado para o Brasil (20,9%) (BRASIL, 2008), muito embora a última pesquisa realizada em Goiânia, em 2005, com 196 crianças entre seis e 24 meses de idade, que frequentavam centros municipais de educação infantil (CMEI), tenha revelado a prevalência de 56,1% (HADLER et al., 2008).

Diante do exposto, observa-se que a prevalência de anemia em crianças, a nível global, encontra-se acima dos valores verificados no Brasil. No entanto, os dados brasileiros também são preocupantes, pois refletem uma realidade prejudicial ao crescimento e desenvolvimento infantil, período de grande vulnerabilidade, uma vez que, conforme os dados do PNDS, aproximadamente uma a cada cinco crianças apresentam anemia.

2.4 FATORES RELACIONADOS À DEFICIÊNCIA DE FERRO

Considerando que as prevalências de deficiência de ferro e anemia são altas, faz-se necessário conhecer quais os fatores exercem influências sobre as mesmas, para ajudar a reduzir estes problemas. A literatura expõe alguns fatores, como os

biológicos, socioeconômicos, maternos, relativos a gestação, práticas alimentares e estado nutricional (WHO, 2001a).

- **Fatores biológicos e socioeconômicos**

Estudos evidenciam que crianças, principalmente com idade superior a seis meses, são mais susceptíveis ao desenvolvimento de deficiência de ferro e anemia, por conta da alta demanda deste mineral devido ao rápido crescimento e desenvolvimento dos indivíduos nesta faixa etária (WHO, 2001a). Corroborando com esta afirmativa, estudo realizado com crianças entre seis e 60 meses, constatou que os lactentes com idade inferior a 24 meses apresentaram risco duas vezes maior de ter esta deficiência (CASTRO et al., 2011). Com relação à anemia, estudos também observaram que crianças com idade entre seis e 24 meses tinham maior propensão a desenvolver esta patologia (AYOYA et al., 2013; CARDOSO et al., 2012; GONDIM et al., 2012; LEAL et al., 2012). Nota-se, dessa forma, que crianças nesta faixa de idade precisam de atenção especial à saúde, para evitar prejuízos no seu crescimento e desenvolvimento (CASTRO et al., 2011).

Com relação ao gênero, alguns estudos apontam que crianças do sexo masculino possuem maior propensão a desenvolver deficiência de ferro e anemia (GAO et al., 2013; KIKAFUNDA; LUKWAGO; TURYASHEMERERWA, 2009; SCHNEIDER et al., 2008). Essa relação também foi encontrada por estudo realizado em dois municípios acreanos, no qual os meninos apresentaram risco 19% maior de ter a deficiência (CASTRO et al., 2011). No entanto, esses dados encontrados na literatura ainda são inconclusivos, pois outros estudos que avaliaram a associação entre a deficiência de ferro e o sexo, não encontraram nenhuma relação entre estes (CARDOSO et al., 2012; GRANADO et al., 2013; ROHNER et al., 2013).

A presença de infecções também é um fator que pode influenciar o estado nutricional de ferro e anemia, principalmente as infecções crônicas e recorrentes, as quais podem levar a perda de sangue, como nas infecções parasitárias (AUSTIN; FAWZI; HILL, 2012; LEAL et al., 2011), ou ainda podem prejudicar a hematopoiese (produção de células sanguíneas), como a malária (WHO, 2001a). Comprovando o exposto, estudo realizado com crianças acreanas mostrou que as que estavam infestadas por geohelmintos tinham risco 45% maior de apresentar deficiência deste mineral (CASTRO et al., 2011).

Outro ponto observado é que crianças pertencentes a famílias de baixa renda possuem maior propensão a serem deficientes em ferro e anêmicas. Como constatado por estudo de base populacional realizado na Paraíba, que ter renda *per capita* menor que meio salário mínimo possui relação significativa com a anemia, pois exerce influência na quantidade e qualidade da alimentação, no acesso aos serviços de saúde e na qualidade da moradia (GONDIM et al., 2012). Da mesma forma, estudos com altas prevalências de deficiência de ferro constataram associação desta patologia com crianças que vivem em condições de baixa renda, baixa escolaridade formal dos pais e altas taxas de desemprego materno (CARDOSO et al., 2012; ROHNER et al., 2013).

No mesmo sentido, de acordo com a OMS, a ausência de rede coletora de esgoto possui associação com as patologias supracitadas (WHO, 2001a), o que foi mostrado por estudo realizado em Cascavel (PR), no qual foi encontrada associação entre anemia por deficiência de ferro e ausência de saneamento básico, o que pode ser justificado pelo fato de que a ausência de saneamento leva a uma maior prevalência de parasitoses intestinais, como as infestações por geohelmintos (RODRIGUES et al., 2011).

Além disso, o número elevado de moradores na residência da criança é um fator associado à anemia, isso ocorre porque o número elevado de moradores é um indicativo de baixa renda familiar (HADLER et al., 2004; RODRIGUES et al., 2011). Ainda com relação aos fatores socioeconômicos, a condição de moradia também pode ser um fator associado deficiência de ferro, no Paraná observou-se que não ter moradia própria é um fator associado à anemia por deficiência de ferro em crianças (RODRIGUES et al., 2011).

- **Fatores maternos e da gestação**

Os fatores maternos podem ser determinantes na deficiência de ferro em crianças. Um exemplo é a escolaridade materna, alguns estudos evidenciam que mães que não tiveram educação formal (AUSTIN; FAWZI; HILL, 2012; HABTE et al., 2013) ou que tiveram menos de três anos de educação formal são mais propensas a terem filhos com anemia (YANG et al., 2012). Estes dados podem ser justificados pela menor capacidade de compreensão e aplicação dos conhecimentos necessários para o cuidado com a saúde e nutrição das crianças pelas mães (LEAL et al., 2011; MAGLIOLI et al., 2010). Outro fator materno relatado é a idade, estudos

observaram que mães com idade inferior a 20 anos possuíam mais filhos anêmicos (GONDIM et al., 2012; HABTE et al., 2013; LEAL et al., 2011; MAGLIOLI et al., 2010).

Além disso, a anemia em crianças está associada à anemia materna (AYOYA et al., 2013; GAO et al., 2013; HABTE et al., 2013; LEAL et al., 2011; MAGLIOLI et al., 2010; PASRICHA et al., 2010). O que pode ser justificado pela não realização ou realização inadequada de pré-natal e má adesão ao uso de suplementos de minerais e vitaminas durante a gestação, pois anemia em gestantes influencia o estado nutricional da criança ao nascer, o que pode levar a deficiência de ferro e anemia (CHAPARRO, 2008).

Outro fator importante é a relação positiva entre realização de partos cesarianos e a deficiência de ferro, pois este tipo de parto pode gerar um impacto negativo nas reservas de ferro dos lactentes, e conseqüentemente, na necessidade do nutriente ao longo do seu desenvolvimento. O parto cesariano no Brasil aumentou significativamente nos últimos anos, o que predispõe as crianças a um risco nutricional maior (GRANADO et al., 2013).

- **Práticas alimentares e antropometria**

Com relação às práticas alimentares, a OMS (WHO, 2001b) e o governo brasileiro (BRASIL, 2002b) recomendam que as crianças recebam amamentação exclusiva até os seis meses de idade, sem nenhuma complementação com alimentos ou outros líquidos, pois nessa faixa etária o leite materno é suficiente para suprir as necessidades nutricionais, inclusive de ferro. Além disso, recomendam a continuidade do aleitamento materno até dois anos de idade da criança (BRASIL, 2002b ; WHO, 2001b). A mesma recomendação, de aleitamento materno exclusivo até os seis meses de idade é feito pela Academia Americana de Pediatria, que também recomenda a continuidade da amamentação até um ano de idade da criança, no mínimo (AAP, 2012).

No entanto, estudos encontraram que a recomendação supracitada não tem sido seguida em muitas populações, pelo contrário, evidenciam crianças com baixa duração do aleitamento materno exclusivo associado à introdução precoce da alimentação complementar com alimentos pobres em ferro biodisponível (CASTRO et al., 2011; PAOLETTI; BOGEN; RITCHEY, 2014). Um exemplo deste quadro é a II Pesquisa Nacional de Aleitamento Materno, realizada em 2008 nas capitais

brasileiras e no distrito federal, que encontrou uma mediana de aleitamento materno exclusivo de 54,1 dias, equivalente a um período inferior a dois meses (BRASIL, 2009). Corroborando com o exposto, tem-se também o estudo realizado com crianças entre seis e 24 meses em Acrelândia (AC), no qual 99% das mães relataram o início do aleitamento materno ao nascer, porém, apenas 9,64% referiram ter realizado aleitamento exclusivo até o sexto mês (GARCIA; GRANADO; CARDOSO, 2011).

A introdução da alimentação complementar geralmente coincide com a introdução precoce do leite de vaca em grandes quantidades, causa mais comum de deficiência de ferro no mundo, pois dietas a base de leite oferecem baixa quantidade de ferro e não suprem as necessidades fisiológicas do nutriente, além de serem ricas em cálcio e caseína, nutrientes que inibem a absorção do ferro não heme (PAOLETTI; BOGEN; RITCHEY, 2014; WHO, 2001a). Ressalta-se, ademais, que crianças com dieta rica em leite de vaca frequentemente possuem consumo reduzido de outros alimentos mais ricos em ferro, como carnes, e também alimentos ricos em vitamina C (PAOLETTI; BOGEN; RITCHEY, 2014).

Corroborando com a afirmativa de déficit no consumo de nutrientes por lactentes, tem-se o estudo realizado com crianças de seis a 24 meses, no qual foi observado que 70% destas ingeriam baixa quantidade de ferro e 40% baixa quantidade de vitamina C, e do total de ferro consumido, apenas 1% era proveniente de carnes. Além disso, relatou-se um alto consumo de leite de vaca e mingau. Diante deste quadro, o estudo observou que 78% das crianças consumiam dietas com “baixa” ou “muito baixa” biodisponibilidade de ferro (GARCIA; GRANADO; CARDOSO, 2011).

Em continuidade, sabe-se que alguns micronutrientes têm sido relacionados a anemia, como ácido fólico, vitamina B12, vitamina E e vitamina A. O ácido fólico é uma vitamina importante na síntese de DNA, pois os cofatores do folato, na sua forma reduzida, são necessários para a biossíntese de purinas e pirimidinas. Os derivados de folato (10-formyl e 5,10- metilenotetrahidrofolato) doam carbono para o anel de purina. Além disso, o 5,10 metilenotetrahidrofolato é cofator para a enzima timidilato sintetase, responsável pela conversão de uracila (base nitrogenada encontrada de RNA) em tiamina (base característica do DNA) (SCOTT, 2007). Assim, a deficiência ou redução de folato pode comprometer a síntese de DNA, ao reduzir sua capacidade de divisão celular. No caso da medula óssea, isto pode

trazer como consequência a anemia, em decorrência do comprometimento na produção de eritrócitos tanto em número quanto em tamanho, resultando em anemia megaloblástica (SCOTT, 2007).

Corroborando com o exposto, em estudo realizado com crianças amazônicas com idade entre seis e 24 meses, foi encontrado que 4,3% delas apresentavam deficiência de ácido fólico, sendo que destas, 4,2% apresentavam anemia (CARDOSO et al., 2012). Além disso, estudo realizado em Goiânia mostrou maior redução na prevalência de anemia em crianças com a mesma faixa etária, suplementadas com sulfato ferroso e ácido fólico, quando comparada com aquelas que receberam apenas sulfato ferroso (HADLER et al., 2008).

A vitamina B12 (cobalamina) está igualmente relacionada a anemia, pois também participa da eritropoiese como cofator da metionina sintetase, enzima que realiza a metilação de 5,10 metilenotetrahidrofolato, sendo assim, a deficiência desta vitamina também pode causar anemia megaloblástica. A vitamina B12 está presente em alimentos de origem animal e a alimentação complementar pobre em carne pode levar a deficiência deste micronutriente e conseqüentemente à anemia (SCOTT, 2007). Nesse sentido, estudo realizado com crianças acreanas verificou que 12,0% das crianças apresentavam deficiência de vitamina B12, sendo que 7,6% destas estava anêmicas (CARDOSO et al., 2012).

Outro micronutriente relacionado a anemia é a vitamina E, um antioxidante de baixo peso molecular que protege os ácidos graxos poliinsaturados presente nas membranas celulares das células vermelhas da reação de peroxidação lipídica pelos radicais livres, o que evita a lise prematura destas células e conseqüentemente a anemia. Portanto, a deficiência deste nutriente pode ocasionar anemia (JILANI; IQBAL, 2011; TRABER; KAMAL-ELDIN, 2007). Porém, não foram encontrados estudos que avaliam a associação entre anemia em crianças e a deficiência desta vitamina.

A vitamina A também influencia o desenvolvimento de anemia por participar do metabolismo do ferro, na mobilização de ferro armazenado para a circulação. Além disso, esta vitamina possui um efeito regulador na eritropoiese (WEST JR.; GERNAND; SOMMER, 2007). Corroborando com o exposto, estudo realizado em Vitória (ES), com crianças de um e cinco anos encontrou relação positiva do retinol sérico com ferritina, e também com hemoglobina (SARAIVA et al., 2014). Nesse sentido, enfatiza-se a importância de práticas alimentares adequadas por lactentes.

Em continuidade, a realização de alimentação complementar incorreta pode estar relacionada ao crescimento e desenvolvimento inadequado de lactentes, com o desenvolvimento de desnutrição, carências nutricionais específicas ou de excesso de peso. A título de exemplo, a deficiência de ferro pode estar relacionada à déficits no estado nutricional, como observado em estudo realizado com crianças acreanas, que encontrou associação entre baixos valores de escore z de estatura por idade e anemia ferropriva (CASTRO et al., 2011). Da mesma forma, o índice estatura por idade esteve relacionado a anemia em estudo com crianças entre seis e 59 meses (LEAL et al., 2011). Além disso, crianças com baixo peso também apresentam maior predisposição a ter anemia, fator intimamente ligado a má nutrição (YANG et al., 2012).

2.5 ESTRATÉGIAS BRASILEIRAS VOLTADAS PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA DEFICIÊNCIA DE FERRO E ANEMIA EM CRIANÇAS

As altas prevalências de deficiência de ferro e anemia encontrada em estudos realizados no Brasil levou o poder público a estabelecer o “Compromisso Social para a Redução da Anemia por Carência de Ferro no Brasil”, e a partir desse compromisso, varias ações foram realizadas, tendo em vista a redução deste problema (BRASIL, 2007). As ações voltadas para crianças entre seis e 24 meses estão em três diferentes linhas de trabalho, que são “fortificação de alimentos”, “educação alimentar e nutricional” e “suplementação profilática”, que pretendem solucionar o problema em curto, médio e longo prazo (BRASIL, 2007; BRASIL, 2013).

A fortificação de alimentos com nutriente é uma estratégia amplamente utilizada em diversos países, com intuito de prevenir a deficiência em grande parte da população (BRASIL, 2007). Um ponto positivo forte desta ação é que os alimentos selecionados para a fortificação fazem parte do hábito alimentar da população alvo, portanto, o seu consumo ocorrerá naturalmente (BRASIL, 2007).

No Brasil, para reduzir os índices de deficiência de ferro e anemia em todas as faixas etárias, foi implantada a Resolução RDC número 344 de 2002 pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária, que obrigou as indústrias a fortificar

farinhas de trigo e milho, comercializadas em território nacional, com ferro e ácido fólico. A partir deste momento, cada 100 g de farinha passou a conter 4,2 mg de ferro e 150 µg de ácido fólico, e com isso, as preparações feitas com estes alimentos, como pão, macarrão, biscoito, bolo, passaram a apresentar uma quantidade maior destes minerais em sua composição (BRASIL, 2002a). No entanto, essa medida tem sido questionada quando voltada para lactentes, pois estes não consomem alimentos com estas farinhas em quantidades suficientes para suprir as suas necessidades de ferro (BORTOLINI; VITOLO, 2010b).

Com relação às ações de Educação Alimentar e Nutricional, o foco é a promoção da alimentação complementar adequada e saudável, ao estimular o consumo de alimentos fonte de ferro que tenha alta biodisponibilidade (BRASIL, 2013). A título de exemplo, em 2002, foi publicado o Guia alimentar para crianças menores de dois anos, que apresenta orientações aos profissionais de saúde quanto ao aleitamento materno exclusivo até os seis meses de idade e a introdução adequada da alimentação complementar. Dentre os resultados esperados do Guia estava a redução da prevalência de anemia ferropriva (BRASIL, 2002b).

Outra ação com este foco foi o lançamento, em 2010, da Estratégia Nacional para Alimentação Complementar Saudável (ENPACS), que objetiva incentivar a orientação da alimentação complementar adequada, pelos profissionais da atenção básica, visando a formação de hábitos saudáveis. A alimentação complementar saudável consegue compor uma dieta adequada em nutrientes, evitando as carências nutricionais como a anemia (BRASIL, 2010).

Recentemente, em substituição à ENPACS, foi lançada a Estratégia Amamenta e Alimenta Brasil, que objetiva qualificar os profissionais de saúde a promover a alimentação complementar saudável e o aleitamento materno para crianças atendidas em Unidades Básicas de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Apesar de existirem ações de educação alimentar e nutricional com este foco há alguns anos, faltam estudos que avaliem a efetividade dessas estratégias (BORTOLINI; VITOLO, 2010b).

Já a suplementação profilática é a estratégia mais comum em países em desenvolvimento (WHO, 2001a). No Brasil um dos focos são as crianças nos primeiros anos de vida e gestantes, fases em que as necessidades de ferro estão aumentadas. A estratégia criada foi o Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF), por meio da Portaria 730 de 13 de maio de 2005, que determina a

suplementação profilática de sulfato ferroso para todas as crianças com idade entre seis e 24 meses. O Programa determina a administração diária de 1mg de ferro elementar para cada quilograma de peso da criança, e o suplemento deve estar disponível gratuitamente nas farmácias das Unidades de Saúde (BRASIL, 2013).

Desde sua implantação, em 2005, o PNSF tem enfrentado dificuldades, sendo que a principal é a falta de adesão, pois o suplemento pode causar efeitos colaterais como vômito, diarreia e constipação intestinal (BRASIL, 2013; BORTOLINI; VITOLO, 2010b). Esse quadro pode ser exemplificado por estudo realizado em Viçosa para avaliação do PNSF, este acompanhou a suplementação de sulfato ferroso por um período de seis meses em 133 lactentes de seis a 18 meses, e observou que 21,6% tiveram interrupção de mais de um mês na utilização do suplemento. Além disso, o trabalho observou que houve ausência de capacitação e motivação dos Agentes Comunitários de Saúde para divulgação e promoção do Programa (AZEREDO et al., 2011). Nesse sentido, observa-se que a suplementação isolada de ferro não tem surtido o efeito desejado, e outra ação começou a ser utilizada, o NutriSUS (BRASIL, 2014).

Em 2011 a OMS passou a recomendar a fortificação caseira dos alimentos com micronutrientes como alternativa para substituir a suplementação de ferro administrada isoladamente e melhorar o consumo de vitaminas e minerais de crianças, visando o controle de carências nutricionais provenientes da deficiência destes micronutrientes, principalmente a anemia (WHO, 2011a). Nesse sentido, em 2014 o governo brasileiro lançou o NutriSUS, estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes em pó, na qual é feita a adição de um pó com 15 micronutrientes, embalado em sachê, aos alimentos consumidos pelas crianças diariamente. O foco da estratégia são crianças de seis a 48 meses, e, inicialmente, receberão a fortificação aquelas matriculadas em centros de educação infantil que fazem parte do Programa Saúde na Escola. Os micronutrientes que compõem o sachê são as vitaminas A, D, E, C, B1, B2, B6, B12, niacina e ácido fólico; e os minerais ferro, zinco, cobre, selênio e iodo (BRASIL, 2014).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o estado nutricional de ferro e os seus fatores relacionados em crianças de 12 a 15 meses atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a população de estudo com relação às variáveis socioeconômicas e demográficas, maternas e da gestação, estado nutricional, aleitamento materno, uso de suplementos e parâmetros bioquímicos.
- Verificar a prevalência de deficiência de ferro, anemia por deficiência de ferro e anemia entre os participantes do estudo.
- Determinar a relação dos fatores socioeconômicos e demográficos, maternos e da gestação, alimentares, estado nutricional, aleitamento materno, uso de suplementos e parâmetros bioquímicos em crianças com a concentração plasmática de ferritina.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ESTUDO MATRIZ

O presente trabalho está inserido em um projeto matriz intitulado “Efetividade da fortificação caseira com vitaminas e minerais na prevenção da deficiência de ferro e anemia em crianças menores de um ano: estudo multicêntrico em cidades brasileiras” (CARDOSO et al., 2011). O referido projeto consistiu-se em um estudo multicêntrico do tipo ensaio de campo pragmático realizado em Unidades Básicas de Saúde da rede pública, encomendado pelo Ministério da Saúde e realizado em quatro cidades: Goiânia, Olinda, Rio Branco e Porto Alegre.

Quanto à cidade de Goiânia, o seu sistema de saúde é dividido em sete Distritos Sanitários (DS), quais sejam, DS Campinas Centro, Leste, Noroeste, Norte, Oeste, Sudoeste e Sul, que gerem as unidades básicas de saúde do município. O presente estudo foi realizado nas unidades: Centro de Atenção Integral a Saúde (CAIS) Amendoeiras; CAIS Campinas; Centros Integrados de Assistência Médico Sanitária (CIAMS) Jardim América; CIAMS Pedro Ludovico; CIAMS Urias Magalhães; Unidade de Atenção Básica Saúde da Família (UABSF) Santa Rita; UABSF Recanto do Bosque; UABSF Parque Tremendão; UABSF Itatiaia; UABSF Guanabara I; UABSF Cachoeira Dourada; e UABSF Leste Universitário, totalizando 12 unidades de saúde. Não foram coletados dados nas Unidades Básicas de Saúde do DS Oeste por falta de anuência da direção para realização do estudo.

Além da disponibilidade da unidade de saúde para desenvolvimento da pesquisa, foram selecionadas as unidades do município que apresentavam maior quantidade de crianças com idade de zero a dois anos atendidas no serviço de puericultura e de médicos e/ou Agentes Comunitários de Saúde, bem como a presença da farmácia para a dispensação do *sachê* com vitaminas e minerais.

O cálculo amostral do projeto matriz utilizou como desfecho principal o aumento na concentração média de hemoglobina sanguínea. Considerando o poder do teste de 95% e o nível de significância de 5% (bicaudal) seriam necessárias 105 crianças tanto no grupo controle como no grupo intervenção para se detectar diferença de 6 g/L entre as médias de hemoglobina, com desvio-padrão de 12 g/L

(CARDOSO et al., 2011). Na cidade de Goiânia foi realizada coleta de dados em Unidades Básicas de Saúde do modelo Tradicional e da Estratégia Saúde da Família, portanto foram coletados dados com o dobro de crianças. Para cobrir eventuais perdas de seguimento, foi feito um acréscimo de aproximadamente 30% no tamanho amostral estimado dos grupos controle e intervenção, totalizando 270 crianças em cada (CARDOSO et al., 2011).

4.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA E AMOSTRAGEM

A presente pesquisa trata-se de estudo transversal observacional analítico, realizado com crianças que integravam o grupo controle do estudo matriz.

Quanto aos critérios de inclusão, foram selecionadas aquelas com idade entre 12 a 15 meses, residentes no território das Unidades Básicas de Saúde e atendidas no período de junho/2012 a janeiro/2013. Como critérios de exclusão, não participaram as crianças com malária, portadoras de HIV, tuberculose e hemoglobinopatias (CARDOSO et al., 2011).

Após a coleta de dados, foi obtida amostra de 303 crianças do grupo controle, entretanto, 73 indivíduos foram retirados da amostra inicial por não terem realizado coleta de sangue, seja pela desistência dos pais (62 lactentes), por perda do contato com a criança (5 lactentes), por passarem da faixa etária estudada (3 lactentes) ou pela não obtenção de amostra de sangue suficiente para análise de ferritina e receptor de transferrina (3 lactentes), resultando em uma amostra final de 230 indivíduos. O cálculo amostral *a posteriori* foi realizado considerando-se β de 0,20 e α de 0,05, o que permitiu detectar uma correlação de 0,20 (HULLEY; CUMMINGS, 1988).

4.3 DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA

Antes de iniciar a coleta de dados foi realizado treinamento teórico e prático com os entrevistadores, acadêmicos e bolsistas de nutrição, para aplicação dos questionários padronizados e para a coleta dos dados antropométricos (LOHMAN;

ROCHE; MARTOREL, 1988). Na capacitação foi avaliado o erro técnico da medida intra e inter-observador, e comparado com a medida de um antropometrista “padrão-ouro”.

A captação das crianças foi realizada na consulta de puericultura, na sala de vacina ou em visitas domiciliares. Inicialmente, os pais ou responsáveis foram abordados e informados dos objetivos do estudo. Se aceitassem participar, respondiam o questionário de triagem (APÊNDICE A) para saber se a criança tinha o perfil de participação no estudo. Caso o perfil da criança estivesse em consonância com os critérios de inclusão era aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B) e, em seguida, o questionário estruturado, que incluía dados de identificação da criança, maternos, socioeconômicos, demográficos, da gestação, condições de saúde do lactente, uso de suplementos e aleitamento materno (APÊNDICE C).

A coleta das medidas antropométricas foi realizada no momento da entrevista ou da coleta de sangue, em duplicatas e de modo sequencial, sendo que, para análise, foi considerado o valor médio das duas medições. O peso das crianças foi aferido com estas totalmente despidas, na presença do responsável. A pesagem foi realizada com a criança no colo do responsável, descontando-se, posteriormente, o peso deste (LOHMAN; ROCHE; MARTOREL, 1988). Neste procedimento foi utilizada balança eletrônica portátil da marca Wiso, modelo w-835, com capacidade de 180 kg e sensibilidade de 100g.

A mensuração do comprimento foi realizada com infantômetro portátil da marca Sanny, modelo ES-2000, com extensão de um metro e precisão de um milímetro. Na medição, as crianças foram posicionadas em decúbito dorsal e o valor foi registrado em centímetros (LOHMAN; ROCHE; MARTOREL, 1988).

O estado nutricional foi avaliado por meio dos índices comprimento/idade (C/I) e índice de massa corporal/idade (IMC/I), expressos em média de *escore z*, calculados pelo programa WHO Anthro versão 3.2.2 (WHO, 2011b). Para classificação do estado nutricional foram adotados como referência os pontos de corte da OMS. Para o índice C/I, as crianças com $\text{escore } z \geq -2$ foram consideradas com comprimento adequado para a idade. Para o índice IMC/I, as crianças foram consideradas: a) eutróficas, quando se verificou $\text{escore } z$ entre ≥ -2 e $\leq +1$; b) risco de sobrepeso, quando se observou $\text{escore } z$ entre $>+1$ e $\leq +2$ ou; c) excesso de peso, quando se constatou $\text{escore } z >+2$ (WHO, 2006).

A coleta de sangue foi agendada e realizada em um período máximo de uma semana após a entrevista, nas Unidades de Saúde, no Laboratório ou em visita domiciliar, de acordo com a preferência do responsável ou disponibilidade do local. Inicialmente, foi aplicado o questionário de coleta de sangue (APÊNDICE D) e, logo após, foram coletados 10 mL de sangue venoso em jejum de pelo menos 3 horas. As crianças que apresentaram quadro de febre no dia (temperatura acima de 37,5°C) tiveram a coleta reagendada.

As amostras de sangue obtidas foram distribuídas, cada uma, em dois tubos de ensaio. O primeiro, tubo seco para obtenção do soro, o qual foi protegido da luz por papel alumínio, mantido em temperatura ambiente e centrifugado no prazo máximo de uma hora após a coleta. O segundo, tubo com EDTA, para separação do plasma, o qual foi mantido em gelo até a centrifugação (CARDOSO et al., 2011).

Após a separação do plasma e do soro por meio da centrifugação, estes foram congelados e transportados, em gelo seco, para o laboratório de Nutrição Humana do Departamento de Nutrição (Faculdade de Saúde Pública/ Universidade de São Paulo), local em que foram mantidos a -70°C até a realização das análises (CARDOSO et al., 2011).

Para a realização das referidas análises, especificamente para avaliação do estado nutricional de ferro (Quadro 2), foram determinadas as concentrações plasmáticas de ferritina e de receptor de transferrina, utilizando-se a técnica de ELISA (Ramco Laboratories, EUA), e a concentração de PCR por método ultrasensível (quimioluminescência). Determinou-se, ainda, a concentração de hemoglobina sanguínea, no momento da coleta, utilizando hemoglobinômetro portátil da marca Hemocue.

Quadro 2. Classificação do estado nutricional de ferro e anemia nas crianças estudadas.

ESTADO NUTRICIONAL	MARCADORES BIOQUÍMICOS			
	Hemoglobina	Ferritina	Receptor de transferrina	PCR
Normal	≥ 110 g/L	≥ 12 µg/L	≤ 8,3 µg/mL	< 5 mg/L
Deficiência de ferro com anemia	<110 g/L	< 12 µg/L	> 8,3 µg/mL	< 5 mg/L
Deficiência de ferro sem anemia	≥110g/L	< 12 µg/L	> 8,3 µg/mL	< 5 mg/L
Anemia	<110 g/L	-	-	

Fonte: Adaptado de GARCIA; GRANADO; CARDOSO, 2011

Foram analisadas, ademais, as concentrações séricas de ácido fólico e vitamina B12 por técnica de fluoroimunoensaio (kits PerkinElmer, Wallac Oy, Turku, Finland), além das concentrações séricas de α -tocoferol e retinol, por cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (HPLC-110, Hewlett-Packard, Estados Unidos) (CARDOSO et al, 2011).

4.4 ANÁLISE DE DADOS

O banco de dados foi elaborado utilizando-se o programa EPI INFO ®, versão 3.5.1 com dupla entrada para a sua conferência. Já as análises dos dados se deram por meio do programa *Stata versão 12.0*.

A avaliação da normalidade dos dados foi verificada com o teste de *Shapiro Wilk*, sendo que a caracterização da amostra foi descrita: para as variáveis categóricas, por meio de frequência absoluta ou relativa; para as variáveis com distribuição normal, por média e desvio padrão e; para as que não apresentaram distribuição normal, por mediana e intervalo interquartil (percentis 25 e 75).

Para a realização das análises de prevalência de deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro, foram excluídas da amostra as 32 crianças com $\text{PCR} \geq 5\text{mg/L}$, resultando em uma amostra de 198 crianças.

Por não apresentar distribuição normal, a ferritina foi convertida em logaritmo. Para análise da correlação entre as variáveis independentes e a variável dependente ferritina, foi realizada regressão linear, que foi iniciada com a avaliação da relação entre as variáveis independentes e o desfecho (regressão linear simples). Cada variável independente foi testada separadamente com a variável dependente, selecionando-se as que apresentaram $p \leq 0,20$ e excluindo-se as demais.

Com intuito de estimar o efeito das variáveis independentes sobre o desfecho, foram utilizados modelos de regressão linear múltiplos com seleção hierárquica de variáveis (VICTORA et al., 1997). Para tanto, foi construído *a priori* um modelo teórico para determinação da deficiência de ferro, no qual as variáveis foram agrupadas em blocos e ordenadas de acordo com o efeito sobre o desfecho (Figura 1).

As variáveis que apresentaram $p \leq 0,20$ na análise de regressão linear simples foram testadas partindo-se do bloco distal para o proximal, e mantiveram-se nos modelos seguintes as que apresentaram $p < 0,10$ no teste de Wald. Já as variáveis com $p > 0,10$ foram retiradas do modelo e testadas separadamente, para que fosse verificado se a sua inserção no modelo melhoraria o coeficiente de regressão (*beta*) e o coeficiente de determinação (r^2) das variáveis do bloco testado. Por fim, as variáveis selecionadas foram ajustadas no modelo final, de forma que as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,05$ foram consideradas correlacionadas ao *log* da concentração de ferritina.

4.5 VARIÁVEIS ANALISADAS

As variáveis independentes utilizadas no modelo hierárquico foram:

- Idade: diferença entre a data da entrevista e a data de nascimento, expressa em meses.
- Sexo: masculino ou feminino.
- Escolaridade da mãe: número de anos completos cursados.
- Renda familiar *per capita*: renda familiar dividida pelo número de habitantes do local de moradia.
- Número de crianças menores de cinco anos no domicílio.
- Tipo de esgotamento sanitário: com rede pública, sem rede pública
- Tratamento de água: filtrada, fervida, mineral, não tratada ou clorada.
- Número de consultas pré-natal.
- História alimentar: aleitamento materno exclusivo e tempo de aleitamento materno em meses.
- Antropometria: *score z* de comprimento por idade (C/I) e IMC por idade (IMC/I).
- Resultados bioquímicos: ácido fólico em nmol/L, vitamina B₁₂ em pmol/L, α -tocoferol em μ mol/L, retinol em μ mol/L, PCR em mg/L.
- Resultado hematológico: hemoglobina em g/L.

BLOCO I

Fatores demográficos e socioeconômicos

- Idade da criança
- Sexo
- Esgotamento sanitário
- Tratamento de água
- Renda per capita
- Escolaridade materna
- Número de crianças < 5 anos

BLOCO II

Características maternas e da gestação

- Idade materna
- Número de consultas pré-natal
- Peso ao nascer

BLOCO III

Estado nutricional, aleitamento materno e uso de suplemento

- IMC/idade
- Comprimento/idade
- Aleitamento materno exclusivo
- Tempo de aleitamento materno
- Uso de suplemento de ferro
- Tempo de uso do suplemento de ferro

Parâmetros bioquímicos

- Ácido fólico
- Vitamina B₁₂
- α -tocoferol
- Retinol
- Hemoglobina
- Proteína C-reativa

FERRITINA

Figura 1. Modelo teórico hierarquizado do processo de determinação da concentração de ferritina em crianças de um ano atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa matriz foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, com o protocolo nº 2291 (ANEXO A), de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, com o protocolo de aprovação nº 065/2012 (ANEXO B). Além disso, a Secretaria Municipal de Saúde permitiu a realização da pesquisa nas unidades de saúde da cidade de Goiânia, conforme Declaração de Anuência (ANEXO C).

Foi prestada, ainda, informações sobre a pesquisa aos responsáveis das crianças participantes e obtido o *TCLE* (APÊNDICE C). Os responsáveis também foram informados sobre a possibilidade de desistência, a qualquer momento, da participação no estudo. Ressalta-se, ademais, que os resultados dos exames de sangue foram entregues a cada responsável, que foi orientado a buscar o serviço de saúde em caso de resultado indicativo de anemia ou deficiência de micronutrientes.

4.7 FOMENTO

O projeto matriz foi fomentado pelo Ministério da Saúde, por meio da Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição, com gerência administrativo-financeira do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo nº. 552747/2011-4. Destinou-se à mestranda Bolsa de Formação pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

- AAP – American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. **Pediatrics**, Evanston, v. 129, n. 3, p. e827-e841, 2012.
- ANDERSON, C. P.; SHEN, M.; EISENSTEIN, R. S.; LEIBOLD, E. A. Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins. **Biochimica et biophysica acta**, Amsterdam, v. 1823, n. 9, p. 1468-1483, 2012.
- AUSTIN, A. M.; FAWZI, W.; HILL, A. G. Anaemia among Egyptian Children between 2000 and 2005: trends and predictors. **Maternal and Child Nutrition**, Preston, v. 8, p. 522-532, 2012.
- AYOYA, M. A.; NGNIE-TETA, I.; SÉRAPHIN, M. N.; MAMADOULTAIBOU, A.; BOLDON, E.; SAINT-FLEUR, J. E.; KOO, L.; BERNARD, S. Prevalence and risk factors of anemia among children 6–59 months old in Haiti. **Anemia**, vol. 2013, Article ID 502968, 3 pages, 2013. doi:10.1155/2013/502968.
- AZEREDO, C. M.; COTTA, R. M. M.; SILVA, L. S.; FRANCESCHINI, S. C. C.; SANT'ANA, L. F. R.; RIBEIRO, R. C. L. Implantação e impacto do Programa Nacional de Suplementação de Ferro no município de Viçosa - MG. **Ciências e saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 10, p. 4011-4022, 2011.
- BRASIL. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. **Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002**. Aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico. Brasília, DF: ANVISA, 2002a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f851a500474580668c83dc3fbc4c6735/RDC_344_2002.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 16 dez. 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderno de atenção básica: carências de micronutrientes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 60 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Estratégia Nacional para Alimentação Complementar Saudável**. Brasília, 2010. 107p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia alimentar para crianças menores de 2 anos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002b. 152 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **NutriSUS: Estratégia de Fortificação da alimentação infantil com micronutrientes (vitaminas e minerais) em pó**. Brasília, 2014. 51p. Disponível em: , file:///C:/Users/asus/Downloads/NutiSUS%20-%20Manual%20Operacional_final%20(1).pdf. Acesso em: 06 de janeiro de 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da criança e da mulher: Relatório Final**. Brasília, 2008. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/pnds/img/relatorio_final_PNDS2006_04julho2008.pdf> Acesso em: 17 de maio de 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. **II pesquisa de prevalência de aleitamento materno nas capitais brasileiras e distrito federal**. Brasília, 2009. 108p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Suplementação de Ferro: Manual de Condutas Gerais**. Brasília, 2013. 24p.

BORTOLINI, G. A.; VITOLO, M. R. Relationship between iron deficiency and anemia in children younger than 4 years. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 6, p. 488-492, 2010a.

BORTOLINI, G. A.; VITOLO, M. R. Importância das práticas alimentares no primeiro ano de vida na prevenção da deficiência de ferro. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 23, n. 6, p. 1051-1062, 2010b.

CAMERON, B. M.; NEUFELD, L. M. Estimating the prevalence of iron deficiency in the first two years of life. **Nutrition Reviews**, New York, v. 69, suppl. 1, p. S49-S56, 2011.

CARDOSO, M. A.; SCOPEL, K. K. G.; MUNIZ, P. T.; VILLAMOR, E.; FERREIRA, M. U. Underlying factors associated with anemia in Amazonian children: a population-based, cross-sectional study. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 7, n. 5, p. 1-8, 2012.

CARDOSO, M. A.; JAIME, P. C.; BORTOLINO, G. A.; SILVA, S. A.; HADLER, M. C. C. M.; PEIXOTO, M. R. G.; LIRA, P. I. C.; SEQUEIRA, L. A. S.; MUNIZ, P. T. Efetividade da fortificação caseira com vitaminas e minerais na prevenção da deficiência de ferro e anemia em crianças menores de um ano: estudo multicêntrico em cidades brasileiras. São Paulo, SP: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/projeto_fortificacao_caseira.pdf. Acesso em: 20 abr. 2013.

CARVALHO, A. G. C.; LIRA, P. I. C.; BARROS, M. F. A.; ALÉSSIO, M. L. M.; LIMA, M. C.; CARBONNEAU, M. A.; BERGER, J.; LÉGER, C. L. Diagnóstico de anemia por deficiência de ferro em crianças do Nordeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 513-519, 2010.

CASTRO, T. G.; SILVA-NUNES, M.; CONDE, W. L.; MUNIZ, P. T.; CARDOSO, M. A. Anemia e deficiência de ferro em pré-escolares da Amazônia Ocidental brasileira: prevalência e fatores associados. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, p. 131-142, 2011.

CHAPARRO, C. M. Setting the stage for child health and development: prevention of iron deficiency in early infancy. **The Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 138, n. 12, p. 2529-2533, 2008.

DOMELLOF, M.; BRAEGGER, C.; CAMPOY, C.; COLOMB, V.; DECSI, T.; FEWTRELL, M.; HOJSAK, I.; MIHATSCH, W.; MOLGAARD, C.; SHAMIR, R.; TURCK, D.; GOUDOEVER, J. Iron requirements of infants and toddlers. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, New York, v. 58, n. 1, p. 119-129, 2014.

ENGLE-STONE, R.; NANKAP, M.; NDJEBAYI, A. O.; ERHARDT, J. G.; BROWN, K. H. Plasma ferritin and soluble transferrin receptor concentrations and body iron stores identify similar risk factors for iron deficiency but result in different estimates of the national prevalence of iron deficiency and iron-deficiency anemia among women and children in Cameroon. **The Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 143, n. 3, p. 369-377, 2013.

FUQUA, B. K.; VULPE, C. D.; ANDERSON, G. J. Intestinal iron absorption. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, Stuttgart, v.26, n. 2-3, p. 115-119, 2012.

GALLAGHER, M. L. Ingestão: Os Nutrientes e seu Metabolismo. In: MAHAN, L. K., STUMP, S. E. **Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia**. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Cap. 3, p. 32-128.

GAO, W.; HONG YAN, H.; DUOLAOWANG; DANG, S.; PEI, L. Severity of Anemia among children under 36 months old in rural Western China. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 8, n. 4, p. 1-6, 2013.

GARCIA, M. T.; GRANADO, F. S.; CARDOSO, M. C. Alimentação complementar e estado nutricional de crianças menores de dois anos atendidas no Programa Saúde da Família em Acrelândia, Acre, Amazônia Ocidental Brasileira. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 2, p. 305-316, 2011.

GOMES, L. F.; ALVES, A. F.; SEVANIAN, A.; PERES, C. D. E. A.; CENDOROGLIO, M. S.; DE MELLO-ALMADA, C.; QUIRINO, L. M.; RAMOS, L. R.; JUNQUEIRA, V. B. Role of beta2-glycoprotein I, LDL-, and antioxidant concentrations in hypercholesterolemic elderly subjects. **Antioxidants and Redox Signalling**, Larchmont, v. 6, n. 2, p. 237-244, 2004.

GONDIM, S. S. R.; DINIZ, A. S.; SOUTO, R. A.; BEZERRA, R. G. S.; ALBUQUERQUE, E. C.; PAIVA, A. A. Magnitude, tendência temporal e fatores associados à anemia em crianças do Estado da Paraíba. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 649-656, 2012.

GRANADO, F. S.; AUGUSTO, R. A.; MUNIZ, P. T.; CARDOSO, M. A.; ACTION Study Team. Anaemia and iron deficiency between 2003 and 2007 in Amazonian children under 2 years of age: trends and associated factors. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 16, n. 10, p. 1751-1759, 2013.

GULEC, S.; ANDERSON, G.; COLLINS, J. F. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. **American journal of physiology: gastrointestinal and liver physiology**, Bethesda, v. 307, n. 4, p. G397-G409, 2014.

HABTE, D.; ASRAT, K.; MAGAFU, M. G. M. D.; ALI, I. M.; BENTI, T.; ABTEW, W.; TEGEGNE, G.; ABERA, D.; SHIFERAW, S. Maternal Risk Factors for Childhood Anaemia in Ethiopia. **African Journal of Reproductive Health**, Benin City, v. 17, n. 3, p. 110-118, 2013.

HADLER, M. C. C. M.; COLUGNATI, F. A. B.; SIGULEM, D. M. Risks of anemia in infants according to dietary iron density and weight gain rate. **Preventive Medicine**, New York, v. 39, n. 4, p. 713-721, 2004.

HADLER, M. C. C. M.; JULIANO, Y.; SIGULEM, D. M. Anemia do lactente: etiologia e prevalência. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 321-326, 2002.

HADLER, M. C. C. M.; SIGULEM, D. M.; ALVES, M. F. C.; TORRES, V. M. Treatment and prevention of anemia with ferrous sulfate plus folic acid in children attending daycare centers in Goiânia, Goiás State, Brazil: a randomized controlled trial. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, sup. 2, p. 259-271, 2008.

HULLEY, S. P.; CUMMINGS, S. R. **Designing Clinical Research an Epidemiologic Approach**. Baltimore: Williams & Wilkin; 1988.

JILANI, T.; IQBAL, M. P. Does vitamin E have a role in treatment and prevention of anemia's? **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, Karachi, v. 24, n. 2, p. 237-242, 2011.

KIKAFUNDA, K. J.; LUKWAGO, F. B.; TURYESHEMERERWA, F. Anaemia and associated factors among under-fives and their mothers in Bushenyi district, Western Uganda. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 12, n. 12, p. 2302-2308, 2009.

KORDAS, K. Iron, lead, and children's behavior and cognition. **Annual Review of Nutrition**, Palo Alto, v. 30, p. 123-148, 2010.

LEAL, L. P.; BATISTA FILHO, M.; LIRA, P. I. C.; FIGUEIROA, J. N.; OSÓRIO, M. M. Prevalência da anemia e fatores associados em crianças de seis a 59 meses de Pernambuco. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 3, p. 457-466, 2011.

LEAL, L. P.; BATISTA FILHO, M.; LIRA, P. I. C.; FIGUEIROA, J. N.; OSÓRIO, M. M. Temporal trends and anaemia-associated factors in 6- to 59-month-old children in Northeast Brazil. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 15, n. 9, p. 1645-1652, 2012.

LOZOFF, B.; CLARK, K. M.; JING, Y.; ARMONY-SIVAN, R.; ANGELILLI, M. L.; JACOBSON, S. W. Dose-response relationships between iron deficiency with or without anemia and infant social-emotional behavior. **The Journal of pediatrics**, Philadelphia, v. 152, n.5, p. 696-702, 2008.

LYNCH, S. Case studies: iron. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 94, n. 2, p. 673S-678S, 2011.

LYNCH, S. Iron metabolism. In: KRAEMER, K.; ZIMMERMANN, M. B. **Nutritional anemia**. Switzerland: Sight and Life, 2007. cap. 6, p. 59-76.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTOREL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Illinois: Human Kinetics Books, 1988.

MACKENZIE, E. L.; IWASAKI, K.; TSUJI, Y. Intracellular Iron Transport and Storage: From Molecular Mechanisms to Health Implications. **Antioxidants and Redox Signalling**, Larchmont, v. 10, n. 6, p. 997-1030, 2008.

MAGLIOLI, T. C.; BRITO, A. M.; LIRA, P. I. C.; FIGUEROA, J. N.; BATISTA FILHO, M. Anemia no binômio mãe-filho no Estado de Pernambuco, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 9, p. 1807-1820, 2010.

MCCLUNG, J. P.; MURRAY-KOLB, L. E. Premenopausal women: effects of poor iron status on physical and neuropsychological performance. **Annual Review of Nutrition**, Palo Alto, v. 33, p. 271-288, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002**. Brasília, 2013. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1920_05_09_2013.html>. Acesso em: 26 de janeiro de 2015.

NETTO, M. P.; PRIORE, S. E.; SANT'ANA, H. M. P.; PELUZIO, M. C. G.; SABARENSE, C. M.; SILVA, D. G.; FRANCESCHINI, S. C. C. Prevalência e fatores associados à anemia e deficiência de ferro em crianças de 18 a 24 meses. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, Caracas, v. 56, n. 3, p. 229-236, 2006.

PAOLETTI, G.; BOGEN, D. L.; RITCHEY, K. Severe iron-deficiency anemia still an issue in toddlers. **Clinical Pediatrics**, Philadelphia, v. 53, n. 14, p.1-7, 2014.

PASRICHA, S.; BLACK, J.; MUTHAYYA, S.; SHET, A.; BHAT, V.; NAGARAJ, S.; PRASHANTH, N. S.; SUDARSHAN, H.; BIGGS, B.; SHET, A. S. Determinants of Anemia among young children in rural India. **Pediatrics**, Evanston, v. 126, n. 1, p. e140-e149, 2010.

RODRIGUES, V. C.; MENDES, B. D.; GOZZI, A.; SANDRINI, F.; SANTANA, R. G.; MATIOLI, G. Deficiência de ferro, prevalência de anemia e fatores associados em crianças de creches públicas do oeste do Paraná, Brasil. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 24, n. 3, p. 407-420, 2011.

ROHNER, F.; WOODRUFF, B. A.; AARON, G. J.; YAKES, E. A.; LEBANAN, M. A. O.; RAYCO-SOLON, P.; SANIEL, O. P. Infant and young child feeding practices in urban Philippines and their associations with stunting, anemia, and deficiencies of iron and vitamin A. **Food and Nutrition Bulletin**, Tokyo, v. 34, n. 2, S17 – S34, 2013.

SARAIVA, B. C. A.; SOARES, M. C.; SANTOS, L. C.; PEREIRA, S. C. L.; HORTA, P. M. Iron deficiency and anemia are associated with low retinol levels in children aged 1 to 5 years. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 6, p. 593-599, 2014.

SCHNEIDER, J. M.; FUJII, M. L.; LAMP, C. L.; LÖNNERDAL, B. O.; DEWEY, K. G.; ZIDENBERG-CHERR, S. The use of multiple logistic regression to identify risk factors associated with anemia and iron deficiency in a convenience sample of 12-36-mo-old children from low-income families. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Houston, v. 87, n. 3, p. 614-620, 2008.

SCOTT, J. M. Nutritional anemia: B-vitamins. In: KRAEMER, K.; ZIMMERMANN, M. B. (Ed.). **Nutritional Anemia**. Switzerland: Sight and Life Press, 2007. Cap, 9, p. 111-132.

STOPLER, T. Terapia Nutricional para Anemia. In: MAHAN, L. K., STUMP, S. E. **Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia**. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. Cap. 5, p. 115-155.

THORISDOTTIR, A. V.; RAMEL, A.; PALSSON, G. I.; TOMASSON, H.; THORSOTTIR, I. Iron status of one-year-old and association with breast milk, cow's milk or formula in late infancy. **European Journal of Nutrition**, Darmstadt, v. 52, n. 6, p. 1661-1668, 2012.

TRABER, M. G.; KAMAL-ELDIN, A. Oxidative stress and vitamin E in anemia. In: KRAEMER, K.; ZIMMERMANN, M. B. (Ed.). **Nutritional Anemia**. Switzerland: Sight and Life Press, 2007. Cap, 11, p. 155-188.

VICTORA, C. G.; HUTTLY, S. R.; FUCHS, S. C.; OLINTO, M. T. A. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 26, n. 1, p. 224–227, 1997.

WEST JR, K. P.; GERNAND, A. D.; SOMMER, A. Vitamin A in nutritional anemia. In: KRAEMER, K.; ZIMMERMANN, M. B. **Nutritional anemia**. Switzerland: Sight and Life, 2007. cap. 10, p. 133-153.

WHO - World Health Organization. **Assessing the iron status of populations**. Geneva: World Health Organization, 2007. 108p.

WHO - World Health Organization. **Guideline**: use of multiple micronutrient powders for home fortification of foods consumed by infants and children 6–23 months of age. Geneva: World Health Organization; 2011. 30p.

WHO - World Health Organization. **Iron deficiency anaemia**: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2001a. 114p.

WHO - World Health Organization. **The optimal duration of exclusive breastfeeding**: report of an expert consultation. Geneva: World Health Organization, 2001b. 6p.

WHO - World Health Organization. **Guideline**: use of multiple micronutrient powders for home fortification of foods consumed by infants and children 6–23 months of age. Geneva: World Health Organization; 2011a. 25p.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Anthro** (version 3.2.2, January 2011) and macros, 2011b. Disponível em: <
<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>>.

WHO - World Health Organization. **WHO Child Growth Standards:** length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006. 138p.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Worldwide prevalence of anaemia 1993 – 2005:** WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization, 2008. 40p.

YANG, W.; LI, X.; LI, Y.; ZHANG, S.; LIU, L.; WANG, X.; LI, W. Anemia, malnutrition and their correlations with socio-demographic characteristics and feeding practices among infants aged 0–18 months in rural areas of Shaanxi province in northwestern China: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, London, v. 12, n. 1127, p. 1-7, 2012.

CAPÍTULO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO

O manuscrito será submetido ao periódico *European Journal of Nutrition* (ISSN: 1436-6207), cujo Qualis-Capes na área de Nutrição é A2, e o fator de impacto, segundo ISI/Web of Knowledge, é 3,840. As instruções aos autores para submissão de manuscritos neste periódico estão apresentadas no Anexo D.

Concentrações séricas de vitamina B12 e folato estão associados com ferritina em crianças

Título resumido: *Vitamina B12 e folato associados a ferritina*

Beatriz Assis Carvalho¹, Maria do Rosário Gondim Peixoto¹, Maria Claret Costa Monteiro Hadler¹ e ENFAC *Working Group**

1 Programa de Pós-Graduação Nutrição e Saúde da Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil (Rua 227 Qd. 68 s/nº, Setor Leste Universitário - Goiânia, Goiás, Brasil - CEP: 74.605-080).

***Membros do Estudo Nacional da Fortificação caseira da Alimentação Complementar (ENFAC) *Working Group*:** Marly Augusto Cardoso, Rosângela Aparecida Augusto, Fernanda Kobayashi (Departamento de Nutrição, Universidade de São Paulo); Maria Claret C. M. Hadler, Maria do Rosário G. Peixoto (Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás), Pedro Israel C. Lira, Leopoldina Augusta S. Sequeira (Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco), Pascoal Torres Muniz, Cristiéli Sérgio de Menezes Oliveira (Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Acre), Márcia Regina Vitolo, Daniela Cardoso Tietzmann (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre), Márcia Maria Tavares Machado (Departamento de Medicina Preventiva, Universidade Federal do Ceará), Patrícia Constante Jaime, Eduardo Augusto Fernandes Nilson, Gisele Ane Bortolini, Sara Araújo da Silva (Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição, Ministério da Saúde do Brasil).

Autor correspondente:

Beatriz Assis Carvalho

Telefone: (62) 8190-6991

E-mail: bia_407@hotmail.com

Endereço: Rua 221, nº 50, Residencial Olivença, apartamento 1002, Setor Leste Vila Nova - Goiânia, Goiás, Brasil - CEP: 73643-110.

RESUMO

Propósito Os fatores preditores da deficiência de ferro ainda não estão totalmente elucidados. O objetivo do presente estudo foi avaliar o estado nutricional de ferro e os seus fatores associados em crianças de 12 a 15 meses atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás, Brasil.

Métodos Estudo realizado com 230 crianças, de 12 a 15 meses, atendidas em Unidades de Saúde de Goiânia, Goiás, Brasil. O estado nutricional de ferro foi avaliado pela concentração plasmática de ferritina, receptor de transferrina e hemoglobina. Modelo de regressão linear múltipla foi utilizado para estimar o efeito das variáveis socioeconômicas, maternas, da gestação, estado nutricional, aleitamento materno e parâmetros bioquímicos sobre o log das concentrações plasmáticas de ferritina.

Resultados As prevalências observadas foram de 14,1% de deficiência de ferro, 5,6% de anemia e 1,5% de anemia por deficiência de ferro. O ácido fólico, a vitamina B12 e o uso de suplemento de ferro aumentaram o log da concentração sérica de ferritina, sendo que o aumento de uma unidade destes elevou o desfecho em 0,009 $\mu\text{g/L}$, 0,001 $\mu\text{g/L}$ e 0,315 $\mu\text{g/L}$, respectivamente.

Conclusão O presente estudo encontrou baixas prevalências de deficiência de ferro e anemia entre as crianças estudadas. O uso de suplemento e as concentrações séricas de vitaminas B12 e folato estavam associados ao biomarcador do estado nutricional de ferro, ferritina plasmática, em lactentes, relação que pode contribuir para a implantação e avaliação de políticas públicas.

Palavras-chave Deficiência de ferro; Ferritinas; Receptores da transferrina; Acido Fólico; Vitamina B12; Lactente.

1 **Introdução**

2 Estima-se que a anemia afete 47,4% das crianças em idade pré-escolar em todo o
3 mundo [1], e que 50% destas sejam por deficiência de ferro, tanto em países desenvolvidos
4 como países em desenvolvimento [2]. No entanto, tem-se encontrado prevalências mais altas
5 desta deficiência em países em desenvolvimento [3, 4], quando comparados com países
6 desenvolvidos [5-7]. No Brasil, país em desenvolvimento, poucos estudos avaliaram a
7 deficiência de ferro, e evidenciaram prevalências desta deficiência superiores a 38% [8-11],
8 que, por serem elevados, podem trazer consequências negativas à saúde da população infantil.

9 Dentre os efeitos negativos que podem ser gerados pela deficiência de ferro,
10 evidenciam-se: os prejuízos ao funcionamento do organismo, como alterações no desempenho
11 cognitivo, comportamental e físico durante o crescimento de crianças [12]; deficiência no
12 sistema imune [13]; e anemia [14]. Para prevenir o desenvolvimento desta deficiência em
13 crianças e evitar as suas consequências é necessário conhecer os fatores que a influenciam.
14 Algumas pesquisas apontam que apresentar idade entre seis e 24 meses [10], baixa
15 escolaridade formal dos pais [4], realização de partos cesareanos [15], introdução da
16 alimentação complementar pobre em ferro biodisponível [16] e baixo escore z de estatura para
17 idade [10] estão relacionadas ao estado nutricional de ferro em crianças com idade inferior a
18 59 meses.

19 A deficiência de ferro também tem sido relacionada a fatores bioquímicos como
20 proteína C-reativa (PCR), alfa-1 glicoproteína ácida [3, 9] e retinol [17], contudo, não foram
21 identificados na literatura estudos que avaliaram a relação entre os níveis séricos de alguns
22 micronutrientes, como as vitaminas B12 e ácido fólico e a deficiência de ferro.

23 Diante do exposto, observa-se que a deficiência de ferro é um problema de saúde
24 pública nos países em desenvolvimento e que seus fatores de risco podem variar dependendo
25 das características da população pesquisada. Nesse sentido, este estudo pretende avaliar o

26 estado nutricional de ferro e os seus fatores relacionados em crianças de 12 a 15 meses
27 atendidas em Unidades Básicas de Saúde de uma capital de país em desenvolvimento.

28 **Métodos**

29 *Desenho do estudo*

30 O presente estudo foi composto de 230 crianças com idade entre 12 e 15 meses,
31 atendidas em 12 Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás, Brasil, que compunham o
32 grupo controle do estudo “Efetividade da fortificação caseira com vitaminas e minerais na
33 prevenção da deficiência de ferro e anemia em crianças menores de um ano: estudo
34 multicêntrico em cidades brasileiras”. As crianças portadoras de malária, HIV, tuberculose e
35 hemoglobinopatias foram excluídas do estudo. O cálculo amostral foi realizado a posteriori, e
36 considerou β de 0,20 e α de 0,05, o que permite detectar uma correlação de 0,20 [18].

37 A coleta de dados foi realizada entre junho de 2012 e fevereiro de 2013. Inicialmente
38 os responsáveis foram informados sobre o estudo e convidados a participar voluntariamente, e
39 os que aceitaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Em seguida
40 responderam um questionário estruturado, que incluía questões de identificação da criança,
41 dados maternos, socioeconômicos, dados da gestação, condições de saúde, uso de
42 suplementos e alimentação da criança.

43 *Antropometria*

44 O peso e o comprimento foram mensurados em duplicata e de modo sequencial
45 utilizando procedimento padronizado [19], e para análise foi considerado o valor médio das
46 duas medições. O peso foi mensurado em balança eletrônica portátil da marca Wiso, modelo
47 w-835, com capacidade de 180 kg e sensibilidade de 100g, com a criança totalmente despida
48 no colo da mãe ou responsável, posteriormente foi obtido o peso da criança, subtraindo-se o

49 peso do responsável. O comprimento foi mensurado com infantômetro portátil da marca
50 Sanny, modelo ES-2000, com extensão de um metro e precisão de um milímetro, a criança
51 estava em decúbito dorsal e o valor foi registrado em centímetros. A avaliação do estado
52 nutricional foi realizada por meio do escore Z do índice de massa corporal por idade (IMC/I)
53 e comprimento por idade (C/I), obtidos utilizando o programa WHO Anthro versão 3.2.2 [20].
54 Para classificação do estado nutricional foram adotadas como referência os pontos de corte da
55 Organização Mundial da Saúde (OMS), para o índice C/I as crianças com escore $z \geq -2$ foram
56 consideradas com comprimento adequado para a idade, e com escore $z < -2$ foram
57 consideradas com baixo ou muito baixo comprimento para idade. Para o índice IMC/I, as
58 crianças foram consideradas eutróficas quando o escore $z \geq -2$ e $\leq +1$, risco de sobrepeso
59 quando escore $z > +1$ e $\leq +2$, e excesso de peso quando apresentaram escore $z > +2$ [21].

60 *Análises bioquímicas*

61 Para as análises bioquímicas, foram obtidos 10 mL de sangue venoso, em jejum de três
62 horas. A hemoglobina foi determinada no momento da coleta, por hemoglobímetro portátil
63 da marca Hemocue (Hemocue AB, Angelholm, Sweden). Para determinação plasmática de
64 ferritina e de receptor de transferrina foram utilizados *kits* pela técnica de ELISA (Ramco
65 Laboratories, EUA), e a determinação de PCR foi por método ultrasensível
66 (quimioluminescência). Para a classificação do estado nutricional de ferro e anemia foi
67 considerado: normal - crianças com hemoglobina ≥ 110 g/L, ferritina ≥ 12 μ g/L e PCR < 5
68 mg/L; deficiência de ferro - hemoglobina ≥ 110 g/L, ferritina < 12 μ g/L e/ou receptor de
69 transferrina $> 8,3$ μ g/mL e PCR < 5 mg/L; anemia por deficiência de ferro - hemoglobina
70 < 110 g/L, ferritina < 12 μ g/L e/ou receptor de transferrina $> 8,3$ μ g/mL e PCR < 5 mg/L;
71 anemia - hemoglobina < 110 g/L [2].

72 As concentrações séricas de ácido fólico e vitamina B12 foram determinadas por
73 técnica de fluoroimunoensaio (kits PerkinElmer, Wallac Oy, Turku, Finland). A determinação
74 da vitamina E foi feita por meio da análise da concentração sérica de α -tocoferol e a vitamina
75 A pelo retinol, realizadas por cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (HPLC-
76 110, Hewlett-Packard, Estados Unidos) [22].

77 *Análise estatística*

78 O banco de dados foi elaborado no programa EPI INFO 3.5.4 com dupla digitação e
79 convertido para o software Stata versão 12.0 para análise dos dados. Para avaliação da
80 normalidade dos dados foi utilizado o teste de Shapiro Wilk. A caracterização dos dados foi
81 apresentada por meio de frequência absoluta ou relativa para as variáveis categóricas, por
82 média e desvio padrão para as variáveis com distribuição normal, e as que não apresentaram
83 distribuição normal foram expressas como mediana e intervalo interquartil (percentis 25 e 75).

84 Para análise de associação foi realizada regressão linear, tendo como desfecho a
85 concentração plasmática de ferritina. Este desfecho foi convertido para logaritmo, pois não
86 apresentava distribuição normal. Inicialmente, a avaliação da relação entre as variáveis
87 independentes e a variável dependente foi realizada por regressão linear simples, sendo que
88 foram selecionadas as variáveis que apresentaram $p \leq 0,20$. As variáveis selecionadas foram
89 testadas no modelo de regressão linear múltiplo com seleção hierárquica de variáveis [23].
90 Para isso, foi construído *a priori* um modelo teórico para determinação da relação entre as
91 variáveis independentes e o desfecho (Figura 1). As variáveis com $p \leq 0,20$ foram testadas em
92 cada bloco de determinação, iniciando do distal para o proximal, e as que apresentaram
93 $p < 0,10$ no teste de Wald permaneceram nos modelos subsequentes. E as variáveis com $p > 0,10$
94 foram retiradas do modelo e testadas separadamente, com intuito de verificar se a sua inserção
95 no modelo melhoraria o coeficiente de regressão (beta) e o coeficiente de determinação (r^2)

96 das variáveis do bloco testado. Permaneceram no modelo final as variáveis de ajuste e aquelas
97 que apresentaram valor de $p < 0,05$, consideradas correlacionadas ao *log* da concentração de
98 ferritina.

99 **Resultados**

100 A mediana de idade das crianças do estudo foi de 13,5 meses, e a distribuição da
101 amostra por sexo foi homogênea. A renda *per capita* foi equivalente a menos de meio salário
102 mínimo mensal vigente em 2012 (R\$ 622,00) e a mediana da escolaridade materna foi de 11
103 anos de estudo. Quanto a realização de consultas pré-natal, a mediana de consultas foi oito,
104 sendo que 88,4% das mães realizaram seis ou mais consultas, e a mediana de PCR (0,5mg/L)
105 estava com valor dentro da normalidade, sendo que 14,1% das crianças apresentavam níveis
106 elevados de PCR (Tabela 1). Considerando a amostra total (n=230), 5,6% das crianças
107 apresentaram anemia, e destas, 23,1% era causada pela deficiência de ferro. Entre os lactentes
108 sem inflamação ou infecção (n=198), 14,1% possuíam deficiência de ferro, e 1,5% anemia por
109 deficiência de ferro.

110 Na análise de regressão linear simples para a ferritina plasmática, as variáveis que
111 apresentaram $p < 0,20$ foram idade e sexo da criança, idade da mãe, índice C/I, aleitamento
112 materno exclusivo, uso de suplemento de ferro no momento da coleta de dados, tempo de uso
113 do suplemento e parâmetros bioquímicos (ácido fólico, vitamina B12, α -tocoferol, retinol e
114 PCR) (Tabela 2). As variáveis supracitadas foram testadas em modelos múltiplos.

115 Dentre as variáveis testadas no modelo múltiplo, o uso de suplemento de ferro no
116 momento da coleta, os níveis séricos de ácido fólico e de vitamina B12 apresentaram
117 correlação positiva com a ferritina. Destas, destaca-se o uso de suplemento, pelo seu maior
118 valor de β : a presença de suplementação aumentou 0,315 $\mu\text{g/L}$ do *log* de ferritina plasmática
119 das crianças estudadas (Tabela 3).

120 **Discussão**

121 A prevalência de deficiência de ferro encontrada no presente estudo foi inferior às
122 encontradas em outros estudos realizados em países em desenvolvimento. A título de
123 exemplo, tem-se estudo realizado na República dos Camarões, que encontrou deficiência de
124 ferro em 68,4% das crianças de 12 a 59 meses estudadas, ao utilizar o receptor de transferrina
125 como parâmetro [3]. Outro exemplo é o estudo realizado nas Filipinas com crianças de seis a
126 23 meses, que observou prevalência de 27,9%, tendo como parâmetro a ferritina sérica [4].
127 No Brasil, estudos encontraram prevalências entre 50% e 91% em crianças de seis a 30 meses,
128 ao utilizar como parâmetros a ferritina sérica e outros marcadores bioquímicos [8, 9, 24].

129 Em Goiânia, região Centro-Oeste do País, estudo com 110 crianças de uma unidade de
130 saúde públicas revelou uma prevalência de anemia por deficiência de ferro de 53,2%, tendo
131 como parâmetro a hemoglobina e ferritina [25], prevalência acima do valor encontrado no
132 presente estudo, o que representa uma mudança brusca no estado nutricional de ferro das
133 crianças da referida cidade. Os resultados do presente estudo foram semelhantes aos
134 encontrados em países desenvolvidos, como na população infantil da Islândia, onde se
135 constatou apenas 9,1% de prevalência de deficiência de ferro, avaliada por ferritina e volume
136 corpuscular médio [5].

137 Da mesma forma, em estudo realizado nos Estados Unidos com crianças entre 12 e 35
138 meses, encontrou-se deficiência de ferro de 6% em algumas subpopulações do país, tendo
139 como parâmetros ferritina, receptor de transferrina ou protoporfirina eritrocitária [7]. Na
140 Holanda, o estudo com crianças entre seis e 36 meses, a prevalência da deficiência de ferro foi
141 de 18,8%, usando apenas ferritina como parâmetro [6]. De acordo com a OMS valores de
142 prevalência de deficiência de ferro inferiores a 20%, tendo como marcador a ferritina, e
143 inferiores a 10%, quando o marcador é o receptor de transferrina, são considerados de baixa
144 frequência, razão pela qual os valores encontrados no presente estudo e nos trabalhos

145 supracitados, realizados em países desenvolvidos, não representam substancial problema de
146 saúde pública [2].

147 Quanto aos biomarcadores utilizados para detectar a deficiência de ferro na presente
148 pesquisa, estudos mostram que o uso da ferritina e do receptor de transferrina são
149 complementares, pois detectam a deficiência nos seus diferentes estágios [26]. A ferritina é
150 uma proteína que estoca ferro, portanto, a sua concentração sérica ou plasmática reflete os
151 estoques deste mineral no organismo e evidencia a deficiência de ferro nos seus primeiros
152 estágios, quando os estoques deste mineral estão esgotados [27].

153 Já o receptor de transferrina é uma proteína ligada à membrana das células endoteliais,
154 que realiza a importação do ferro ligado a transferrina para dentro das células [27]. O nível do
155 referido receptor, na sua forma solúvel, presente no plasma sanguíneo, reflete a intensidade da
156 eritropoiese e a demanda por ferro pelo organismo, de forma que a sua concentração aumenta
157 na medida em que as reservas de ferro diminuem [2, 27].

158 Quanto às formas de se minimizar os erros de interpretação da deficiência de ferro,
159 evidências científicas têm demonstrado que a ferritina é um preditor com alta especificidade,
160 mas com moderada sensibilidade, pois se eleva na presença de inflamação ou infecção [27].
161 Nesse sentido, recomenda-se a avaliação de algum marcador de inflamação, como o PCR,
162 para evitar a subnotificação da deficiência de ferro [2].

163 No presente estudo foi observada uma relação positiva entre os níveis de PCR e de
164 ferritina no limiar de significância. Outros estudos encontraram essa relação com significância
165 estatística [3, 9].

166 Importantes achados do presente estudo foram as correlações entre folato e ferritina, e
167 entre vitamina B12 e esse desfecho. As mencionadas correlações podem ser explicadas com
168 base no metabolismo, uma vez que as referidas vitaminas e o ferro, que é avaliado pelas
169 concentrações de ferritina, participam da eritropoiese. O folato participa da eritropoiese na

170 síntese de DNA, pois é necessário para a biossíntese de purinas e pirimidinas, além de compor
171 o 5,10 metilenotetrahydrofolato, que é cofator para a enzima timidilato sintetase, responsável
172 pela conversão de uracila (base nitrogenada encontrada de RNA) em tiamina (base
173 característica do DNA) [28]. Assim, a redução ou deficiência de folato pode comprometer a
174 síntese de DNA, o que prejudica a capacidade de divisão celular. Quando o prejuízo na
175 divisão celular ocorre na medula óssea, poderá ser desenvolvida a anemia megaloblástica, em
176 decorrência do comprometimento na produção de eritrócitos tanto em número quanto em
177 tamanho [28].

178 Corroborando com o exposto, tem-se a pesquisa que realizou suplementação de sulfato
179 ferroso e ácido fólico em crianças de seis a 24 meses, e constatou-se que o grupo de crianças
180 suplementadas com estes dois micronutrientes teve uma melhora no quadro de anemia e nos
181 níveis de ferritina, quando comparadas com o grupo que foi suplementado apenas com sulfato
182 ferroso [29], o que mostra relação entre folato e ferritina.

183 A vitamina B12 também participa da eritropoiese, contudo, como cofator da enzima
184 metionina sintetase, a qual realiza a metilação do 5,10 metilenotetrahydrofolato. Assim, a
185 deficiência de vitamina B12 também pode causar anemia megaloblástica. Verifica-se, ainda,
186 que as deficiências de vitamina B12 e folato podem ocorrer concomitante à deficiência de
187 ferro, na qual indivíduos podem desenvolver anemia normocítica, uma vez que todos os
188 micronutrientes mencionados estão integrados no processo de eritropoiese [28].

189 Em outra perspectiva, a correlação entre vitamina B12 e a ferritina pode ser explicada
190 pela alimentação das crianças. Em estudo realizado com crianças indianas entre 12 e 23
191 meses, foi observada associação entre o consumo alimentar de vitamina B12 e a elevação de
192 suas concentrações plasmáticas, bem como associação entre ingestão de ferro na dieta e o
193 aumento da ferritina [30]. Nesse aspecto, considerando que os alimentos de origem animal,
194 como carnes, são fontes tanto de vitamina B12 quanto de ferro, os níveis corpóreos destes

195 micronutrientes (deficiência ou suficiência) sofrerão alterações equivalentes a depender do
196 hábito alimentar do lactente. Assim, o consumo inadequado de alimentos complementares
197 pode acarretar deficiência de diversos micronutrientes, como o ferro e a vitamina B12, razão
198 pela qual se faz necessário que os lactentes tenham um consumo adequado de vitaminas e
199 minerais, o que lhes propiciará o esperado crescimento e desenvolvimento [28].

200 Verificou-se também a correlação positiva entre o uso de suplemento de ferro no
201 momento da coleta de dados e a concentração de ferritina, o que demonstra que o uso daquele
202 suplemento melhora o estado nutricional de ferro nas crianças. A mencionada correlação está
203 em consonância com as reduzidas prevalências de deficiência de ferro e anemia observadas no
204 presente estudo, uma vez que as crianças avaliadas frequentam Unidades de Saúde, as quais
205 possuem estratégias e programas públicos direcionados à redução dessa carência nutricional.

206 Destaca-se, nesse sentido, o Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF),
207 que visa à suplementação profilática diária de um miligrama de ferro elementar por
208 quilograma de peso para crianças de seis a 24 meses [31]. Reforçando a necessidade de
209 suplementação de ferro, a Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda aos pediatras a
210 prescrição de suplementação profilática diária de ferro para crianças em alimentação
211 complementar [32].

212 Além da suplementação, o governo incentiva a realização de educação alimentar e
213 nutricional por meio de ações como a Estratégia Amamenta e Alimenta Brasil, pela qual os
214 profissionais de saúde devem ser capacitados para orientar os responsáveis quanto à
215 alimentação complementar saudável das crianças, o que inclui o estímulo ao consumo de
216 alimentos fonte de ferro que tenham alta biodisponibilidade [33]. Outra linha de ação
217 governamental é a fortificação de alimentos, conforme dispõe a resolução RDC nº 344 de
218 2002, que obriga a fortificação de farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico [34].
219 Nesse sentido, as estratégias supracitadas podem ter contribuído para a queda brusca nas

220 prevalências de anemia e deficiência de ferro, evidenciadas pelas relações entre uso de
221 suplementos e concentrações de folato com a ferritina.

222 **Conclusão**

223 Conclui-se que a deficiência de ferro e a anemia nos lactentes desta população estão
224 baixas e que o uso de suplemento de ferro e as concentrações séricas de folato e vitamina B12
225 estão associados com a ferritina, um biomarcador do ferro corporal. A relação do folato e da
226 vitamina B12 com a ferritina é um fato inédito, e pode ajudar a determinar os fatores que
227 influenciam o estado nutricional de ferro de outras populações com características
228 semelhantes, além de contribuir para a implantação e avaliação de políticas públicas.

Aspectos éticos O projeto de pesquisa matriz foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás. Além disso, a Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia forneceu Declaração de Anuência, para realização da pesquisa nas Unidades Básicas de Saúde da cidade. O responsável por cada criança assinou um Termo de Consentimento Livre Esclarecido e os resultados dos exames de sangue foram entregues individualmente, e os responsáveis foram orientados a buscar o serviço de saúde em caso de anemia ou deficiência de algum micronutriente.

Conflito de interesse Todos os autores declaram não ter conflito de interesse pessoal ou financeiro.

Agradecimentos Agradecemos às crianças e seus responsáveis por participarem da pesquisa, a secretaria municipal de saúde por nos permitir realizar a pesquisa e ao financiamento Ministério da Saúde/Coordenação-Geral de Alimentação e Nutrição, com gerência

administrativo-financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo nº 552747/2011-4).

Contribuição dos autores MRGP e MCCMH, em conjunto com o ENFAC Working Group conceberam a idéia. MRGP e MCCMH participaram da coleta dos dados e da redação do artigo. BAC participou do delineamento do estudo, analisou os dados e escreveu o manuscrito. MRGP, MCCMH e BAC revisaram a versão final do manuscrito.

Referências

1. World Health Organization (2008) Worldwide prevalence of anaemia 1993 – 2005: WHO global database on anaemia. WHO. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf. Acessado 20 nov 2014.
2. World Health Organization (2007) Assessing the iron status of populations. WHO. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf. Acessado em 23 abril 2014.
3. Engle-Stone R, Nankap M, Ndjebayi AO, Erhardt JG, Brown KH (2013) Plasma ferritin and soluble transferrin receptor concentrations and body iron stores identify similar risk factors for iron deficiency but result in different estimates of the national prevalence of iron deficiency and iron-deficiency anemia among women and children in Cameroon. *J Nutr* 143(3):369-377. doi: 10.3945/jn.112.167775
4. Rohner F, Woodruff BA, Aaron GJ, Yakes EA, Lebanan MAO, Rayco-Rolon P, et al (2013) Infant and young child feeding practices in urban Philippines and their associations with stunting, anemia, and deficiencies of iron and vitamin A. *Food Nutr Bull* 34(2):S17-S34.
5. Thorisdottir AV, Ramel A, Palsson GI, Tomasson H, Thorsdottir I (2012) Iron status of one-year-old and association with breast milk, cow's milk or formula in late infancy. *Eur J Nutr* 52(6):1661-1668. doi: 10.1007/s00394-012-0472-8
6. Uijtershout L, Vloemans J, Vos R, Teunisse PP, Hudig C, Bubbers S, Verbruggen S, Veldhorst M, de Leeuw T, van Goudoever JB, Brus F (2014) Prevalence and risk factors of iron deficiency in healthy young children in the southwestern Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 58(2):193-198. doi: 10.1097/MPG.0000000000000216
7. White KC (2005) Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in the United States: for heme the bell tolls. *Pediatrics* 115(2): 315-320.
8. Bortolini GA, Vitolo MR (2010) Relationship between iron deficiency and anemia in children younger than 4 years. *J Pediatr* 86(6):488-492. doi:10.2223/JPED.2039
9. Carvalho AGC, Lira PIC, Barros MFA, Aléssio MLM, Lima MC, Carbonneau MA et al (2010) Diagnóstico de anemia por deficiência de ferro em crianças do Nordeste do Brasil. *Rev. Saúde Pública* 44(3):513-519. doi: 10.1590/S0034-89102010000300015
10. Castro TG, Silva-Nunes M, Conde WL, Muniz PT, Cardoso MA (2011) Anemia e deficiência de ferro em pré-escolares da Amazônia Ocidental brasileira: prevalência e

- fatores associados. *Cad Saúde Pública* 27(1):131-142. doi: 10.1590/S0102-311X2011000100014
11. Netto MP, Priore SE, Sant'ana HMP, Peluzio MCG, Sabarense CM, Silva DG, et al (2006) Prevalência e fatores associados à anemia e deficiência de ferro em crianças de 18 a 24 meses. *Arch Latinoam Nutr* 56(3):229-236.
 12. Kordas K (2010) Iron, lead, and children's behavior and cognition. *Annu Rev Nutr* 30:123-148. doi: 10.1146/annurev.nutr.012809.104758
 13. World Health Organization (2001) Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. WHO. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66914/1/WHO_NHD_01.3.pdf. Acessado 23 abr 2014.
 14. Lynch S (2007) Iron metabolism. In: Kraemer K, Zimmermann MB (ed) *Nutritional anemia*, 1st edn. Sight and Life, Switzerland, pp 59-76.
 15. Granado FS, Augusto RA, Muniz PT, Cardoso MA, ACTION Study Team (2013) Anaemia and iron deficiency between 2003 and 2007 in Amazonian children under 2 years of age: trends and associated factors. *Public Health Nutr* 16(10):1751-1759. doi: 10.1017/S1368980012005617
 16. Paoletti G, Bogen DL, Ritchey K (2014) Severe iron-deficiency anemia still an issue in toddlers. *Clin Pediatr* 53(14):1352-1358. doi: 10.1177/0009922814540990
 17. Saraiva BCA, Soares MCC, Santos LC, Pereira SCL, Horta PM (2014) Iron deficiency and anemia are associated with low retinol levels in children aged 1 to 5 years. *J Pediatr* 90(6):593-599. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.03.003
 18. Hulley SP, Cummings SR (1988) *Designing Clinical Research an Epidemiologic Approach*. Baltimore: Williams & Wilkin.
 19. Lohman TG, Roche AF, Martorel R (1988) *Anthropometric standardization reference manual*. Human Kinetics Books, Illinois.
 20. World Health Organization. WHO Anthro (version 3.2.2, January 2011) and macros. <http://www.who.int/childgrowth/software/es/index.html>. Acessado 15 out 2013.
 21. World Health Organization (2006) *WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development*. WHO.
 22. Gomes LF, Alves AF, Sevanian A, Peres CDEA, Cendoroglo MS; De Mello-Almada C, Quirino LM, Ramos LR, Junqueira VB (2004) Role of beta2-glycoprotein I, LDL-, and antioxidant concentrations in hypercholesterolemic elderly subjects. *Antioxid Redox Signal* 6:237-244.
 23. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA (1997) The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 26:224-227.
 24. Cardoso MA, Scopel KKG, Muniz PT, Villamor E, Ferreira UM (2012) Underlying factors associated with anemia in Amazonian children: a population-based, cross-sectional study. *PLoS ONE* 7(5):1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0036341
 25. Hadler MCCM, Colugnati FAB, Sigulem DM (2004) Risks of anemia in infants according to dietary iron density and weight gain rate. *Prev Med* 39(4): 713-721.
 26. Lynch S (2011) Case studies: iron. *Am J Clin Nutr* 94(2):673S-678S. doi: 10.3945/ajcn.110.005959
 27. Cameron BM, Neufeld LM (2011) Estimating the prevalence of iron deficiency in the first two years of life. *Nutr Rev* 69 Suppl 1:S49-S56. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00433.x.
 28. Scott JM (2007) Nutritional anemia: B-vitamins. In: Kraemer K, Zimmermann MB (ed) *Nutritional anemia*, 1st edn. Sight and Life, Switzerland, pp 111-132.

29. Hadler M, Sigulem DM, Alves MFC, Torres VM (2008) Treatment and prevention of anemia with ferrous sulfate plus folic acid in children attending daycare centers in Goiânia, Goiás State, Brazil: a randomized controlled trial. *Cad Saúde Pública* 24 Suppl 2: 259-271.
30. Pasricha S, Shet AS, Black JF, Sudarshan H, Prashanth NS, Biggs B (2011) Vitamin B-12, folate, iron, and vitamin A concentrations in rural Indian children are associated with continued breastfeeding, complementary diet, and maternal nutrition. *Am J Clin Nutr* 94:1358-1370. doi: 10.3945/ajcn.111.018580
31. Ministério da Saúde (2013) Programa Nacional de Suplementação de Ferro. MS. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_suplementacao_ferro_condutas_gerais.pdf. Acessado em 13 novembro 2014
32. Sociedade Brasileira de Pediatria (2012) Anemia ferropriva em lactentes: revisão com foco em prevenção. SBP. http://www.sbp.com.br/pdfs/Documento_def_ferro200412.pdf. Acessado 08 dezembro 2014.
33. Ministério da Saúde (2013) Portaria nº 1.920, de 5 de setembro de 2013. MS. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1920_05_09_2013.html. Acessado 26 janeiro 2015.
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2002) Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. ANVISA. http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f851a500474580668c83dc3fbc4c6735/RDC_344_2002.pdf?MOD=AJPERES. Acessado 08 dezembro 2014.

BLOCO I

Fatores demográficos e socioeconômicos

- Idade da criança
- Sexo
- Esgotamento sanitário
- Tratamento de água
- Renda per capita
- Escolaridade materna
- Número de crianças < 5 anos

BLOCO II

Características maternas e da gestação

- Idade materna
- Número de consultas pré-natal
- Peso ao nascer

BLOCO III

Estado nutricional, aleitamento materno e uso de suplemento

- Índice de Massa Corporal/idade
- Comprimento/idade
- Aleitamento materno exclusivo
- Tempo de aleitamento materno
- Uso de suplemento de ferro
- Tempo de uso do suplemento de ferro

Parâmetros bioquímicos

- Ácido fólico
- Vitamina B₁₂
- α -tocoferol
- Retinol
- Hemoglobina
- Proteína C-reativa

FERRITINA

Figura 1. Modelo teórico hierarquizado do processo de determinação da concentração de ferritina em crianças de um ano atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás, Brasil.

Tabela 1. Caracterização da amostra de crianças atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás, Brasil, 2013.

Variáveis	n	
Fatores ambientais e socioeconômicos		
Idade (meses)	230	13,5 [12,9-14,4]
Sexo	230	
Masculino		115 (50)
Feminino		115 (50)
Número de crianças <5 anos na casa	230	
1 criança		179 (77,8)
> 1 criança		51 (22,2)
Esgotamento sanitário	230	
Com rede pública		128 (56,1)
Sem rede pública		100 (43,9)
Tratamento de água	230	
Adequado (filtrada, fervida ou mineral)		182 (79,5)
Inadequado (não tratada ou clorada)		47 (20,5)
Renda per capita (reais)	227	300 [200-450]
Escolaridade materna (anos de estudo)	229	11 [8-11]
Características maternas e da gestação		
Idade materna (anos)	230	27 [23-32]
Nº de consultas de pré-natal	216	8 [6-10]
Peso ao nascer (kg)	229	3,2 ± 0,5
Aleitamento materno		
Aleitamento materno exclusivo (dias)	221	90 [30-150]
Tempo de aleitamento materno (dias)	230	180 [90-240]
Uso de suplemento		
Utilização de suplemento de ferro	228	
Nunca usou suplemento		112 (49,1)
Usa suplemento de ferro no momento da coleta de dados		62 (27,2)
Usou suplemento de ferro antes da coleta de dados		54 (23,7)
Estado nutricional		
Escore Z índice de IMC/idade	224	0,25 ± 1,24
Escore Z índice comprimento/idade	227	0,08 ± 1,19
Parâmetro bioquímico		
Proteína C-reativa (mg/L)	227	0,5 [0,2-1,8]

Valores expressos em mediana [P25-P75]; n (%) e média ± DP

Tabela 2. Análise de regressão linear simples das variáveis independentes sobre o desfecho *log* de concentração sérica de ferritina em crianças atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás, Brasil.

Variáveis	β^* (IC95%)	Valor de p
Idade da criança	0,003 (-0,001 – 0,007)	0,125
Sexo feminino	0,221 (-0,002 – 0,445)	0,053
Renda <i>per capita</i>	0,000 (-0,000 – 0,001)	0,865
Escolaridade materna	0,006 (-0,034 – 0,046)	0,762
Esgotamento sanitário com rede pública	-0,081 (-0,308 – 0,147)	0,487
Tratamento de água para beber adequado	-0,039 (-0,320 – 0,243)	0,788
Nº de crianças <5 anos na casa	0,096 (0,100 – 0,292)	0,336
Idade materna	0,011 (-0,004 – 0,027)	0,142
Nº de consultas pré-natal	0,004 (-0,039 – 0,047)	0,854
Peso ao nascer	-0,000 (-0,000 – 0,000)	0,255
Índice IMC/idade	0,017 (-0,075 – 0,108)	0,716
Índice comprimento/idade	-0,070 (-0,165 – 0,025)	0,149
Aleitamento materno exclusivo	-0,001 (-0,003 – 0,000)	0,169
Idade de desmame	0,000 (-0,001 – 0,002)	0,704
Uso de suplemento de ferro no momento da coleta de dados	0,263 (-0,005 – 0,531)	0,055
Tempo de uso do suplemento de ferro	0,001 (-0,000 – 0,003)	0,062
Ácido fólico	0,011 (0,002 – 0,020)	0,016
Vitamina B12	0,001 (0,000 – 0,002)	0,008
α -tocoferol	-0,012 (-0,030 – 0,006)	0,183
Retinol	-0,103 (-0,246 – 0,040)	0,156
Hemoglobina	0,066 (-0,054 – 0,185)	0,279
Proteína C-Reativa	0,023 (0,002 – 0,044)	0,031

IC95%= intervalo de confiança a 95%

*Coeficiente de regressão

Tabela 3. Análise de regressão linear múltipla de fatores relacionados à ferritina em crianças atendidas em Unidades Básicas de Saúde de Goiânia, Goiás, Brasil.

Variáveis	Ferritina		
	β^* (IC95%)	p	R ²
BLOCO I			0,0250
Sexo feminino	0,208 (-0,015 – 0,007)	0,068	
BLOCO III			0,1305
Uso de suplemento de ferro no momento da coleta de dados	0,315 (0,046 – 0,585)	0,022	
Índice comprimento/ idade	-0,079 (-0,174 – 0,015)	0,100	
Ácido fólico	0,009 (0,001 – 0,018)	0,037	
Vitamina B12	0,001 (0,000 – 0,002)	0,024	
Proteína C-Reativa	0,021 (0,000 – 0,042)	0,050	
α -tocoferol	-0,010 (-0,029 – 0,008)	0,275	

IC95%= intervalo de confiança a 95%

*Coeficiente de regressão

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo permitiu identificar dados importantes da deficiência de ferro. Inicialmente, é de se destacar os baixos valores de prevalência de deficiência de ferro e anemia das crianças atendidas em Unidades Básicas de Saúde em Goiânia, os quais são importantes para se conhecer o perfil da população estudada. Nesse âmbito, o valor da deficiência de ferro verificada é considerado de baixa frequência, o que indica efetividade de um ou mais fatores que influenciam a baixa prevalência, de forma distinta do que tem sido observado em outras localidades do País.

Dentre os fatores que predispõe a deficiência de ferro, observou-se que o consumo de suplemento de ferro melhorou os níveis de ferritina, o que demonstra que a suplementação é uma medida eficaz na melhora do perfil de ferro das crianças.

Outra contribuição do estudo, que não foi encontrada na literatura, refere-se à relação positiva entre os níveis de folato e ferritina, e entre as concentrações de vitamina B12 e esse desfecho, o que indica a relação do estado nutricional destas vitaminas com o ferro. Essa correlação corrobora a nova estratégia de saúde pública brasileira de suplementação de múltiplos micronutrientes em pó, que está sendo implantada em creches, a qual pode trazer resultados satisfatórios uma vez que o consumo adequado de outros micronutrientes, dentre eles o folato e a vitamina B12, melhora o estado nutricional de ferro. No entanto, esta relação precisa ser melhor estudada, por meio de ensaios clínicos, para que seja possível identificar, de forma detalhada, se a concentração dos referidos micronutrientes sofrem correlação devido ao consumo concomitante ou se decorre de alguma etapa de utilização destes micronutrientes pelo organismo.

A principal limitação deste estudo foi a não realização de inquérito alimentar. Com efeito, este instrumento possibilitaria avaliar se o consumo alimentar está associado às baixas prevalências de deficiência de ferro e anemia e, ainda, ajudar na explicação da relação entre os níveis séricos das vitaminas B12 e ácido fólico com a ferritina. Nesse ponto, sugere-se a realização de estudos que avaliem a relação entre o consumo alimentar e o estado nutricional de ferro em lactentes.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Questionário de triagem

QUESTIONARIO DE TRIAGEM	
Identificação da criança:	
Data da entrevista	
1. Entrevistador	
2. Cidade: (1) Rio Branco (2) Goiânia (3) Olinda (4) Porto Alegre	
3. Nome da UBS:	
4. UBS Tipo: (1) Saúde da Família (2) Tradicional	
5. Nome da criança:	
6. Sexo: (0) Masculino (1) Feminino	
7. Data de nascimento da criança:	
8. Idade (meses):	
9. Quem irá responder o questionário: (1) mãe biológica (2) mãe adotiva (3) pai (4) avós (5) tia (6) cuidador/babá (7) outros	
10. Nome da mãe/responsável:	
11 e 12. Telefones Residenciais :	13 a 16. Celulares:
<i>Informações sobre o endereço</i>	
17. CEP:	18 e 19. Tipo logradouro (Rua, Avenida, etc):
20. Nome do logradouro:	21. Numero: 22. Compl.
23. Bairro:	24. Cidade: 25. Estado :
26. A criança fez o teste do pezinho? (0) Não (1) Sim (99) NS (se "não", pular p/ Q.29 e preencher Q.27 e Q.28 c/ 88)	
27. Se sim, deu alguma alteração? (0) Não (1) Sim (88) NA (99) NS (se "não", pular p/ Q.29 e preencher Q.28 c/ 88)	
28. Se, sim, qual alteração? (1) fenilcetonúria, (2) hipotireoidismo congênito, (3) anemia falciforme (4) fibrose cística (88) NA (99) NS	
29. A criança apresenta alguma doença (crônica ou congênita)? (0) Não (1) Sim (99) NS (se não, pular para Q.32 e preencher Q30 e Q31 com 88)	
30. Se sim, qual? (1) malária (2) portadora de HIV (3) tuberculose (4) anemia (5) outra (88) NA (99) NS (Se "outra" preencher Q31, se diferente de "outra" pular para Q32 e preencher Q31 com 88)	
31. Se, outra qual?	
32. Nasceu de parto gemelar, tem irmão gêmeo? (0) Não (1) Sim (99) NS	
33. Idade gestacional (semanas) da mãe quando a criança nasceu (consultar cartão)? (1) <37 semanas (premature) (2) >=37 semanas (99) NS	
34. A criança está fazendo algum tratamento? (0) Não (1) Sim (99) NS (Se "não", pular para Q36 e preencher Q35 com 88)	
35. Se sim, qual? _____ (88) NA (99) NS	
36. Elegível? (1) Sim, para controle (2) Sim, para intervenção (3) Não elegível	

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Efetividade da fortificação caseira com vitaminas e minerais na prevenção da deficiência de ferro e anemia em crianças menores de um ano: estudo multicêntrico em cidades brasileiras.

Pesquisador Responsável: Prof^ª. Dra. Maria Claret Costa Monteiro Hadler, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás. Telefone (62) 3209-6270, ramal 213, email claretheadler@uol.com.br

Este projeto tem o objetivo de avaliar o efeito do uso de vitaminas e minerais em pó na alimentação infantil para prevenção de anemia e deficiência de ferro em crianças de 6 a 23 meses de idade.

A metodologia da pesquisa inclui entrevistas e grupo focal sobre história individual e familiar, hábitos e práticas alimentares, medidas de peso e altura de sua criança. Coleta de sangue da criança será realizada entre os 12 e 14 meses de idade para avaliação de presença de anemia, deficiência de ferro e/ou de vitaminas A, D, E, B12 e ácido fólico. Você deverá trazer sua criança pela manhã em jejum de pelo menos 3 horas, ou seja, antes de mamar ou comer ao acordar, na data a ser agendada conforme sua preferência.

As crianças que ingressarem na pesquisa com idade entre 6 e 8 meses receberão 60 pequenos envelopes (saches) com vitaminas e minerais, que deverá ser acrescentado na comida ou papinhas de frutas ou verduras após estar pronta e no momento de oferecer à criança. Deverá ser acrescentado apenas um sache por dia durante dois a três meses.

Durante a execução do projeto o desconforto esperado refere-se à coleta de sangue que utilizará profissionais treinados e material descartável. Por isso, os riscos são mínimos e comparáveis a qualquer outra coleta de sangue em laboratórios de análises clínicas. A coleta de sangue será feita na unidade de saúde ou no laboratório, conforme sua preferência. Caso prefira ir ao laboratório, você receberá dois passes de ônibus após a coleta do sangue. Caso sua criança esteja doente ou com febre no dia do exame de sangue, será marcado um novo dia para coleta do sangue.

Custos: Todos os exames de sangue serão gratuitos, ou seja, você não terá nenhum gasto.

Benefícios: Os resultados serão enviados para seu domicílio ou entregues pela equipe de pesquisadores em parceria com agentes de saúde. Os casos de crianças anêmicas e/ou com deficiências de ferro ou vitaminas receberão tratamento completo conforme orientação médica da equipe de pesquisa em parceria com profissionais de saúde da Unidade Básica de Saúde. Ao receber os resultados dos exames você receberá orientações para prevenção da anemia e/ou deficiência de ferro e de vitaminas com a alimentação.

Voluntariedade na participação: A participação na pesquisa é livre e não envolve nenhum custo, podendo retirar o seu consentimento a qualquer momento sem nenhum prejuízo a você ou a sua criança. O presente estudo não fornecerá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela participação.

Todas as informações obtidas e os resultados das análises bioquímicas **serão mantidos em sigilo.**

Você poderá tirar todas as suas dúvidas sobre o estudo neste momento ou posteriormente com o entrevistador.

DECLARAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELA CRIANÇA

Após ler e receber explicações sobre a pesquisa e ter meus direitos de:

1. receber resposta a qualquer pergunta e esclarecimento sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados à pesquisa;
2. retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo;
3. não ser identificado e ser mantido o caráter confidencial das informações relacionadas à privacidade.
4. procurar esclarecimentos com o **Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, no telefone 62 3521-1215 ou Prédio da Reitoria, piso 1, Campus Samambaia (Campus II), CEP: 74001-970, Goiânia – GO. Email: CEP.prppg.ufg@gmail.com, ceua.ufg@gmail.com, em caso de dúvidas ou notificação de acontecimentos não previstos.**

Declaro estar ciente do exposto e desejar que _____ participe da pesquisa.

Goiânia, ____ de _____ de _____ .

Nome do responsável pela criança: _____

Assinatura: _____

Eu, _____, declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto ao participante e/ou responsável.

_____ Data: ____/____/____.

Telefone:

APÊNDICE C – Questionário Inicial

BRASIL FORTIFICAÇÃO CASEIRA COM VITAMINAS E MINERAIS		unicef	CNPq
QUESTIONÁRIO ÚNICO DO GRUPO CONTROLE (12 a 14 meses)			
Identificação da criança:			
Data da entrevista (dd/mm/aa):		/ /	
Nome do Entrevistador:			
BLOCO 1- Dados do Centro de Pesquisa e Unidade de Saúde			
1. Cidade: (1) Rio Branco (2) Goiânia (3) Olinda (4) Porto Alegre			
2. Nome da UBS:			
3. UBS Tipo: (1) Saúde da Família (2) Tradicional			
BLOCO 2- Identificação da criança (solicitar a certidão de nascimento)			
1. Nome da criança (sem abreviações):			
2. Sexo: (0) masculino (1) feminino			
3. Data de nascimento (conferir na certidão de nascimento ou cartão da criança):		/ /	
4. Quem irá responder ao questionário? (1) mãe biológica (2) mãe adotiva (3) pai (4) avós (5) vizinha (6) cuidador/babá (7) outros			
5. Nome da mãe			
6. Nome do entrevistado (preencher caso não for a mãe):			
7. RG da mãe/entrev.: _____		8.UF: _____	9.CPF: _____
10. A criança mora com a mãe biológica? (0) Não (1) Sim			
11 e 12. Tel. Residenciais:		13 e 16. tel Celulares:	
<i>Informações sobre o endereço</i>			
17. CEP: _____		18 e 19. Tipo logradouro (Rua, Avenida, etc):	
20. Nome do logradouro:		21. Numero:	22. Compl.
23. Bairro:		24. Cidade:	25. Estado:
BLOCO 3- Dados Maternos			
1. Os dados a seguir se referem a: (1) mãe biológica (2) mãe adotiva (3) responsável			
2. Especificar nome do responsável legal (caso não seja a mãe ou o informante da Q6 Bloco2):			
3. Cidade de nascimento da mãe/resp. legal:			
4. Estado de nascimento da mãe/resp. legal:			
5. Quanto tempo a mãe/resp. mora no local (anos)? (anotar "0" se menos de 1 ano)			
6. Qual a idade da mãe/resp. (anos)? ____ anos (99) NS			
7. Cor/raça da mãe (só para biológica): (1) branca (2) negra (3) parda (4) indígena (5) amarela (6) outra (99) NS			
8. Estado civil da mãe/resp? (1) Casada/mora junto (2) Viúva (3) Solteira (4) separada (99) NS			
9. Quantidade de filhos vivos da mãe biológica: ____ (99) NS			
10 e 11. Até que série a mãe/resp. completou na escola: 10. _____ série 11. _____ grau (00) analfabeta (88) não frequentou escola, mas sabe ler e escrever (99) NS			
12. Ocupação da mãe: (1) Dona de casa (2) Trabalha fora (3) Trabalho remunerado em casa (99) NS			

BLOCO 4- Dados Socioeconômicos			
1. Quantas pessoas moram na casa? _____ (99) NS			
2. Quantos são menores de 5 anos? _____ (99) NS (incluir a criança pesquisada)			
3 e 4. Até que série o pai completou na escola: 3. _____ série 4. _____ grau (00) analfabeto (88) não frequentou escola, mas sabe ler e escrever (99) NS			
5. Ocupação do pai. (1) remunerada formal (2) remunerada Informal (3) Não trabalha/Desempregado (4) Aposentado (99) NS			
6. Cor/raça do pai biológico: (1) branca (2) negra (3) parda (4) indígena (5) amarela (6) outra (99) NS			
7. Quem é o chefe da família? (1) pai (2) mãe (3) avós (4) outro (se pai ou mãe pular para Q8)			
8 e 9. Até que série o chefe da família completou na escola? 8. _____ série 9. _____ grau (00) analfabeto (88) não frequentou escola, mas sabe ler e escrever (99) NS			
10. Ocupação do chefe de família. (1) remunerada formal (2) remunerada Informal (3) Não trabalha/Desempregado (4) Aposentado (99) NS			
11. Qual a renda total da família no último mês (sem casa decimal)?			
12. Recebe Bolsa Família? (0) não (1) sim (99) NS			
13. Se sim, quanto (valor inteiro, não usar casa decimal)? R\$ _____			
14. Recebe outros benefícios financeiros? (0) Não (1) Sim (99) NS			
15. Se sim, quanto (valor inteiro, não usar casa decimal)? R\$ _____			
16. Na casa tem luz elétrica? (0) não (1) sim, (99) NS			
17. Possui TV ? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
18. Possui aparelho de som/rádio? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
19. Possui banheiro com vaso sanitário? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
20. Possui carro próprio? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
21. Possui moto própria? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
22. Possui bicicleta? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
23. Possui celulares em uso? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
24. Possui Computador/Note funcionando? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
25. Possui máquina de lavar roupa? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
26. Possui geladeira? (0) não (1) sim, uma (2) sim, mais de uma (99) NS			
27. Possui freezer? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
28. Possui fogão? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
29. Possui microondas? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
30. Possui Vídeo cassete/ DVD? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
31. Possui linha de telefone fixo? (0) não (1) sim, um (2) sim, mais de um (99) NS			
32. Possui TV a cabo? (0) não (1) sim (99) NS			
33. Tem acesso a internet banda larga? (0) não (1) sim (99) NS			
34. Qual o tipo de esgotamento sanitário? (1) Rede pública (2) Fossa rudimentar (3) Fossa séptica (4) Vala/Céu aberto (99) NS			
35. De onde vem a água que a família utiliza? (1) Rede pública (2) Sistema/água da chuva (3) Poço/Cacimba (4) Rio/igarapé (5) Outro (99) NS			
36. Qual o tratamento da água de beber? (0) não tratada (1) filtrada (2) clorada (3) fervida (4) mineral (5) outro (99) NS			


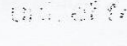

BLOCO 5- Dados da Criança		
1. A mãe (biológica) realizou pré-natal?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
2. Quantas consultas pré-natal a mãe fez na gravidez desta criança? ____ ____	(99) NS	
3. Peso ao nascer: ____ ____ ____ gramas	(9999) NS (Se não sabe preencher Q4 com 88)	
4. Peso ao nascer obtido de:	(1) Cartão da criança (2) referido pela mãe/resp (88) NA	
5. Comprimento ao nascer: ____ ____ ____ cm	(9999) NS (Se não sabe, preencher Q6 com 88)	
6. Comprimento ao nascer obtido de:	(1) Cartão da criança (2) referido pela mãe/resp (88) NA	
7. Idade gestacional: ____ ____ semanas	(99) NS	
8. Tipo de parto:	(1) Cesárea (2) Normal (3) Normal com fórceps (99) NS	
9. A criança frequenta creche?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
10. Nome da creche:		
11. Se sim, qual turno?	(1) turno integral (2) meio turno (99) NS (88) NA	
12. Idade em que entrou na creche: ____ ____ mês		
BLOCO 6- Condições de Saúde da Criança		
1. A criança foi internada alguma vez desde que nasceu?	(0) Não (1) Sim (99) NS (Se "não", preencher Q2 a Q6 com 88)	
Se sim, responder as questões abaixo		
2. Diarreia	(0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS	
3. Pneumonia	(0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS	
4. Bronquite	(0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS	
5. Outro motivo?	(0) Não (1) Sim (88) Não foi internada (99) NS	
6. Se outro, qual?		
7. A criança teve episódios de diarreia nos últimos 15 dias?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
8. Se teve diarreia, qual a duração: ____ ____ dias	(88) NA (99) NS	
9. A criança apresentou febre nos últimos 15 dias?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
10. A criança apresentou tosse nos últimos 15 dias?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
11. Teve chiado no peito ou dificuldade de respirar ou cansaço?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
12. Teve algum outro problema de saúde nos últimos 15 dias?	(0) Não (1) Sim (99) NS	
13. Se sim, qual?		
14. A criança já teve diagnóstico de anemia?	(0) Não (1) Sim (99) NS	

BLOCO 7. Uso de suplementos					
Nome do suplemento:	Utiliza ou utilizou?	Dose:	Frequencia:	Idade no início do uso:	Tempo de uso:
NFERRO	FERRO	DFERRO	FQFERRO	IDFERRO	TPFERRO
Ferro:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	___ gotas (99) NS (88) NA	___ X/dia ___ X/sem ___ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	___ meses (99) NS (88) NA	___ dias ___ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)
NVITAD	VITAD	DVITAD	FQVITAD	IDVITAD	TPVITAD
Vit.A+D:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	___ gotas (99) NS (88) NA	___ X/dia ___ X/sem ___ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	___ meses (99) NS (88) NA	___ dias ___ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)
NPVFER	PVFER	DPVFER	FQPVFER	IDPVFER	TPPVFER
Poliv. c/ ferro:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	___ gotas (99) NS (88) NA	___ X/dia ___ X/sem ___ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	___ meses (99) NS (88) NA	___ dias ___ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)
NPVSEM	PVSEM	DPVSEM	FQPVSEM	IDPVSEM	TPPVSEM
Poliv. s/ ferro:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	___ gotas (99) NS (88) NA	___ X/dia ___ X/sem ___ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	___ meses (99) NS (88) NA	___ dias ___ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)
NOUTRO	OUTR	DOUTR	FQOUTR	IDOUTR	TPOUTR
outro:	(0) nunca usou (1) sim, usou (2) sim, usa (99) NS	___ gotas (99) NS (88) NA	___ X/dia ___ X/sem ___ X/mês (99) NS (88) NA (calcular a freq. em mês para digitar)	___ meses (99) NS (88) NA	___ dias ___ meses (99) NS (88) NA (calcular o tempo em dias para digitar)

BLOCO 8 - Alimentação da Criança					
1. A criança mamou no peito na primeira hora ao nascer?			(0) Não (1) Sim (99) NS		
2. A criança ainda MAMA no peito?			(0) Não (1) Sim (99) NS		
3. Se a criança mamou ou mama no peito, até que idade recebeu somente leite materno, sem outro alimento, nem água ou chás (preencher em dias)?			_____ dia(s) _____ mês(es) (888) ainda recebe só LM (sem água nem chá) (999) NS		
4. Se a criança mamou no peito, mas não mama mais, até que idade MAMOU (preencher em dias)?			_____ dia(s) _____ mês(es) (0) nunca mamou (888) ainda mama (999) NS		
Com que idade começou a receber: nas questões abaixo utilizar 888 para "não recebe" e 999 para "não sabe"					
5. Água (preencher a idade em dias no campo cinza)			_____ mês(es) _____ dia(s)		
6. Chá (em dias)			_____ mês(es) _____ dia(s)		
7. Fruta/suco de frutas (em dias)			_____ mês(es) _____ dia(s)		
8. Formula Infantil (em dias)			_____ mês(es) _____ dia(s)		
9. Leite de vaca ou de outro animal (em dias)			_____ mês(es) _____ dia(s)		
10. Hortaliças (verduras, legumes) (em dias)			_____ mês(es) _____ dia(s)		
11. Carnes (frango, carne ou peixe) (em dias)			_____ mês(es) _____ dia(s)		
12. Feijões (feijão, lentilha, ervilha) (em dias):			_____ mês(es) _____ dia(s)		
13. Cereais (farinhas, mingau, macarão, biscoitos) (em dias):			_____ mês(es) _____ dia(s)		
BLOCO 9- Antropometria					
1. Peso mãe-bebê1 (Kg):					
2. Peso mãe-bebê2 (Kg):					
3. Peso mãe1 (Kg):					
4. Peso mãe2 (Kg):					
5. Comprimento do bebê1 (cm):					
6. Comprimento do bebê2 (cm):					

AGRADECER A COLABORAÇÃO E SE DESPEDIR DA MÃE

APÊNDICE D – Questionário de coleta de sangue

 FORTIFICAÇÃO CASEIRA COM VITAMINAS E MINERAIS  	
COLETA DE SANGUE	
1. Número do Formulário	COD
2. Nome do Entrevistador:	ENTREV
3. Cidade: (1) Rio Branco (2) Goiânia (3) Olinda (4) Porto Alegre	CIDAD
4. Nome da UBS:	UBS
5. Nome da criança (sem abreviações):	CRI
5.1. Data de nascimento da criança:	DATA1
5.2. Número de identificação da criança:	NCR
6. Nome da mãe	MAE
6.1. RG da mãe/responsável:	RGMAE
7. Nome do responsável (caso não seja a mãe que estiver acompanhando a criança):	NRESP
8. Data da coleta (dd/mm/aa):	DATAE
9. A criança está bem hoje? (1) Sim (0) Não (se estiver bem, preencher Q9.1 e Q9.2 com 88)	CRIBEM
9.1. Está com febre? (0) Não (1) Sim Se, sim, anotar temperatura °C? ____ (88) NA	CRIFEBRE
9.2. Apresenta diarreia? (1) Sim (0) Não (88) NA	CRIDIAR
10. Coletou sangue? (1) Sim (0) Não	SANGUE
10.1. Hora da coleta: ____ horas ____ minutos	HCOLET
Quando e em qual horário a criança comeu ou bebeu algo pela última vez?	
11. Água quando?: (1) hoje (2) ontem (99) NS	AL1DO
11.1. Água em que horário: ____ horas ____ minutos	AL1HOR
12. Alimento quando?: (1) hoje (2) ontem (99) NS	AL2DO
12.1. Alimento em que horário: ____ horas ____ minutos	AL2HOR
13. Hemocue: ____ . ____ g/dL	HEMOC

ANEXOS

**ANEXO A – Protocolo de Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética da
Universidade de São Paulo (USP)**



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo

OF.COEP/053/13

24 de junho de 2013.

Prezada pesquisadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, em sua 4.ª/13 Sessão Ordinária, realizada em 21/06/2013, analisou de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, o protocolo de pesquisa n.º 2291, intitulado "EFETIVIDADE DA FORTIFICAÇÃO CASEIRA COM VITAMINAS E MINERAIS NA PREVENÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO E ANEMIA EM CRIANÇAS MENORES DE UM ANO: ESTUDO MULTICÊNTRICO EM CIDADES BRASILEIRAS", do grupo III, sob responsabilidade da pesquisadora **Marly Augusto Cardoso**, considerando-o **APROVADO**. Salienta-se, ainda, que a documentação, referente às manifestações da ANVISA, deverá ser apresentada ao COEP sempre que houver alguma nova comunicação oficial em relação ao projeto.

Cabe lembrar que, de acordo com a Res. CNS 196/96, são deveres do(a) pesquisador(a): 1) Comunicar de imediato qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste Comitê de Ética em Pesquisa para dar continuidade à pesquisa; 2) Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo COEP, no caso eventual auditoria; 3) Comunicar formalmente a este Comitê por ocasião do encerramento da pesquisa; 4) Elaborar e apresentar relatórios parciais e final; 5) Justificar perante o COEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Prof. Tit. Cláudio Leone

Decano do Comitê de Ética em Pesquisa - FSP/USP

Ilm.ª Sr.ª
Prof.ª Assoc. **Marly Augusto Cardoso**
Departamento de Nutrição
Faculdade de Saúde Pública da USP

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética da Universidade Federal de Goiás (UFG)



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Goiânia, 19 /04 /12

PARECER CONSUBSTANCIADO REFERENTE AO PROJETO DE PESQUISA, PROTOCOLADO NESTE COMITÊ SOB O N.: 065/12

I – Identificação

- Título do projeto: Efetividade da fortificação caseira com vitaminas e minerais na prevenção da deficiência de ferro e anemia em crianças menores de um ano: estudo multicêntrico em cidades brasileiras
- Pesquisador Responsável: Maria Claret C. M. Hadler
- Pesquisadores Participantes: Maria do Rosário G. Peixoto, Lara Livia Santos da Silva, Wanessa Santana Braga
- Instituição onde será realizado o estudo: Faculdade de Nutrição
- Data de apresentação ao CEP/UFG: 29/03/12
- Área Temática: Grupo III

Comentários do relator frente à Resolução CNS 196/96 e complementares em particular sobre:

II – Estrutura do Protocolo

CD; Folha de rosto CEP-UFG; Folha de rosto da CONEP com assinatura do responsável pela pesquisa e do responsável pela instituição; Termo de compromisso; Projeto de Pesquisa; TCLE; Formulário de triagem; Formulário inicial; formulário de seguimento grupo intervenção; Formulário coleta de sangue; Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa-COEP/067/12 da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; Declaração de anuência e termo de compromisso da diretora de atenção à saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia; Norma operacional nº 01/2112; Termo de concessão e aceitação de apoio financeiro a projeto/CNPq.

III – Projeto de pesquisa

Objetivo: Avaliar a efetividade da fortificação caseira com vitaminas e minerais na prevenção da anemia e deficiência de ferro em crianças menores de um ano em cidades brasileiras. Em Específico: 1)- Avaliar a efetividade da estratégia de fortificação caseira na redução da prevalência de anemia e deficiência de ferro em crianças menores de um ano. 2)- Avaliar a adesão, aceitabilidade e possíveis efeitos colaterais do uso do suplemento com vitaminas e minerais na alimentação complementar. 3)- Analisar a percepção (fatores limitantes e facilitadores) dos pais e/ou responsáveis pelas crianças sobre a estratégia de fortificação caseira com vitaminas e minerais. 4)- Avaliar a percepção (fatores limitantes e facilitadores) dos profissionais de saúde sobre a estratégia de fortificação caseira com vitaminas e minerais. 5)- Comparar a efetividade da estratégia de fortificação caseira na redução da prevalência de anemia e deficiência de ferro segundo o modelo da atenção básica.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Análise das questões éticas:

Trata-se de estudo multicêntrico a ser realizado em cidades brasileiras (Goiânia, Olinda, Rio Branco e Porto Alegre) selecionadas pelo Ministério da Saúde. O delineamento do estudo será do tipo ensaio de campo pragmático em conglomerados constituídos por Unidades Básicas de Saúde (UBS) da rede pública segundo modelo da atenção básica (Tradicional e Estratégia Saúde da Família) nos municípios selecionados. Para o centro colaborador de Goiânia, o estudo será desenvolvido em Unidades de Saúde Tradicionais e em área com Estratégia Saúde da Família para verificar a logística de implantação da estratégia de fortificação caseira nos dois modelos de atenção da rede básica de saúde. Nos demais centros colaboradores, serão utilizados o modelo Tradicional em Rio Branco e Porto Alegre e o modelo Estratégia Saúde da Família em Olinda.

- Critérios de Inclusão e exclusão: Serão elegíveis ao estudo crianças entre 6 e 8 meses idade (Grupo Intervenção) e entre 12 e 14 meses de idade (Grupo Controle) residentes no território das UBS selecionadas e que não estiverem fazendo uso de suplemento de ferro no momento do recrutamento. Serão excluídas do estudo crianças com malária, portadoras de HIV, tuberculose, hemoglobinopatias e as que estiverem em tratamento da anemia no momento inicial da pesquisa.

- Garantia da Privacidade e Confidencialidade estão contempladas no projeto de pesquisa.

- Cronograma: Adequado. Início coleta de dados maio de 2012.

- Orçamento - Projeto financiado pelo CNPq – Edital/chamada: Encomendas MS-2011.

- Avaliação de riscos e benefícios: Relatam risco mínimo associado à coleta de sangue com material descartável. Como benefício da pesquisa relatam avaliação nutricional individual e colaboração na definição de estratégias para prevenção de anemia e deficiência de ferro na infância.

- Análise da metodologia e sua adequação aos objetivos da pesquisa: A metodologia encontra-se adequada.

- Verificação das condições para realização da pesquisa. As condições são adequadas e os currículos dos pesquisadores são compatíveis com a pesquisa proposta.

IV – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

- O TCLE está adequado, apresentado linguagem clara e cumpre com o solicitado no protocolo. No TCLE está garantida a interrupção, podendo retirar o seu consentimento a qualquer momento sem nenhum prejuízo aos pais e a criança. Está garantido que todas as informações obtidas e os resultados das análises bioquímicas serão mantidos em sigilo, bem como não ser identificado e ser mantido de caráter confidencial das informações relacionadas à privacidade.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

VI – Parecer do CEP:

Após análise dos documentos, páginas -01-55, de acordo com a Resolução CNS 196/96, o parecer, S.M.J deste comitê, é pela **APROVAÇÃO**. Solicitamos à pesquisadora responsável, assim que obtiver manifestação final da ANVISA enviar, também, ao CEP/UFG, para compor este protocolo.

De acordo com a Res. CNS 196/96, são deveres do(a) pesquisador(a):

1)- Comunicar de imediato qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste Comitê de Ética em Pesquisa para dar continuidade à pesquisa; 2)- Manter sob sua guarda em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco anos), os dados da pesquisa contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; 3)- Comunicar formalmente a este Comitê por ocasião do encerramento da pesquisa; 4)- Elaborar e apresentar relatórios parciais e final; 5)- Justificar perante o CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

VI – Data da reunião: 23 de abril de 2012

Assinatura do(a) Coordenador(a)/ CEP/UFG:

João Batista de Souza
Prof. João Batista de Souza
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação - UFG

ANEXO C – Declaração de anuência da Secretaria Municipal de Saúde

PREFEITURA MUNICIPAL DE GOIÂNIA
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
DIRETORIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

Prefeitura
Goiânia
O trabalho que você vê

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA e TERMO DE COMPROMISSO

Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo de pesquisa intitulado “Efetividade da fortificação caseira com vitaminas e minerais na prevenção da deficiência de ferro e anemia em crianças menores de um ano: estudo multicêntrico em cidades brasileiras”.

Declaro ainda, estar ciente da realização da pesquisa acima intitulada nas Unidades de Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.

DIRETORIA DE ATENÇÃO À SAÚDE DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, em Goiânia, aos 17 dias do mês de agosto de 2011.

Dra. Cristina A. Borges P. Laval
Diretora de Atenção à Saúde
Decreto nº. 851/2011

ANEXO D – Normas de publicação – European Journal of Nutrition

Types of Papers

- Accepted article types: Original Articles, Reviews, Short Communications, Letters to the Editors.
- Declaration of Conflict of Interest is mandatory for all submissions. Please refer to the section "Integrity of research and reporting" in the Instructions for Authors.
- Original Articles must not exceed 25 manuscript pages of max. 32 lines each. Exceptions can be made only with the agreement of the responsible Editor.
- Short Communications should not have more than 4 authors, and not contain more than 1000 words and 10 references. Summary and key words are not required. Preliminary results of highly innovative studies may be submitted as Short Communications.
- Letters to the Editors should not have more than 4 authors, and not contain more than 1000 words and 10 references. Summary and key words are not required. Letters are expected to provide substantive comments on papers published in the EJM. Both the letter and a reply, if appropriate, are published together whenever possible.
- Please submit Original Articles, Reviews, Short Communications electronically via Editorial Manager using the hyperlink "Submit online"
- Please send Letters to the Editor directly to the following e-mail address: eurjnutr@gmail.com

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Authors should submit their manuscripts online. Electronic submission substantially reduces the editorial processing and reviewing times and shortens overall publication times. Please follow the hyperlink "Submit online" on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Title Page

Title Page

- The title page should include:
- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusions

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Text

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

- LaTeX macro package (zip, 182 kB)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a

reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section before the reference list. The names of funding organizations should be written in full.

Line numbering:

Please activate the line numbering function for your manuscript.

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article
Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8
Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:
Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329
- Article by DOI
Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. doi:10.1007/s001090000086
- Book
South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

- Book chapter
Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) The rise of modern genomics, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257
- Online document
Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007
- Dissertation
Trent JW (1975) Experimental acute renal failure. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

- ISSN.org LTWA
If you are unsure, please use the full journal title.
For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.
- EndNote style (zip, 2 kB)
Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file `sbasic.bst` which is included in Springer's LaTeX macro package.

Tables

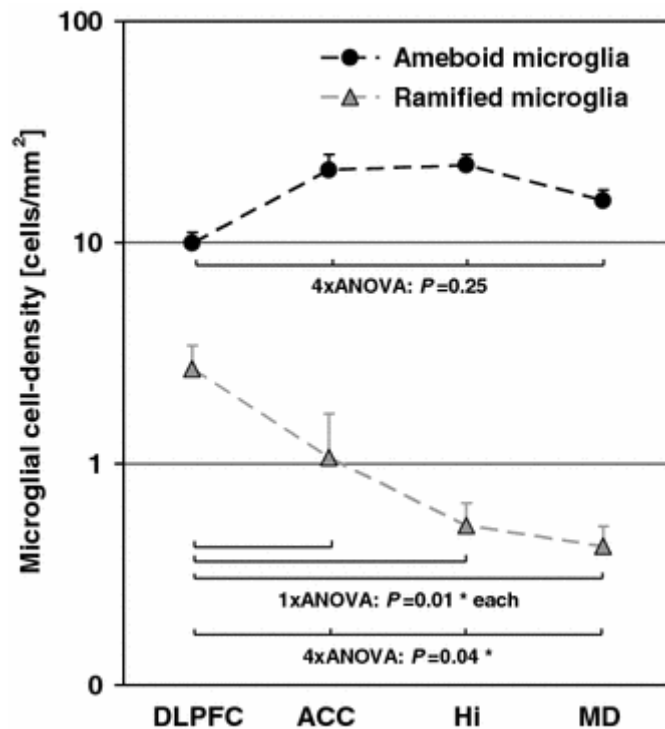
- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Artwork and Illustrations Guidelines

Electronic Figure Submission

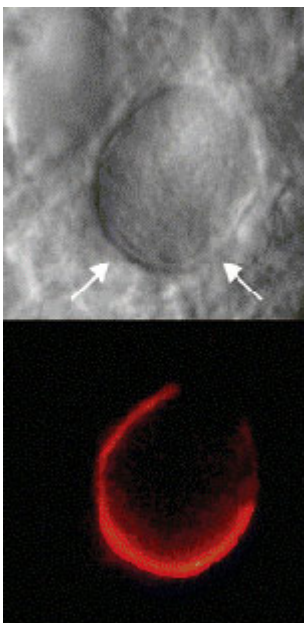
- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art



- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

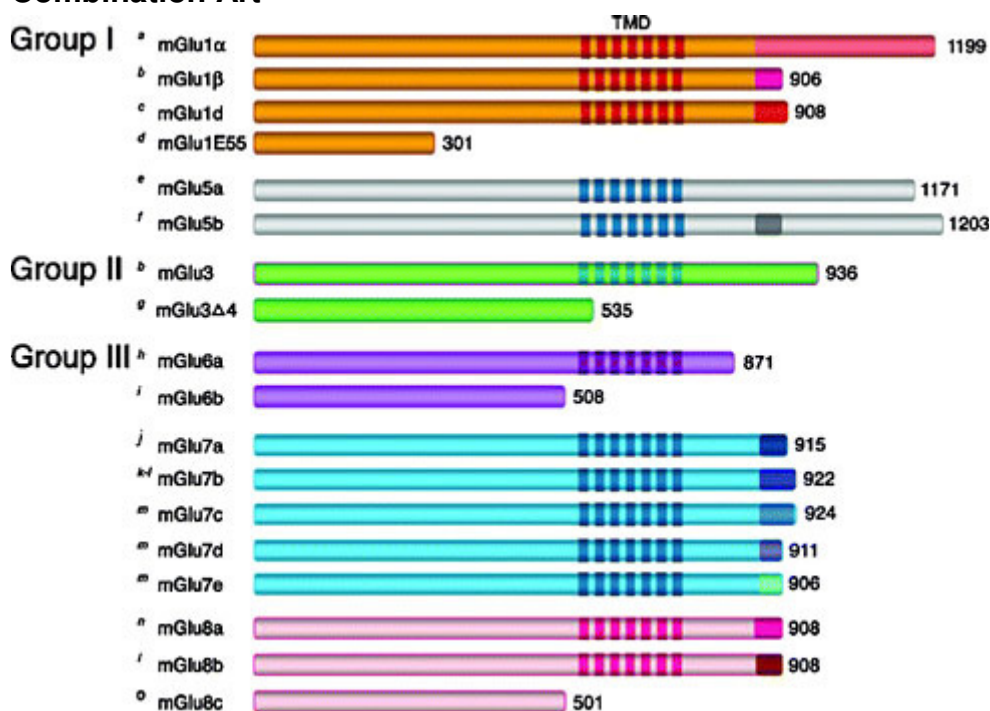
Halftone Art



- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.

- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art



- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.
- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.
- For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
- Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)

- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

Electronic Supplementary Material

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.
- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

- Always use MPEG-1 (.mpg) format.

Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.
- If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
- Refer to the supplementary files as "Online Resource", e.g., "... as shown in the animation (Online Resource 3)", "... additional data are given in Online Resource 4".
- Name the files consecutively, e.g. "ESM_3.mpg", "ESM_4.pdf".

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
- Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

Integrity of research and reporting

Ethical standards

Manuscripts submitted for publication must contain a statement to the effect that all human and animal studies have been approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

It should also be stated clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Details that might disclose the identity of the subjects under study should be omitted.

These statements should be added in a separate section before the reference list. If these statements are not applicable, authors should state: The manuscript does not contain clinical studies or patient data.

The editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned requirements

Conflict of interest

Authors must indicate whether or not they have a financial relationship with the organization that sponsored the research. This note should be added in a separate section before the reference list.

If no conflict exists, authors should state: The authors declare that they have no conflict of interest.

Does Springer provide English language support?

Manuscripts that are accepted for publication will be checked by our copyeditors for spelling and formal style. This may not be sufficient if English is not your native language and substantial editing would be required. In that case, you may want to have your manuscript edited by a native speaker prior to submission. A clear and concise language will help editors and reviewers concentrate on the scientific content of your paper and thus smooth the peer review process.

The following editing service provides language editing for scientific articles in all areas Springer

publishes in:

- [Edanz English editing for scientists](#)

Use of an editing service is neither a requirement nor a guarantee of acceptance for publication.

Please contact the editing service directly to make arrangements for editing and payment.

After Acceptance

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer's web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and offprints. Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

- [Springer Open Choice](#)

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution License..

Offprints

Offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.